ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ
VESTNIK ARITMOLOGII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 31 № 1 (115) 2024

Издается с 1993 года

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ*:
А.Ш. Ревишвили
Е.В. Шляхто

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕДАКТОРЫ:
М.М. Медведев
Е.Н. Михайлов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ
Ю.О. Муравская

ПОМОЩНИК РЕДАКТОРА
Н.З. Гасымова

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

Рецензенты номера: Артюхина Е.А., Батурова М.А., Вайханская Т.Г., Гасымова Н.З., Горев М.В., Дурманов С.С., Елесин Д.А., Загидуллин Н.Ф., Каронова Т.Л., Канорский С.Г., Костарева А.А., Колоцей Л.В., Комиссарова С.М., Криволапов С.Н., Мамчур С.Е., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., Никифоров В.С., Приходько Н.А., Филатов А.Г., Харлап М.С., Хоменко Е.А., Чернова А.А., Шлевков Н.Б., Шнейдер Ю.А., Шубик Ю.В.

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати № 016512 от 13 августа 1997 г.
Периодичность: 4 номера в год. **Подписной индекс каталога Почты России:** ПМ033. Свободная цена.

Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons.

Журнал включен в Scopus, Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, Российский индекс научного цитирования (включен в ядро РИНЦ), двухлетний импакт-фактор РИНЦ - 0,403.
Электронная версия: https://vestar.elpub.ru, www.vestar.ru, www.elibrary.ru. Префикс DOI: 10.35336.

© Вестник аритмологии, 2024

Адрес редакции: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Электронная почта: vestnik_aritmologii@mail.ru.
Сдано в набор 25.01.2024 г. Подписано в печать 16.02.2024 г. Отпечатано в ООО «Аргус СПб».
Адрес типографии: 198320, г. Санкт-Петербург, Красное Село, ул. Свободы, д. 57.
Бумага мелованная 110 г/м^2, формат 60x90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,5. Заказ 11. Установочный 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 31 No 1 (115) 2024

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

ADVISORY BOARD:

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

ASSOCIATE EDITOR
N.Z.Gasimova

EDITORIAL ASSISTANT
Yu.O.Muravskaja

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

Reviewers: Artyukhina E.A., Baturova M.A., Chernova A.A., Durmanov S.S., Elesin D.A., Filatov A.G., Gasimova N.Z., Gorev M.V., Kalatsei L.V., Kanorsky S.G., Karonova T.L., Kharlap M.S., Khomenko E.A., Komissarova S.M., Kostareva A.A., Krivolapov S.N., Mamchur S.E., Mikhaylov E.N., Neminuschy N.M., Nikiforov V.S., Prixodko N.A., Shlevkov N.B., Schneider N.B., Schubik Yu.V., Vaikhanskaya T.G., Zagidullyn N.F.

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 lincense.

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, 2024

Editorial office address: 197341, St. Petersburg, 2 Akkuratova str. E-mail: vestnik_aritmologii@mail.ru.
Put in the set on 25/01/2023. Signed in print 16/02/2023.
Printing house address: 198320, St. Petersburg, Krasnoe Selo, ul. Svobody, 57.
Coated paper 110 g/m^2, format 60x90 1/8. Offset printing. Conditional printed sheets 9.5. Order 11. Circulation 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.И.Мамедова, Н.А.Приходько, Т.А.Любимцева, А.В.Козленок, Д.С.Лебедев
СРАВНЕНИЕ ЭНДО- И ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ: ТРЕХМЕРНОЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 5

Т.Н.Енина, Т.И.Петелина, Н.Е.Широков, Е.А.Горбатенко, А.Е.Родионова, Л.И.Гапон
АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА И АКТИВНОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА С 10-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ МУЖЧИН С СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ 14

А.Ш.Ревишвили, В.А.Попов, Е.С.Малышенко, М.М.Анищенко, Н.В.Попова, М.В.Кадырова, В.В.Аминов, М.А.Светкин
ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ СИМУЛЬТАННОЙ ОПЕРАЦИИ ЛАБИРИНТ-V И КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ 28

Н.Н.Илов, Д.Р.Стомпель, С.А.Бойцов, Д.А.Зорин, Е.И.Романцов, А.А.Нечепуренко
АССОЦИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ 39

М.С.Медведь, С.В.Зубарев, Т.В.Чумарная, А.Е.Бажутина, О.Э.Соловьева, Д.С.Лебедев
НЕИНВАЗИВНОЕ АКТИВАЦИОННОЕ КАРТИРОВАНИЕ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА 47

С.М.Комиссарова, Н.М.Ринейская, А.А.Ефимова, Н.Н.Чакова, Т.В.Долматович, С.С.Ниязова
ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БИВЕНТРИКУЛЯРНОГО ВАРИАНТА АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ 53

Д.А.Гаглоева, Н.Ю.Миронов, Х.М.Дзаурова, М.А.Зельберг, Ю.А.Юричева, С.Ф.Соколов, С.П.Голицын
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕФРАЛОНА И АМИОДАРОНА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ 63

С.А.Афанасьев, В.А.Корепанов, Н.П.Бабушкина, Т.Ю.Реброва, Э.Ф.Муслимова, М.В.Голубенко, А.А.Гарганеева, Т.А.Атабеков
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ И ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА КАК ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АРИТМОГЕНЕЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 71

ОБЗОРЫ

Д.А.Степанов, А.А.Татаринова
ЭКГ-СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ e1

Е.В.Шляхто, Е.А.Рыньгач, А.А.Татаринова, Т.В.Трешкур
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРИГГЕРОВ И МОДУЛЯТОРОВ ЖЕЛУДОЧКОВОГО АРИТМОГЕНЕЗА ПРИ СТАБИЛЬНЫХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА e16

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.А.Айвазьян, А.Н.Шаматольский, А.В.Закревский, Е.А.Миронов, М.В.Рязанов, А.Л.Максимов
ТРАНСВЕНОЗНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ ЭЛЕКТРОДОВ У ДЕТЕЙ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ e27

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н.З.Гасымова, В.В.Шабанов, Н.В.Сафонов, Ф.Г.Рзаев, А.Г.Филатов, П.В.Рогалев, Е.Б.Кропоткин, Е.Н.Михайлов
МНОГОКОНТАКТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА e34

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

A.I.Mamedova, N.A.Prihod'ko, T.A.Lubimceva, A.V.Kozlenok, D.S.Lebedev
REAL-TIME THREE-DIMENSIONAL TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY IN QUANTIFICATION OF LEFT VENTRICULAR DYSSYNCHRONY 5

T.N.Enina, T.I.Petelina, N.E.Shirokov, E.A.Gorbatenko, A.E.Rodionova, L.I.Gapon
ASSOCIATION OF TESTOSTERONE LEVELS AND OXIDATIVE STRESS ACTIVITY WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY 14

A.Sh.Revishvili, V.A.Popov, E.S.Malyshenko, M.M.Anishchenko, N.V.Popova, M.W.Kadyrova, V.V.Aminov, M.A.Svetkin
PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE AFTER SIMULTANEOUS MAZE-V PROCEDURE AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING 28

N.N.Ilov, D.R.Stompel, S.A.Boytsov, D.A.Zorin, E.I.Romantcov, A.A.Nechepurenko
ASSOCIATIONS OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL DEFORMATION PARAMETRS WITH CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH AN IMPLANTED CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR 39

M.S.Medved, S.V.Zubarev, T.V.Chumarnaya, A.E.Bazhutina, O.E.Solovyova, D.S.Lebedev
NONINVASIVE ACTIVATION MAPPING DURING THE CARDIAC CONDUCTIVE SYSTEM PACING 47

S.Komissarova, N.Rineiska, A.Efimova, N.Chakova, T.Dolmatovich, S.Niyazova
IMPACT OF GENOTYPE ON CLINICAL COURSE IN BIVENTRICULAR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY 53

D.A.Gagloeva, N.Yu.Mironov, Kh.M.Dzaurova, M.A.Zelberg, Yu.A.Yuricheva, S.F.Sokolov, S.P.Golitsyn
RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY COMPARING EFFICACY AND SAFETY OF REFRALON AND AMIODARONE FOR CARDIOVERSION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER 63

S.A.Afanasiev, V.A.Korepanov, N.P.Babushkina, T.Yu.Rebrova, E.F.Muslimova, M.V.Golubenko, A.A.Garganeeva, T.A.Atabekov
FUNCTIONAL ABILITY OF MITOCHONDRIA AND MITOCHONDRIAL GENOME POLYMORPHISM AS FACTORS AFFECTING ARRHYTHMOGENESIS IN CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE 71

REVIEWS

D.A.Stepanov, A.A.Tatarinova
ECG-BASED RISK STRATIFICATION OF SUDDEN CARDIAC DEATH AND LIFE-THREATENING VENTRICULAR ARRHYTHMIAS e1

E.V.Shlyakhto, E.A.Ryngach, A.A.Tatarinova, T.V.Treshkur
CLINICAL ROLE OF TRIGGERS AND MODULATION FACTORS OF VENTRICULAR ARRHYTHMOGENESIS IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE e16

CASE REPORTS

S.A.Aivazian, A.N.Shamatolskiy, A.V.Zakrevskiy, E.A.Mironov, M.V.Ryzanov, A.L.Maximov
TRANSVENOUS LEADS EXTRACTION IN CHILDREN: A CASE SERIES e27

GUIDANCE FOR PRACTITIONERS

N.Z.Gasimova, V.V.Shabanov, N.V.Safonov, F.G.Rzayev, A.G.Filatov, P.V.Rogalev, E.B.Kropotkin, E.N.Mikhaylov
MULTIPOLAR MAPPING IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENT ARRHYTHMIAS e34

https://doi.org/10.35336/VA-1193 https://elibrary.ru/EJLXUT

СРАВНЕНИЕ ЭНДО- И ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ: ТРЕХМЕРНОЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.И.Мамедова[1,2], Н.А.Приходько[1], Т.А.Любимцева[1], А.В.Козленок[1], Д.С.Лебедев[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2;

[2]СПб ГБУЗ «ГМПБ№2», Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., д.5.

Цель. Сравнение эндокардиальной и эпикардиальной левожелудочковой (ЛЖ) стимуляции при помощи синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ) трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени (3Д-ЭхоКГ).

Материал и методы исследования. Экспериментальное интраоперационное исследование, в которое включено 12 пациентов с медикаментозно компенсированной хронической сердечной недостаточностью II-IV класса и фракцией выброса менее 35%, наличием полной блокады левой ножки пучка Гиса и длительностью комплекса QRS более 150 мс, у которых изучены результаты стимуляции в 88 точках. В рамках имплантации устройства сердечной ресинхронизирующей терапии выполнялась изолированная левожелудочковая стимуляция в сопоставленных под флюорографическим контролем оппозитных точках с помощью эпикардиального квадриполярного электрода, заведенного в ветви коронарного синуса и с помощью эндокардиального временного электрода. Всего получено 44 эндокардиальных и 44 эпикардиальных точек. Средний возраст пациентов составил 68,5 [63;73,5] лет, 83% мужчин (n=10). На этапе включения выполнены 12-канальная ЭКГ, эхокардиография, тест шестиминутной ходьбы. Магнитно-резонансная томография и коронарная ангиография проводились по показаниям. У 50% пациентов была (n=6) хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза, у 50% - неишемического (преимущественно, дилатационная кардиомиопатия). ЭКГ контроль выполнялся с помощью электрофизиологической системы LabSystem Pro EP Recording System (Bard Electrophysiology, США). В каждой точке измеряли длительность стимулированного комплекса QRS, выполняли чреспищеводную трехмерную эхокардиография в режиме реального времени (3Д-ЭхоКГ) с фиксацией и записью материалов для последующей обработки в программных пакетах TomTec и Philips Qlab 3DQ Advanced (Philips Medical Systems, США).

Результаты. Полуколичественные параметрические трехмерные индексы сегментарной экскурсии и сократимости миокарда, полученные с помощью 3Д-ЭхоКГ, такие, как ExcAvg (p<0,001), ExcMax (p=0,001), ExcMin (p<0,001), фракция выброса трехмерной модели левого желудочка, (p=0,003), значимо различались и показывали преимущество эндокардиальной стимуляции. Индекс диссинхронии Tmsv-6SD в точке 2 стимуляции был значимо меньше (p=0,03) при эндокардиальной стимуляции. По аналогичным индексам диссинхронии, но для 16 и 12-сегментной модели (SDI-16, Tmsv-12SD) (при p=0,06) выявлена лишь тенденция к значимому различию. Длительность QRS при эндокардиальной стимуляции составила 190 [179;215] мс и была значимо меньше, чем при эпикардиальной - 218 [197;246] (p=0,0008). Полуколичественные и количественные параметры, полученные с помощью 3Д-ЭхоКГ демонстрируют преимущество эндокардиальной стимуляции с точки зрения улучшения сократительной способности миокарда, уменьшения степени диссинхронии, уменьшения объемов ЛЖ даже в рамках интраоперационного исследования.

Выводы. Эндокардиальная стимуляция имеет ряд преимуществ, с точки зрения улучшения сократительной способности миокарда, уменьшения степени механической диссинхронии и объемов ЛЖ, продемонстрированных с помощью 3Д-ЭхоКГ параметров оценки глобальной и сегментарной сократимости, внутрижелудочковой диссинхронии и ЭКГ критериев в рамках интраоперационного исследования. 3Д-ЭхоКГ позволяет более точно и воспроизводимо отражать зону поздней активации миокарда, а методика эндокардиальной ЛЖ стимуляции имеет преимущество с точки зрения большей маневренности позиционирования стимулирующего полюса ЛЖ электрода в целевую зону.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; эндокардиальная стимуляция; эпикардиальная стимуляция; левожелудочковый электрод; трехмерная эхокардиография в режиме реального времени; механическая диссинхрония

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания. Номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР № 122041500020-5

Рукопись получена: 28.03.2023 **Исправленная версия получена:** 21.09.2023 **Принята к публикации:** 16.10.2023

Ответственный за переписку: Мамедова Арзу Исрафил кызы, E-mail: arzu.mamedovaphd@gmail.com

А.И.Мамедова - ORCID 0000-0003-2852-0684, Н.А.Приходько - ORCID 0000-0002-5304-8003, Т.А.Любимцева - ORCID 0000-0002-8651-7777, А.В.Козленок - ORCID 0000-0002-2435-4286, Д.С.Лебедев - ORCID 0000-0002-2334-1663

© Коллектив авторов 2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Мамедова АИ, Приходько НА, Любимцева ТА, Козленок АВ, Лебедев ДС. Сравнение эндо- и эпикардиальной левожелудочковой стимуляции: трехмерное эхокардиографическое исследование. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 5-13. https://doi.org/10.35336/VA-1193.

REAL-TIME THREE-DIMENSIONAL TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY IN QUANTIFICATION OF LEFT VENTRICULAR DYSSYNCHRONY

A.I.Mamedova[1,2], N.A.Prikhod'ko[1], T.A.Lyubimceva[1], A.V.Kozlenok[1], D.S.Lebedev[1]

[1]FSBI «Almazov NMRC» of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.;

[2]Saint-Petersburg Institution of Healthcare «City Hospital №2» Russia, Saint-Petersburg, 5 Uchebniy lane.

Aim. To compare endocardial and epicardial left ventricular (LV) pacing using real-time electrocardiography (ECG)-synchronized three-dimensional echocardiography (3DE).

Methods. Experimental intraoperative study included 88 points obtained from 12 patients with compensated heart failure of II-IV functional class NYHA (LV ejection fraction < 35%) and cardiac resynchronization therapy indications - ECG pattern of complete left bundle branch block (LBBB) and QRS complex duration > 150 ms. During isolated LV pacing as part of cardiac resynchronization therapy implantation procedure endocardial and epicardial stimulation points matched under fluoroscopic control using quadripolar coronary sinus leads and endocardial electrodes for temporary pacing were obtained. The overall number of corresponding pacing sites included 44 endocardial and 44 epicardial stimulation positions. The mean age of patients was 68.5 [63; 73.5] years, 83% males (n=10). Before study enrollment, 12-channel ECG, echocardiography, and a six-minute walk test were performed for all participants along with cardiac magnetic resonance imaging and control coronary angiography if indicated. The prevalence of coronary heart disease was 50% (n=6) while dilated cardiomyopathy was the most common etiology of chronic heart failure in other cases. Intraoperative ECG with estimation of paced QRS complex morphology at each point was registered via LabSystem Pro Electrophysiological Recording System (Bard Electrophysiology, USA). 3DE was performed using TomTec and Philips Qlab 3DQ Advanced software (Philips Medical Systems, USA).

Results. Three-dimensional parametric imaging of LV regional segmental excursion and myocardial contractility using 3DE revealed statistically significant difference in semi-quantative parameters such as ExcAvg ($p<0.001$), ExcMax ($p=0.001$), ExcMin ($p<0.001$) and LV ejection fraction based on 3D modelling ($p=0.003$) while endocardial pacing was more beneficial. During the course of endocardial stimulation, the 3DE dyssynchrony index estimated at the 2nd stimulation site was also significantly lower ($p=0.03$). Identical dyssynchrony parameters valid for the 16 and 12-segment 3D models (SDI-16, Tmsv-12SD) (at $p=0.06$) demonstrated only a tendency for significant difference. The duration of QRS complex at the time of endocardial pacing was significantly shorter (<190 [179;215] ms) ($p=0.0008$). Semi-quantitative and quantitative 3DE parameters showed the benefit of endocardial pacing resulting in cardiac contractility improvement with less dyssynchrony and LV volume reducing during intraoperative period.

Conclusion. Endocardial pacing has potential benefit over the epicardial pacing represented by intraoperative dynamics of LV global and local contractility, intraventricular dyssynchrony estimated by 3DE and also ECG criteria. 3DE is helpful in more precise and reproducibile determing of late activation zone for target LV lead placement that is more manoeuvrable in case of endocardial stimulation.

Key words: cardiac resynchronization therapy; endocardial pacing; epicardial pacing; left ventricular lead; three-dimensional real-time echocardiography; mechanical dyssynchrony

Conflict of interest: none.
Funding: The study was funded by the state task № 122041500020-5
Received: 28.03.2023 **Revision received:** 21.09.2023 **Accepted:** 16.10.2023
Corresponding author: Arzu Mamedova, E-mail: arzu.mamedova.phd@gmail.com

A.I.Mamedova - ORCID 0000-0003-2852-0684, N.A.Prikhod'ko - ORCID 0000-0002-5304-8003, T.A.Lyubimceva - ORCID 0000-0002-8651-7777, A.V.Kozlenok - ORCID 0000-0002-2435-4286, D.S.Lebedev - ORCID 0000-0002-2334-1663

For citation: Mamedova AI, Prikhod'ko NA, Lyubimceva TA, Kozlenok AV, Lebedev DS. Real-time three-dimensional transthoracic echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 5-13. https://doi.org/10.35336/VA-1193.

На сегодняшний день сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) успешно применяется у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association), с фракцией выброса (ФВ) менее 35% и расширением комплекса QRS на поверхностной электрокардиографии (ЭКГ) более 130 мс. Неполное соответствие электрофизиологических признаков эхокардиографическим (ЭхоКГ), сохраняющийся высокий процент нереспондеров на терапию служит причиной постоянного поиска факторов, которые определяют эффективность СРТ. К наиболее частым причинам недостаточного ответа на СРТ или его отсутствия можно отнести: несовер-

шенство критериев отбора больных, большой объем рубцового поражения миокарда, субоптимальные параметры программирования устройства, нецелевые позиции желудочковых электродов и низкий процент истинной бивентрикулярной стимуляции. Нередко встречается невозможность имплантации левожелудочкового (ЛЖ) электрода в целевую зону из-за особенностей анатомии коронарного синуса. Все это диктует необходимость поиска альтернативных вариантов стимуляции, к которым относится хирургические эпикардиальные (миниторакотомические или торакоскопические) или эндоваскулярные эндокардиальные (трансапикальные или транссептальные, через межжелудочковую перегородку методики) [1-3]. Учитывая ограничение торакоскопического метода (необходимость общего анестезиологического пособия у пациентов с тяжелой ХСН, зачастую невозможности оптимального позиционирования электрода, риска хирургических и инфекционных осложнений), в последнее время появляется все больше работ, посвященных поиску альтернативных эндокардиальных методов имплантации электродов [1-10]. Существуют противоречивые данные, что эндокардиальная стимуляция имеет ряд преимуществ:

- более быстрое распространение возбуждения по миокарду ЛЖ,
- отсутствие извращенного паттерна активации ЛЖ,
- лучше наполнение и систолическая функция ЛЖ [11],
- лучше острый гемодинамический эффект [12],
- эпикардиальная стимуляция может быть более аритмогенной, чем эндокардиальная [13], так как способствует увеличению продолжительности интервала QT и увеличению трансмуральной дисперсии реполяризации [14],
- желудочковый электрический шторм чаще при эпикардиальной стимуляции [15];
- эндокардиальная стимуляция снижает дисперсию реполяризации [16] по сравнению со стимуляцией из эпикардиально расположенных ветвей коронарного синуса.

В качестве основной методики для интраоперационной оценки эффективности стимуляции и сопоставления с зонами наиболее поздней активации [17-24] была выбрана 3Д-ЭхоКГ из-за удобства применения, высокой воспроизводимости и наглядности.

Цель исследования: сравнение эндокардиальной и эпикардиальной левожелудочковой стимуляции при помощи ЭКГ-синхронизированной трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени.

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов исследуемой группы

Количество больных, n	12
Количество стимулируемых точек	88
Возраст, годы	68,5 [63;73,5]
Мужской пол, n (%)	10 (83%)
Ишемический генез ХСН, n (%)	6 (50%)
Неишемический генез ХСН, n (%)	6 (50%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (91%)
Анамнез инфаркта миокарда, n (%)	6 (50%)
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	8 (67%)
Без реваскуляризации в анамнезе, n (%)	4 (33%)
II ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	3 (25%)
III ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	7 (58%)
IV ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	2 (17%)
Длительность QRS, мс	171 [158,5; 181]
КДО ЛЖ, мл	240 [177; 275,5]
КСО ЛЖ, мл	174,5 [117,5; 212,5]
ФВ ЛЖ, %	27 [18; 28]
Митральная регургитация. n (%)	9 (75%)
Легкая митральная регургитация, n (%)	7 (58%)
Умеренная митральная регургитация, n (%)	2 (17%)
Протезирование митрального клапана, n (%)	1 (8%)
8 изолированных точек стимуляции, n (%)	9 (75%)
6 изолированных точек стимуляции, n (%)	2 (17%)
4 изолированных точек стимуляции, n (%)	1 (8%)

Примечания: здесь и далее ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ф.к. - функциональный класс. КДО - конечно-диастолический объем, КСО - конечно-систолический объем, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальное исследование включены 12 пациентов с синусовым ритмом, медикаментозно компенсированной ХСН II-IV класса, ФВ менее 35% и длительностью комплекса QRS более 150 мс, подготовленных к имплантации СРТ устройства. Всем пациентам были выполнены стандартная ЭКГ, ЭхоКГ, тест шестиминутной ходьбы, коронарография, по показаниям: магнитно-резонансная томография сердца для определения объема жизнеспособного миокарда. Характеристика больных представлена в табл. 1. Все пациенты были проинформированы и дали согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и одобрено локальным Этическим комитетом (заседание №35 от 28.02.2018 г).

Имплантация системы СРТ проводилась под рентгеноскопическим контролем с применением стандартных рентгенологических проекций (прямая, левая косая, правая косая). Правопредсердный электрод позиционировался в ушко правого предсердия, правожелудочковый электрод - в область МЖП, верхушку правого желудочка. ЛЖ эпикардиальный квадриполярный электрод Quartet (St.Jude Medical, США) имплантировался в одну из ветвей коронарного синуса. Для выполнения эндокардиальной стимуляции выполняли пункцию правой бедренной артерии и проводили в ЛЖ временный управляемый десятиполюсный

диагностический электрод ретроградным трансаортальным доступом. Амплитуда калибровалась в зависимости от порога стимуляции и сопоставлялась с таковой при эпикардиальной стимуляции: номинально 3-3,5 В или в два раза больше порога стимуляции. Под флюороскопическим контролем последовательно выполнялось сопоставление стимулирующего полюса электрода с точками эпикардиальной стимуляции. Была проведена временная изолированная ЛЖ стимуляция из каждой точки с регистрацией длительности и морфологии стимулированного комплекса QRS, выполнением чреспищеводной 3Д-ЭхоКГ.

ЭхоКГ контроль осуществлялся чреспищеводно на аппарате Philips CX50 (Philips Medical Systems, США) с заведением 3D-матричного X5-1 (Philips, США) чреспищеводного датчика. Исследование выполнялось по сокращенному протоколу с выведением среднепищеводной проекции, в позиции левых камер в 2-х, 3-х и 4-х камерных проекциях и выполнением 3Д-ЭхоКГ, с оптимальной частотой кадров, разверткой изображения за 2 и 4 сердечных сокращения и двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ. Все кадры, полученные в различных режимах ЭхоКГ, при каждой стимуляции сохранялись для последующей обработки. Анализ данных был произведен при помощи программных пакетов TomTec и Philips Qlab 3DQ Advanced (Philips Medical Systems, США). С помощью спекл-трекинг ЭхоКГ рассчитан индекс глобальной продольной деформации, а при анализе 3Д-ЭхоКГ данных произведена оценка глобальной и сегментарной систолической функции, визуализация полярных карт, наложенных на 16-сегментную модель сердца, с определением зон наиболее поздней активации, посегментная оценка времени достижения минимального регионарного объема с определением общего систолического индекса диссинхронии, который обладает высокой прогностической ценностью в описании МД [19, 21, 23] и для определения которого необходимо рассчитать стандартное отклонение интервалов между началом комплекса QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 16-сегментной модели ЛЖ (Tmsv16-SD). Данный показатель аналогично рассчитывается для 12- и 6-сегментной модели. Дополнительно определена максимальная разница времени между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема (Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif). Все выше названные параметры нормализованы в виде процентного соотношения к длительности QRS. Для визуализации регионарного движе-

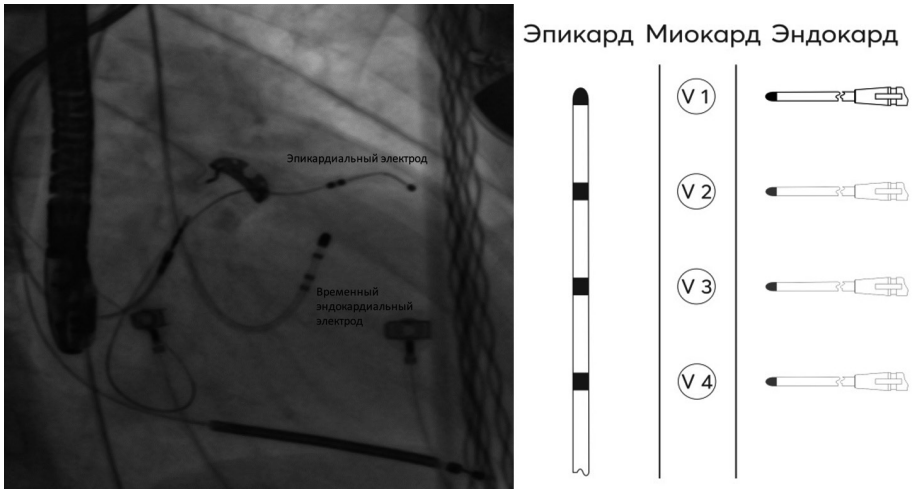

Рис. 1. Имплантация квадриполярного эпикардиального и временного эндокардиального электрода (правая косая позиция) и схематическое изображение сопоставления точек стимуляции при эпи- и эндокардиальной стимуляции, где V1, V2, V3, V4 - точки изолированной ЛЖ стимуляции.

Таблица 2.

Сравнение значений основных параметров ЭКГ и ЭхоКГ для эпикардиальной и эндокардиальной стимуляции

	Эпикардиальная ЭКС	Эндокардиальная ЭКС	P
QRS, мс	218 [197;246]	190 [179;215]	0,0008
3D КДО, мл	172 [134,3;189,6]	177 [142,6;189,3]	0,22
3D КСО, мл	133,6 [101;158,8]	138,3 [104,8;156,3]	0,82
3D ФВ, %	23,1 [21;25]	25,2 [22;29,8]	0,009
ExcAvg, мм	2,7[1,7;3,7]	4,9 [3,6;6,4]	0,0002
ExcMax, мм	10,2 [7,9;13,5]	14,2 [11,4;15,9]	0,0036
ExcMin, мм	-6,9 [-9,5;-3,2]	-3,2 [-5; -1,9]	0,0004
ExcSD, мм	3,8 [2,9;5,4]	5,3 [3,6;5,6]	0,08
Tmsv-16SD, мс	17 [10,4;24,7]	11,4 [6,3;21,7]	0,13
Tmsv-12SD, мс	16,5 [8,4;25,7]	13,4 [1,2;21]	0,21
Tmsv-6SD, мс	17,2 [7,1;27,9]	13 [1,1;25,3]	0,21
Tmsv-16Dif, мс	48,5 [27;68,2]	50,9 [20,7;69,2]	0,7
Tmsv-12Dif, мс	39,4 [24,3;64,8]	50,1 [5,3;68,1]	0,7
GLS, %	-4,5 [-7;0,6]	-8,1 [-9,3;-6,4]	0,004

Примечания: ExcAvg, ExcMax, ExcMin, ExcSD - среднее, максимальное, минимальное значения и стандартное отклонение экскурсии эндокарда к центральной оси соответственно, Tmsv-16SD, Tmsv-12SD, Tmsv-6SD - время достижения минимального регионарного объема для 16-, 12- и 6-сегментной модели ЛЖ, Tmsv-16Dif и Tmsv-12Dif - максимальная разница времени между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 16- и 12-сегментной модели, GLS - глобальная продольная деформация.

ния эндокарда к центральной оси, проведенной от базальных отделов до верхушки, по кривым «время - объем» рассчитаны параметры экскурсии эндокарда (ExcAvg, ExcSD, ExcMax, ExcMin, выраженные также при помощи цветовой кодировки (голубой цвет кодирует движение к центральной оси, красный - от нее, черный - отсутствие движения) [24-29].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных ЭКГ мониторирования и расчетных данных, полученных при помощи 3Д-ЭхоКГ и STE, осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA) и 13 (StatSoft Inc., Trial version, Oklahoma, USA) с использованием непараметрических математических критериев Колмогорова-Смирнова (если за основание выбиралась вся выборка, 88 точек), Вилкоксона для парных зависимых выборок (за основание выбиралась 2 выборки по 44 точки, в зависимости от типа стимуляции). Данные представлены в виде Me [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютного числа (%). Для определения зависимости между выходными данными применялся метод смешанного статистического дисперсионного анализа ANOVA, с возможностью нивелирования индивидуальных характеристик пациента, которые были объединены в группу случайных эффектов, чтобы избежать статистических ошибок (в связи с тем, что данные собирались у одного и того же пациента до 8 раз). Корреляционный анализ для непараметрических критериев проводился по Спирмену. Значения p менее 0,05 принимались статистически значимыми.

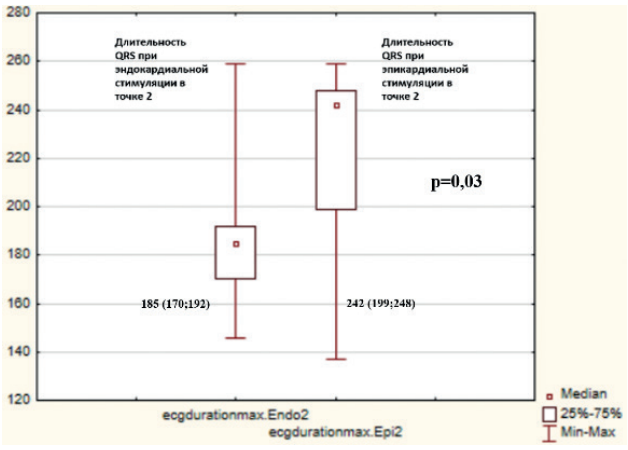

Рис. 2. Диаграмма размаха, демонстрирующая разницу длительности QRS для эндо- и эпикардиальной стимуляции.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У 12 пациентов было исследовано от 4 до 8 точек стимуляции для каждого, суммарно составивших выборку из 88 исследуемых точек. У 9 пациентов были изучены все 4 эпикардиальные и 4 эндокардиальные точки стимуляции, у 2 пациентов - лишь по 2 точки, и у 1-го - по 3 в связи с высокими порогами стимуляции или из-за анатомических особенностей коронарного синуса. Схема выполнения исследования представлена на рис. 1. Осложнений при имплантации системы СРТ и эндокардиальной левожелудочковой стимуляции выявлено не было.

При сравнении всех эпикардиальных точек со всеми эндокардиальными точками стимуляции значимые различия продемонстрированы по полуколичественным параметрическим индексам сегментарной и общей сократимости миокарда ЛЖ, рассчитанных с помощью 3Д-ЭхоКГ: ExcAvg, мм, ExcMax, мм, ExcMin, мм, по ФВ, %, а также по показателям глобального продольного двумерного стрейна, % и по длительности комплекса QRS, мс. По данным, рассчитанным при анализе ЭКГ-мониторирования, 2Д спекл-трекинг ЭхоКГ и 3Д-ЭхоКГ, были выявлены следующие результаты (табл. 2).

Длительность стимулированного QRS варьировала от 137 до 312 с медианой 204 [184;240] мс. Максимальная длина QRS регистрировалась при стимуляции базальных отделов ЛЖ (точка 4 - проксимальный контакт электрода). Для эндокардиальной стимуляции длительность QRS была значимо меньше и составила 190 [179;215] мс, для эпикардиальной - 218 [197;246], (p=0,0008, при p <0.05).

При более детальном рассмотрении, в каждой сопоставленной точке сравнения, значимые различия продемонстрированы в точке 2 стимуляции (p=0,033), при p <0,05 (рис. 2). Показатель глобальной деформации составил -6,5[-10,9; -15,4] для всей выборки, и значимо различался (p=0,004) для эпикардиальной (-4,5 [-7;0,6]) и эндокардиальной (-8,1 [-9,3; -6,4]) стимуляции. Значимые различия продемонстрированы и при анализе в различных точках стимуляции. В точке 1 (p=0,003) и 2 (p=0,004) при p <0.005 (рис. 3).

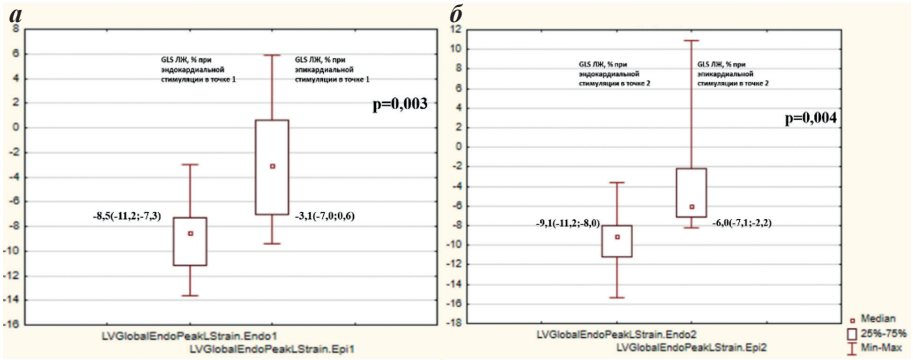

Рис. 3. Диаграммы размаха, демонстрирующие разницу значений глобальной продольной деформации (GLS) для эндо- и эпикардиальной стимуляции в точках 1 (а) и 2 (б).

Показатели 3Д-ЭхоКГ

Систолический индекс диссинхронии или индекс диссинхронии или Tmsv-16SD, варьировал от 6,90 до 38,20. Среднее значение по выборке составило 24,15±3,75, для эпикардиальной стимуляции - 17,8±5,4,дляэндокардиальной-13,9±5,7. Значимых различий не выявлено, но продемонстрирована тенденция к преимуществу эндокардиальной

стимуляции над эпикардиальной (p=0,06) при p <0,05. Однако по такому же показателю, рассчитанному для 6 сегментной модели, в точке стимуляции 2 выявлено значимое различие в пользу эндокардиальной стимуляции (p=0,018) при p <0,05, что проиллюстрировано на диаграмме размаха ниже (рис. 4).

Полученные полуколичественные параметрические трехмерные индексы сегментарной экскурсии и сократимости миокарда, такие как ExcAvg (p<0,001), ExcMax (p=0,001), Excmin (p<0,001), а также показатели ФВ ЛЖ с использованием трехмерной эхокардиографии (p=0,003) [18] значимо различались в зависимости от метода стимуляции, показывая преимущество эндокардиальной стимуляции. Для ExcAvg в точках 1 и 2 (p=0,021и p=0,011) (рис. 5), для ExcMax в точках 1 и 4 (p=0,02и p=0,03), для ExcMin в точке 2 (p=0,011) (рис. 6).

Таким образом, все полученные полуколичественные параметрические 3Д-ЭхоКГ индексы сегментарной экскурсии, сократимости и диссинхронии миокарда, а также данные ЭКГ методов оценки внутрижелудочковой диссинхронии и глобальной деформации были лучше при эндокардиальной стимуляции. Данные, полученные при использовании различных, применимых в данной модели, математических критериев, оказались сопоставимы.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Технически СРТ представлена тремя стимулирующими электродами, два из которых стимуляционные, расположенные в правых камерах, а последний предназначен для ЛЖ стимуляции. Практический интерес представляет позиционирование именно ЛЖ электрода, которое при «классической» трансвенозной методике имплантации ограничено анатомией венозного русла и возможностью фиксации его в целевой вене [26, 27]. О влиянии расположения желудочковых электродов на эффективность СРТ впервые заговорил E.K.Heist соавт. (2005). В исследовании F.M.Merchant и соавт. (2010) было показано достоверное увеличение смертности, уменьшение степени обратного ремоделирования ЛЖ и усугубление функционального класса ХСН в группе с апикальной позицией ЛЖ электрода [29]. На заре использования СРТ устройств применялась лишь прямая визуализирующая методика (рентгенография либо рентгеноскопия), которая использовалась во время имплантации устройства или при подозрении на дислокацию, перелом электродов, но при динамическом наблюдении за пациентами оказалась не так удобна [30]. В работах C.Ypenburg и соавт. [31] были предприняты попытки оптимизации выбора зоны стимуляции на базе детерминации зон механической диссинхронии миокарда на основании зон поздней активации [32], полученных с помощью тканевой допплерографии. В исследовании TARGET также была подтверждена зависимость клинических и гемодинамических параметров от сопоставления полюса ЛЖ электрода с зоной поздней активации [32, 33]. В настоящее время существуют методики трехмерной ЭхоКГ с более точными и воспроизводимыми результатами определения зон поздней активации миокарда ЛЖ и индекса внутрижелудочковой диссинхронии для определения целевого сегмента для стимуляции ЛЖ [18, 25].

Итоговое расположение левожелудочкового электрода, прежде всего, зависит от анатомии вен коронарного синуса, наличия или отсутствия у пациента диафрагмальной стимуляции, а также свойств и стабильности положения самого электрода [34, 35]. В 8-10% случаев, по различным данным, наблюдается невозможность имплантации ЛЖ электрода трансвенозным способом [34, 35]. Одним из активно изучаемых вариантов изолированной левожелудочковой (ЛЖ) стимуляции является методика эндокардиальной стимуляции с помощью различных типов эндокардиальных электродов [36] и безэлектродных систем [38, 39]. По имеющимся данным эндокарди-

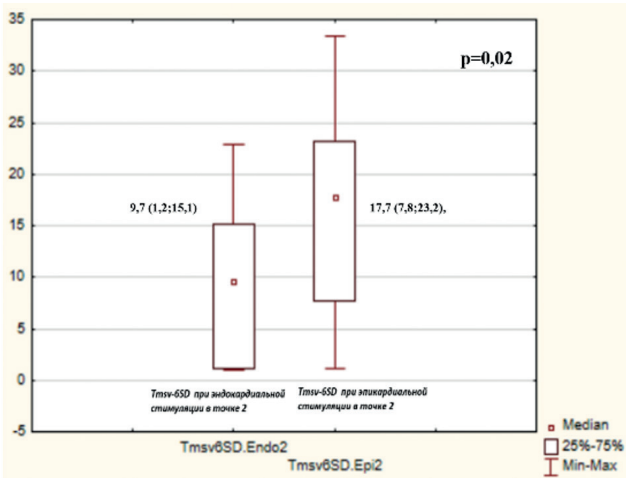

Рис. 4. Диаграмма размаха, демонстрирующая значимые различия по 3Д показателю диссинхронии для 6-сегментной модели (Tmsv-6SD) для эндо- и эпикардиальной стимуляции.

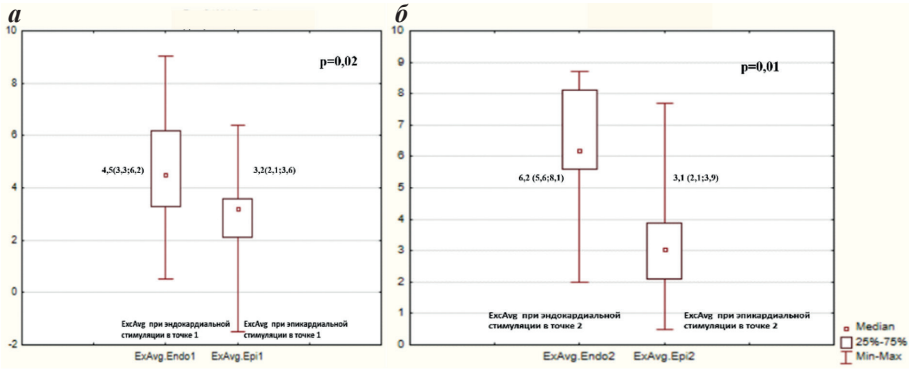

Рис. 5. Диаграммы размаха, демонстрирующие значимые различия по усредненному 3Д показателю сегментарной сократимости левого желудочка (ExcAvg) для эндо- и эпикардиальной стимуляции в точках 1 (а) и 2 (б).

альная стимуляция приводит к более быстрой и физиологичной активации ЛЖ по сравнению со стандартной эпикардиальной стимуляцией, меньше ее проаритмогенный эффект, ниже риск желудочкового электрического шторма и лучше острый гемодинамический эффект [12-15]. В исследовании ALSYNC, несмотря на некоторые ограничения, такие как отсутствие контрольной группы, значимые отличия когорты пациентов, которым СРТ система имплантировалась повторно, 5 (3,6%) случаев ишемического инсульта и 14 (10,3%) транзиторной ишемической атаки, продемонстрирована эффективность эндокардиальной стимуляции ЛЖ у пациентов, которые являются нереспондерами, или у больных с техническими сложностями установки ЛЖ электрода [36]. Дополнительным преимуществом эндокардиальной стимуляции является отсутствие ограничений в выборе точки имплантации из-за анатомических вариантов строения коронарного синуса.

Использование различных типов электродов для эндокардиальной стимуляции имеет некоторые ограничения, такие как необходимость постоянной антикоагулянтной терапии. Хотя риск тромбоэмболических осложнений и острого нарушения мозгового кровообращения (2,5 случая на 100 пациентов в год) [3] близок к риску острого нарушения мозгового кровообращения в группе пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <28% [41].

В то же время, появление беспроводных систем ЛЖ эндокардиальной стимуляции спровоцировало новую волну интереса к изучению данного вопроса (исследования SOLVE-CRT, 2021-2023), так как эндотелизация устройства полностью снимает вопрос о пожизненной антикоагулянтной терапии и риске острого нарушения мозгового кровообращения [38, 39].

В нашей работе для эндокардиальной ЛЖ стимуляции был использован временный диагностический ЛЖ электрод, доставленный ретроаортальным способом. Для эпикардиальной стимуляции использовался квадриполярный электрод, с управляемым вектором стимуляции. Для оценки параметров левожелудочкового ответа применялась трехмерная ЭхоКГ в режиме реального времени с оценкой показателей глобальной и сегментарной сократимости миокарда, таких как Tmsv16-SD, Tmsv12-SD, Tmsv6-SD, Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif и Tmsv6-Dif для оценки внутрижелудочковой механической диссинхронии и параметры сегментарной сократительной способности (ExcAvg, ExcSD, ExcMax, ExcMin, Excursion Threshold), измеренные в мм, выраженных также при помощи цветовой кодировки и выявлением зон наиболее поздней активации [24-30].

Таким образом были изучены и сравнены параметры левожелудочкового ответа на эндо- и эпикардиальную стимуляцию и продемонстрировано достоверное преимущество эндокардиальной стимуляции в рамках интраоперационного исследования при помощи оценки данных глобальной и сегментарной сократимости миокарда, уменьшения длительности QRS, как критерия электрической диссинхронии и значимого снижения одного из показателей механической диссинхронии (Tmsv-6). По систолическому индексу диссинхронии получены более скромные результаты, что может быть обусловлено малой выборкой.

Эндокардиальная ЛЖ стимуляция может рассматриваться как альтернатива эпикардиальной стимуляции у повторных пациентов, в случае отсутствия ответа на СРТ или у пациентов, с аномалиями или отсутствием ветвей коронарного синуса в целевой зоне. Изучение и разработка методики требует дальнейшего накопления материала.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является малая выборка. Дизайн не предполагал использование навигации для точного оппозитного позиционирования эндокардиальных и эпикардиальных электродов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эндокардиальная стимуляция в остром опыте имеет преимущество с точки зрения лучшего ЛЖ ответа, уменьшения степени диссинхронии, уменьшения объемов ЛЖ по данным трехмерной ЭхоКГ в режиме реального времени.
2. Длительность комплекса QRS при эндокардиальной стимуляции достоверно меньше, что подтверждает большую скорость распространения возбуждения миокарда ЛЖ.
3. Эндокардиальная стимуляция не ограничена в выборе позиции в целевой зоне ЛЖ, в отличие от эпикардиальной, при которой анатомия коронарного синуса определяет возможности выбора точки стимуляции.

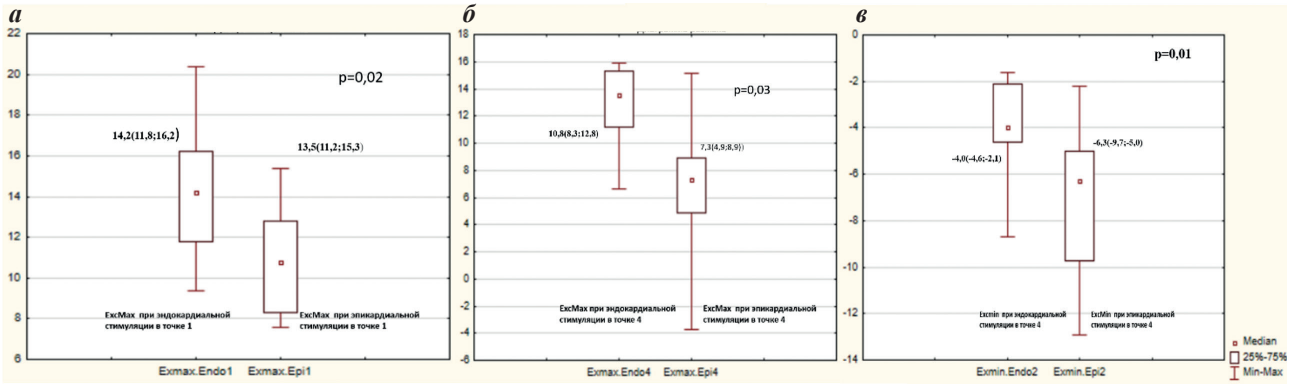

Рис. 6. Диаграммы размаха, демонстрирующие значимые различия по 3Д показателям максимальной ExcMax для точек 1 (а) и 4 (б) и минимальной ExcMin в точке 2 (в) экскурсии эндокарда левого желудочка для эндо- и эпикардиальной стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев АД, Лебедев ДС, Михайлов ЕН, и др. Альтернативные подходы при имплантации левожелудочковых электродов для ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии*. 2019; 26(3): 57-64. [Vakhrushev AD, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Alternative techniques of left ventricle lead implantation for cardiac resynchronization therapy. *Journal of arrhythmology*. 2019;26(3): 57-64(In Russ)].

2. Ревишвили АШ, Ступаков СИ. Сердечная ресинхронизирующая терапия: эволюция показаний и современная концепция клинического применения. *Лечебное дело. Новости Кардиологии*. 2014; 1: 37-47 [Revishvili ASh Stupakov SI Cardiac resynchronization therapy: Evolution of indications and modern approach. *Lechebnoye delo. Cardiology section*. 2014; 1: 37-47. (In Russ)].

3. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, et al. Endocardial left ventricular pacing for cardiac resynchronization: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2018; 20(1): 73-81. https://doi.org/10.1093/europace/euw381.

4. Bracke FA, van Gelder BM, Dekker LRC, et al. Left ventricular endocardial pacing in cardiac resynchronisation therapy: Moving from bench to bedside. *Netherlands Heart Journal*. 2012; 20(1): 118-124. https://doi.org/10.1007/s12471-011-0210-5.

5. De Teresa E., Chamoro JL, Pupon A, et al. An Even More Physiological Pacing: Changing the Sequence of Ventricular Activation. Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing, Ed. by Steinbach. Vienna.1983: 95-100.

6. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *Journal of American College Cardiology*. 2010; 55(6): 566-75. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.045.

7. Fakhar ZK, Mumohan SV, Christopher RP, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *Journal of American College Cardiology*. 2012; 59(17): 1509-18. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.030.

8. Lewi GF, Golds M R. Developments in Cardiac Resynchronisation Therapy. Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2015; 4(2): 122-8. https://doi.org/10.15420/aer.2015.04.02.122.

9. Spragg DD, Dong J, Fetics BJ, et al. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of American College Cardiology*. 2010; 56(10): 774-81. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.014.

10. Vernooy K, van Deursen CJM, Strik M, et al. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nature Reviews Cardiology*. 2014; 11(8): 481-93. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.67.

11. Garrigue S, Jais P, Espil G, et al. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Journal of American College Cardiology*. 2001; 88(8): 858-862. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01892-6.

12. Ginks MR, Lambiase PD, Duckett SG, et al. A simultaneous X-Ray/MRI and noncontact mapping study of the acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial and epicardial cardiac resynchronization therapy in humans. *Circulation: Heart Failure*. 2011; 4(2): 170-179. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958124.

13. Mendonca CC, Neic A, Gillette K, et al. Left ventricular endocardial pacing is less arrhythmogenic than conventional epicardial pacing when pacing in proximity to scar. *Heart Rhythm*. 2020; 17(8): 1262-1270. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.021.

14. Fish, JM, Di Diego JM, Nesterenko, V, et al. Epicardial Activation of Left Ventricular Wall Prolongs QT Interval and Transmural Dispersion of Polarization: Implication for Biventricular Pacing. *Circulation*. 2004; 109(17): 2136-42. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127423.75608.A4.

15. Nayak HM, Verdino RJ, Russo AM, et al. Ventricular tachycardia strom after initiation of biventricular pacing: Incidence, clinical characteristics, management and outcome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008; 19(7): 708-705. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01122.x.

16. Scott PA, Yue AM, Watts E, et al. Transseptal Left Ventricular Endocardial Pacing Reduces Dispersion of Ventricular Repolarization. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34(10): 1258-66. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03138.x.

17. Nesser H, Sugeng L, Corsi C, et al. Volumetric analysis of regional left ventricular function with real-time three-dimensional echocardiography: validation by magnetic resonance and clinical utility testing. *Heart*. 2007; 93(5): 572-578. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.096040.

18. Thomas B, Franke A, Monaghan MJ, et al. Three-dimensional Echocardiography. 2nd Edition, Springer. 2015; 79-105.

19. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105(4): 539-452. https://doi.org/10.1161/hc0402.102975.

20. Zhang H, Abiose AK, Campbell DN, et al. Novel indices for left-ventricular dyssynchrony characterization based on highly automated segmentation from real-time 3D echocardiography. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2013; 39(1): 72-88. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.019.

21. 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.

22. Abduch MC, Alencar A, Mathias W, et al. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014; 102(4): 403-12. https://doi.org/10.5935/abc.20140041.

23. Мамедова АИ, Любимцева ТА, Лебедев ДС и др. Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени в оценке левожелудочковой диссинхронии.

Трансляционная медицина. 2023; 10(1): 14-24. [Mamedova AI, Lubimceva TA, Lebedev DS et al. Real-time three dimensional tte in quantification of left ventricular dyssynchrony. *Translational Medicine*. 2023; 10(1): 14-24. (In Russ.)] https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-1-14-24.

24. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2016; 37(15): 1196-207. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv529.

25. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005; 112(7): 992-1000. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.474445.

26. Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U., et al. The benefit of Cardiac Resynchronization Therapy and QRS Duration: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011; 23(2), 163-168. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02144.x.

27. Exner DV, Auricchio A, Singh JP. Contemporary and future trends in cardiac resynchronization therapy to enhance response. *Heart Rhythm*. 2012; 9(8 Suppl.): 27-35. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.04.022.

28. Heist EK. Left Ventricular Endocardial Cardiac Resynchronization Therapy Is Here, But Where Should We Place the Lead? *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018; 4(7): 869-71. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.04.009.

29. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, at al. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5): 639-44. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.035.

30. Jackson LR, Piccini JP, Daubert JP, et al. Localization of pacing and defibrillator leads using standard x-ray views is frequently inaccurate and is not reproducible. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015; 43(1): 5-12. https://doi.org/10.1007/s10840-015-9984-5.

31. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ, et al. Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy-Part 2: Follow-up and Optimization of Settings. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008; 31(12): 1628-39. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01237.x.

32. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59(17): 1509-18. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.030.

33. Auricchio A, Prinzen FW. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008; 10(7): 797- 800. https://doi.org/10.1093/europace/eun127

34. León AR, Abraham WT, Curtis AB, et al. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(12): 2348-2356. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.031.

35. Elliott MK, Mehta VS, Sidhu BS, et al. Endocardial left ventricular pacing. *Herz*. 2021; 46(6): 526-532. https://doi.org/10.1007/s00059-021-05074-7.

36. Morgan JM, Biffi M, Gellér L, et al. ALSYNC Investigators. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal. 2016; 37(27): 2118-27. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv723.

37. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHADS-VASC score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015; 314(10): 1030-8. https://doi.org/10.1001/jama.2015.10725.

38. Sieniewicz BJ et al. Real-world experience of leadless left ventricular endocardial cardiac resynchronization therapy: A multicenter international registry of the WiSE-CRT pacing system. *Heart Rhythm*. 2020; 17(8): 1291-97. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.002.

39. Sidhu BS, Elliott MK, Wijesuriya N et al. Leadless left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2022; 19(7): 1176-1183. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.02.018.

https://doi.org/10.35336/VA-1215 https://elibrary.ru/GZILCL

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА И АКТИВНОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА С 10-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ МУЖЧИН С СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ

Т.Н.Енина, Т.И.Петелина, Н.Е.Широков, Е.А.Горбатенко, А.Е.Родионова, Л.И.Гапон

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, пер. Кооперативный, д.5.

Цель. Изучить ассоциацию уровня тестостерона (TES) и активности оксидативного стресса, верифицированного уровнем миелопероксидазы (МПО), с 10-летней выживаемостью мужчин с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ).

Материал и методы исследования. 86 мужчин с СРТ (59,0±9,8 года; 66,3% с ишемической болезнью сердца) разделены на 4 группы: 1 (n=19) - TES<медианы (16,4 нмоль/л) + МПО<медианы (32,5 нг/мл); 2 (n=18) - TES<медианы + МПО>медианы; 3 (n=23) - TES>медианы + МПО<медианы; 4 (n=26) - TES>медианы + МПО>медианы. Изучена динамика показателей эхокардиографии (ЭхоКГ), частота желудочковой экстрасистолии, TES в плазме, эстрадиол, прогестерон, дегидроэпиандростерона сульфат, норадреналин, МПО, NT-proBNP, матриксная металлопротеиназа 9, тканевой ингибитор металлопротеиназ 1. Прогностический уровень NT-proBNP оценен с помощью ROC-анализа, 10-летняя выживаемость методом Каплана-Майера, ассоциированные с ней факторы регрессией Кокса.

Результаты. В 3 группе преобладали пациенты II ФК, в 4 - III (p3-4=0,010). Исходно: между группами не выявлено различий параметров ЭхоКГ, NT-proBNP, МПО, стероидов, матриксной металлопротеиназы; во 2 и 4 группах тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 был выше; в 4 группе отмечен наибольший норадреналин. В динамике: обратное ремоделирование сердца отмечено в 3, 4 группах, большее в 3, ассоциированное со снижением NT-proBNP; в 1, 3 группах уровень МПО снизился, в 4 группе был наибольшим; в 1 группе увеличился эстрадиол; во 2 - отсутствовала динамика гормонов; в 3 - повысился TES, дегидроэпиандростерона сульфата, снизился прогестерон; в 4 - повысился TES, снизился прогестерон; в группах повысился норадреналин; в 4 группе увеличилось количество желудочковых экстрасистол. Прогностический уровень NT-proBNP составил 756,0 пг/мл (AUC=0,685; p=0,003; чувствительность 64%, специфичность 68%). 10-летняя выживаемость в группах составила: 15,4%; 33,5%; 76,3%; 24,4% соответственно (Log Rank test 1-2=0,378; 1-3<0,001; 1-4=0,070; 2-3=0,009; 2-4=0,772; 3-4=0,010). В 1 и 2 группах с выживаемостью ассоциированы срок лучшего ответа на СРТ (p=0,004), NT-proBNP > 756,0 пг/мл (p=0,001); в 3 и 4 группах - срок лучшего ответа на СРТ (p=0,001), фракция выброса левого желудочка в конце (p=0,046), МПО> медианы (p=0,041), прием амиодарона (0,008).

Выводы. СРТ модулирует стероидогенез. Увеличение TES и дегидроэпиандростерона сульфата при низкой активности оксидативного стресса ассоциировано с большим обратным ремоделированием сердца, лучшей 10-летней выживаемостью. При высоком уровне TES факт превышения МПО более 32,5 пг/мл сопряжен с меньшим обратным ремоделированием сердца, увеличением желудочковых аритмий и худшей 10-летней выживаемостью, увеличением относительного риска смерти в 4,2 раза, прием амиодарона - в 5,2 раза. Связь 10-летней выживаемости со сроком лучшего ответа на СРТ свидетельствует о менее физиологичном характере интенсивных модулирующих эффектов СРТ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; половые гормоны; тестостерон; стероидогенез; сердечная недостаточность; оксидативный стресс; NT-proBNP; выживаемость

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: отсутствует.
Рукопись получена: 24.05.2023 **Исправленная версия получена:** 21.09.2023 **Принята к публикации:** 28.10.2023
Ответственный за переписку: Енина Татьяна Николаевна, E-mail: enina@infarkta.net

Т.Н.Енина - ORCID 0000-0002-7443-2952, Т.И.Петелина - ORCID 0000-0001-6251-4179, Н.Е.Широков - ORCID 0000-0002-4325-2633, Е.А.Горбатенко - ORCID 0000-0003-3675-1503, Л.И.Гапон - ORCID 0000-0002-3620-0659

Для цитирования: Енина ТН, Петелина ТИ, Широков НЕ, Горбатенко ЕА, Родионова АЕ, Гапон ЛИ. Ассоциация уровня тестостерона и активности оксидативного стресса с 10-летней выживаемостью мужчин с сердечной ресинхронизирующей терапией. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 14-27. https://doi.org/10.35336/VA-1215.

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

ASSOCIATION OF TESTOSTERONE LEVELS AND OXIDATIVE STRESS ACTIVITY WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

T.N.Enina, T.I.Petelina, N.E.Shirokov, E.A.Gorbatenko, A.E.Rodionova, L.I.Gapon

Tyumen Cardiology Research Center the branch of the Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science» Russia, Tomsk, 5 Kooperativnyi lane.

Aim. To investigate the association of testosterone levels (TES) and oxidative stress activity with 10-year survival in men with cardiac resynchronization therapy (CRT).

Methods. 86 men with CRT (59.0±9.8 years; 66.3% ischemic cardiomyopathy) were divided into 4 groups: Gr.1 (n=19) TES<median level (16.4nmol/l) + myeloperoxidase (MPO) < median level (32.5 ng/mL); Gr.2 (n=18) TES<median level + MPO>median level; Gr.3 (n=23) TES> medians + MPO < median level; Gr.4 (n=26) TES > median level + MPO > median level. Echocardiography parameters, incidence of ventricular extrasystole, TES in plasma, estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, norepinephrine, MPO, NT-proBNP, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase were assessed. Prognostic level of NT-proBNP was assessed by ROC analysis; 10-year survival was measured by Kaplan-Meier method, factors associated with it were evaluated using Cox regression.

Results. The majority of patients were NYHA II and NYHA III for Gr. 3 and Gr.4 respectively (p3-4=0,010). At baseline: there was no difference in echocardiography parameters, levels of NT-proBNP, MPO, steroids, matrix metalloproteinase between groups; tissue inhibitor of metalloproteinase was higher in Gr.2 and Gr.4; the highest norepinephrine levels was in Gr.4. Follow-up: reverse cardiac remodeling was associated with NT-proBNP decreasing and was registered in Gr.4 and Gr. 3. The level of MPO was decreased in Gr.3, Gr.4., and was the highest in Gr.4. The level of estradiol was increased in Gr.1; There were no difference in hormone levels in Gr.2. TES, dehydroepiandrosterone sulfate was increased, but progesterone was decreased in Gr.3 and in Gr.4. The norepinephrine`s levels were increased in all groups. The number of ventricular extrastimuli was increased in Gr.4. Predictive level of NT-proBNP was 756.0 pg/ml (AUC=0.685; p=0.003; sensitivity: 64%, specificity: 68%). The 10-year survival rate was 15.4%; 33.5%; 76.3%; 24.4% for Gr. 1-4 respectively (Log Rank test: Gr.1-2=0.378; Gr.1-3<0.001; Gr.1-4=0.070; Gr.2-3=0.009; Gr.2-4=0.772; Gr.3-4=0.010). The survivance was higher in patients with the best CRT response time (p=0.004), the level of NT-proBNP>756.0 pg/ml (p=0.001) in Gr.1, Gr.2; the best CRT response time (p=0.001), left ventricular ejection fraction (p=0.046), MPO>median (p=0.041), amiodarone administration (0.008) in Gr. 3, Gr. 4.

Conclusion. CRT modulates steroidogenesis. Increase of TES and dehydroepiandrosterone sulfate with lower oxidative stress activity is associated with greater reverse cardiac remodeling and better 10-year survival rate. The higher level of TES and simultaneously MPO more than 32.5 pg/ml were related to less reverse cardiac remodeling, higher rate of amiodarone administration by 5.2 times, increasment of ventricular arrhythmias rate and higher relative risk of death by 4.2 times. Relationship between 10-year survival rate and period of best CRT response indicates less physiological nature of forceful modulating effects of CRT.

Key words: cardiac resynchronization therapy; sex hormones; testosterone; steroidogenesis; heart failure; oxidative stress; NT-proBNP; survival

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 24.05.2023 **Revision received:** 21.09.2023 **Accepted:** 28.10.2023
Corresponding author: Tatiana N. Enina, E-mail: enina@infarkta.net

T.N.Enina - ORCID 0000-0002-7443-2952, T.I.Petelina - ORCID 0000-0001-6251-4179, N.E.Shirokov - ORCID 0000-0002-4325-2633, E.A.Gorbatenko - ORCID 0000-0003-3675-1503, L.I.Gapon - ORCID 0000-0002-3620-0659

For citation: Enina TN, Petelina TI, Shirokov NE, Gorbatenko EA, Rodionova AE, Gapon LI. Association of testosterone levels and oxidative stress activity with 10-year survival in men with cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 14-27. https://doi.org/10.35336/VA-1215.

Ранее проведенными исследованиями была установлена прогностическая значимость тестостерона (TES) у мужчин [1] и женщин [2] с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Имеется положительный [3] и отрицательный [4-7] опыт лечения ХСН короткими курсами препаратов TES не только у мужчин, но и у женщин [8]. Однако вопрос о безопасности TES терапии ХСН до сих пор остается спорным и открытым вследствие не до конца изученных механизмов действия TES на сердечно-сосудистую систему.

Установлена роль оксидативного стресса, проявляющегося в виде нарушения баланса между прооксидантами и компонентами антиоксидантной защиты, в патогенезе кардиоваскулярной патологии [9], в том числе ХСН [10]. В эксперименте была выявлена способность TES увеличивать выработку активных форм кислорода. Было показано влияние окислительно-восстановительного статуса клетки на эффекты TES - при высокой активности оксидативного стресса была отмечена смена кардиопротективных эффектов TES на кардионегативные. Прооксидантное действие TES в

условиях высокой активности оксидативного стресса приводит к повреждению кардиомиоцитов, воспалению, гибели клеток, усугублению сердечной недостаточности [11].

В настоящее время не изучена предикторная и прогностическая значимость TES и других половых гормонов у больных с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ), являющейся современным стандартом лечения больных с ХСН с широким комплексом QRS, способной модулировать стероидогенез [12].

Мы выдвинули гипотезу, что увеличение уровня TES у мужчин на фоне СРТ при повышении активности оксидативного стресса в динамике, верифицированного с помощью уровня миелопероксидазы (МПО), ассоциировано с ухудшением выживаемости в связи с возможной сменой кардиопротективных эффектов TES на кардионегативные.

Целью данного исследования стало изучить ассоциацию уровня TES и активности оксидативного стресса, верифицированного уровнем МПО, с 10-летней выживаемостью мужчин с СРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 86 мужчин с СРТ из «Регистра проведенных операций СРТ». Средний возраст больных составил 59,0±9,8 года. ХСН ишемического генеза была диагностирована у 57 мужчин (66,3%). СРТ-устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора были имплантированы 64 (74,4%) пациентам. В исследование не включались пациенты с операцией радиочастотной аблации атриовентрикулярного соединения. Показаниями для имплантации СРТ были: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <35%, II-IV функциональный класс (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), длительность комплекса QRS> 130 мс. Учитывали наличие признаков внутри- и/или межжелудочковой диссинхронии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом. Обследование больных Регистра проводили исходно, через 1, 3, 6, затем каждые последующие 6 месяцев после имплантации СРТ. В представленное исследование ретроспективно были включены результаты исходного и последнего визита (по ноябрь 2020 г), либо в случае смерти больного были включены данные осмотра, предшествующие дате смерти. По динамике конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) пациенты были классифицированы на нереспондеров (снижение КСОЛЖ <15%) и респондеров (снижение КСОЛЖ >15%). Ретроспективно был оценен срок лучшего ответа на СРТ по максимальному снижению КСОЛЖ в процессе динамического наблюдения.

ЭхоКГ проводили на аппарате Philips IE-33 (США) с оценкой стандартных параметров: размер левого предсердия и объем правого предсердий, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, ФВЛЖ, систолическое давление в легочной артерии. Суточное мониторирование ЭКГ было выполнено на аппарате ИНКАРТ (Санкт-Петербург), с помощью которого оценивали общее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и количество ЖЭ в 1 час исследования. ФВЛЖ измеряли методом Simpson. Плазменные уровни адреналина, норадреналина (НАдр), N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), МПО, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1) были исследованы методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) на анализаторе IMMULITE 1000 (SiemensDiagnostics, США). Рассчитывали индекс MMP-9/TIMP-1. Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка (hsСРБ) в сыворотке крови проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания) на анализаторе Clima MC-15 (Испания). Методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа были исследованы плазменные уровни общего TES, прогестерона (PGN), дегидроэпиандростерона сульфата, эстрадиола.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. При нормальном распределении данных, оцениваемом методом Колмогорова-Смирнова, результаты были представлены как M±sd, где M - среднее значение, sd - стандартное отклонение, в случае распределения отличного от нормального - как Me (медиана) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей. При анализе качественных показателей был использован показатель χ^2. Для сравнения количественных данных в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - критерий Манна-Уитни. Для анализа выживаемости использован метод Каплана-Майера. Для определения прогностического уровня NT-proBNP применен ROC-анализ. С помощью регрессии Кокса выявлены факторы, ассоциированные с 10-летней выживаемостью. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень $p < 0,05$. Для множественных сравнений была использована поправка Бонферрони, значимый уровень различий $p < 0,013$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По уровню TES и МПО в конечной точке исследования были выделены 4 группы: 1 (n=19) - TES < медианы (16,4 нмоль/л) + МПО < медианы (32,5 нг/мл); 2 (n=18) - TES < медианы + МПО > медианы; 3 (n=23) - TES > медианы + МПО < медианы; 4 (n=26) - TES > медианы + МПО > медианы.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Во всех группах превалировали пациенты с ишемической ХСН. С учетом поправки Бонферрони (p=0,013) группы были сопоставимы по возрасту, частоте встречаемости сопутствующей патологии. В 1 группе в сравнении со 2 была отмечена большая частота встречаемости полной блокады левой ножки пучка Гиса и применения в лечении диуретиков, что может быть свидетельством тяжести пациентов 1

группы. Была отмечена большая частота назначения статинов в 1 группе в сравнении со 2 и 3 группами. В 3 группе был выявлен значимо меньший ФК (NYHA) в сравнении со 2 и 4 группами, достоверно больший период наблюдения в сравнении с 1 группой. В конечной точке исследования во 2 группе в сравнении с 3 было отмечено меньшее количество респондеров.

Исходно не было выявлено значимых различий параметров ЭхоКГ в исследуемых группах (табл. 2). В конечной точке не отмечено достоверной динамики ЭхоКГ показателей в 1 и 2 группах с уровнем TES менее медианы. К концу исследования значимое обратное ремоделирование сердца было отмечено только в 3 и 4 группах с уровнем TES более медианы, более

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	TESend < медианы		TESend > медианы		Достоверность различий
	1 группа (n=19)	2 группа (n=18)	3 группа (n=23)	4 группа (n=26)	
СПН, месяцы	43,0[32,0;76,0]	53,0[16,8;103,8]	92,0[35,0;146,0]	58,0[33,3;90,3]	p_{1-3}=0,006, p_{3-4}=0,042
Возраст, годы	61,7±8,1	58,6±8,9	55,0±12,6	60,7±8,0	p_{1-3}=0,057, p_{3-4}=0,064
ИБС, n (%)	16 (84,2)	13 (72,2)	12 (52,2)	16 (61,5)	p_{1-3}=0,028, p_{1-4}=0,097
ПИКС, n (%)	6 (31,6)	9 (50,0)	10 (43,5)	16 (61,5)	p_{1-4}=0,047
АКШ, n (%)	1 (5,3)	0 (0)	5 (21,7)	2 (7,7)	p_{2-3}=0,035
ЧКВ, n (%)	7 (36,8)	6 (33,3)	6 (26,1)	9 (34,6)	нд
II ФК ХСН, n (%)	11 (57,9)	6 (33,4)	18 (78,3)	12 (46,2)	p_{1-3}=0,069, p_{2-3}=0,012, p_{3-4}=0,010
III ФК ХСН, n (%)	5 (26,3)	8 (44,4)	5 (21,7)	13 (50,0)	
IV ФК ХСН, n (%)	3 (15,8)	4 (22,2)	0 (0)	1 (3,8)	
АГ, n (%)	16 (84,2)	13 (72,2)	16 (69,6)	19 (73,1)	нд
ФП, n (%)	12 (63,2)	9 (50,0)	5 (21,7)	6 (23,1)	p_{1-3}=0,020, p_{1-4}=0,016, p_{2-3}=0,066, p_{2-4}=0,041
СД, n (%)	6 (31,6)	2 (11,1)	3 (13,0)	3 (11,5)	нд
Ожирение, n (%)	13 (68,4)	9 (50,0)	7 (30,4)	10 (38,5)	p_{1-3}=0,014, p_{1-4}=0,047
ИМТ, кг/м^2	31,6±6,0	29,9±5,8	28,4±5,6	28,2±5,6	p_{1-3}=0,081, p_{1-4}=0,057
QRS, мс	160[143;184]	130[101;175]	158[113;176]	167[143;182]	p_{1-2}=0,046, p_{2-4}=0,042
ПБЛНПГ, n (%)	15 (78,9)	7 (38,9)	13 (56,5)	16 (61,5)	p_{1-2}=0,013,
ААП, n (%)	6 (31,6)	10 (55,6)	7 (30,4)	7 (26,9)	нд
Амиодарон, n (%)	4 (21,1)	10 (55,6)	6 (26,1)	5 (19,2)	
Сотагексал, n (%)	2 (10,5)	0 (0)	1 (4,3)	2 (7,7)	
АМКР, n (%)	17 (89,5)	15 (83,3)	20 (87,0)	22 (84,6)	нд
Диуретики, n (%)	15 (78,9)	7 (38,9)	13 (56,5)	14 (53,8)	p_{1-2}=0,010
БКК, n (%)	3 (15,8)	5 (27,8)	2 (8,7)	3 (11,5)	нд
БАБ, n (%)	19 (100,0)	17 (94,4)	23 (100,0)	24 (92,3)	нд
Дигоксин, n (%)	4 (21,1)	1 (5,6)	1 (4,3)	4 (15,4)	нд
АКТ, n (%)	9 (47,4)	5 (27,8)	8 (34,8)	6 (23,1)	нд
Дезагреганты, n (%)	9 (47,4)	11 (61,1)	12 (52,2)	16 (61,5)	нд
ИАПФ или БРА, n (%)	19 (100,0)	17 (94,4)	23 (100,0)	26 (100,0)	нд
Статины, n (%)	14 (73,7)	3 (16,7)	8 (34,8)	13 (50,0)	p_{1-2}<0,001, p_{1-3}=0,013, p_{2-4}=0,013
Нереспондеры, n (%)	10 (52,6)	14 (77,8)	10 (43,5)	15 (57,7)	p_{2-3}=0,027
Респондеры, n (%)	9 (47,4)	4 (22,2)	13 (56,5)	11 (42,3)	

Примечания: СПН - средний период наблюдения; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКШ - аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ФК ХСН - функциональный класс сердечной недостаточности по Ньюйоркской классификации; АГ - артериальная гипертония; ФП - фибрилляция предсердий; СД - сахарный диабет; ИМТ - индекс массы тела; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса; ААП - антиаритмические препараты; АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК - блокаторы Са-каналов (амлодипин, фелодипин); БАБ - β-адреноблокаторы; АКТ - антикоагулянтная терапия; ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА - блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов.

Таблица 2.

Динамика параметров эхокардиографии

Показатель		TESend < медианы		TESend > медианы		Достоверность различий
		1 группа (n=19)	2 группа (n=18)	3 группа (n=23)	4 группа (n=26)	
ЛП, мм	исходно	51,0[46,0;55,0]	49,0[46,0;52,8]	50,0[46,8;53,3]	48,0[43,5;53,8]	нд
	в конце	48,5[44,8;54,5]2	45,0[43,0;56,5]	47,0[40,0;52,0]	45,5[40,0;53,0]	нд
р в группе		0,407	0,621	0,031	0,203	-
ΔЛП, мм		-1,0[-7,3;3,0]	-3,0[0,0;4,0]	-5,0[-6,5;0,3]	-3,0[-5,5;2,5]	p_{2-3}=0,083
ПП, мл	исходно	70,0[60,0;101,8]	62,5[51,3;83,8]	67,0[57,8;89,0]	68,0[53,0;98,5]	нд
	в конце	80,0[48,8;97,5]	65,0[49,0;80,0]	57,5[45,0;83,5]	64,0[54,5;88,0]	нд
р в группе		0,609	0,642	0,409	0,706	-
ΔПП, мл		-2,0[-31,0;28,0]	0,0[-11,8;21,3]	-10,0[-17,0;8,0]	-3,0[-15,0;8,0]	нд
ПЖ, мм	исходно	29,0[27,0;31,0]	28,0[25,0;31,0]	28,5[25,0;32,8]	32,5[27,0;34,0]	нд
	в конце	30,0[28,0;34,0]	29,0[26,5;33,5]	28,0[26,0;32,0]	30,0[26,0;32,0]	нд
р в группе		0,361	0,173	1,000	0,353	-
ΔПЖ, мм		2,0[-1,0;4,0]	0,5[-1,0;2,8]	0,5[-4,0;3,0]4	0,0[-3,0;2,0]	нд
КСРЛЖ, мм	исходно	58,0[55,5;66,0]	55,0[46,0;62,5]	59,0[55,3;66,0]	57,5[53,5;60,0]	нд
	в конце	60,0[42,5;64,0]	55,0[49,3;63,3]	44,0[38,0;64,0]	54,0[46,3;60,5]	нд
р в группе		0,854	0,854	0,006	0,505	-
ΔКСРЛЖ, мм		-7,0[-13,0;0,0]	-0,5[-2,5;2,3]	-15,0[-21,3-2,5]	-2,0[-5,3;4,0]	p_{2-3}=0,056, p_{3-4}=0,019
КДРЛЖ, мм	исходно	68,0[65,0;78,0]	68,0[62,5;74,5]	68,0[63,8;74,0]	68,5[64,0;71,8]	нд
	в конце	69,0[56,0;74,0]	65,0[59,5;74,5]	65,0[54,0;74,0]	64,5[57,8;70,3]	нд
р в группе		0,061	0,955	0,018	0,008	-
ΔКДРЛЖ, мм		-3,0[-10,0;3,0]	0,0[-2,0;2,8]	-3,5[-10,5;2,3]	-3,0[-7,0;0,0]	p_{2-4}=0,034
КСОЛЖ, мл	исходно	160[140;231]	177[125;202]	173[145;203]	161[138;175]	нд
	в конце	167[81;205]	141[104;212]	118[76,8;200]	136[87;179]	нд
р в группе		0,920	0,920	0,001	0,014	-
ΔКСОЛЖ, мл		-30,8[-76,2;14,9]	-0,5[-14,8;15,3]	-49,1[-90,5;-13,9]	-19,5[-51,2;-2,0]	p_{1-2}=0,080, p_{2-3}=0,004, p_{2-4}=0,060
КДОЛЖ, мл	исходно	239[216;326]	239[198;294]	240[207;280]	235[205;264]	нд
	в конце	247[154;298]	216[177;294]	216[141;281]	209[165;255]	нд
р в группе		0,812	0,812	0,021	0,012	
ΔКДОЛЖ, мл		-15,0[-70,0;29,0]	0,0[-14,5;21,5]	-33,0[-73,8;18,5]	-17,0[-52,0;5,0]	p_{2-3}=0,041, p_{2-4}=0,059
МЖП, мм		11,0[10,0;12,0]	11,0[10,0;14,0]	10,0[9,0;12,0]	10,0[10,0;11,0]	p_{2-3}=00,96
ЗСЛЖ, мм		11,0[10,0;12,0]	10,0[9,0;12,5]	10,0[9,0;12,0]	10,0[10,0;11,0]	p_{1-4}=0,030
ФВЛЖ, %	исходно	32,0[29,0;34,0]	31,0[28,5;35,0]	31,0[25,0;33,0]	32,0[27,5;34,0]	нд
	в конце	38,0[31,0;48,0]	35,0[29,0;40,0]	44,0[31,0;54,0]	36,0[29,8;45,0]	нд
р в группе		0,169	0,169	<0,001	0,003	-
ΔФВЛЖ, %		6,0[1,0;14,0]	1,0[-1,0;4,0]	14,0[3,3;20,8]	4,0[-1,0;10,0]	p_{1-2}=0,075, p_{1-3}=0,055, p_{2-3}<0,001, p_{3-4}=0,007
СДЛА, мм рт.ст.	исходно	42,5[34,5;56,3]	44,0[28,0;52,0]	36,0[35,0;43,8]	45,0[35,3;50,0]	нд
	в конце	45,0[31,0;62,5]	35,0[28,0;54,0]	29,5[26,8;44,5]4	34,0[29,0;47,8]	p_{1-3}=0,096
р в группе		0,716	0,716	0,596	0,270	-
ΔСДЛА, мм рт. ст.		18,0[-8,0;24,5]	-9,0[-16,0;14,0]	-6,0[-11,0;1,5]	-2,0[-13,0;2,0]	p_{1-4}=0,073

Примечания: здесь и далее ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ); КДРЛЖ - конечно-диастолический размер ЛЖ; КСОЛЖ - конечно-систолический объем ЛЖ; КДОЛЖ - конечно-диастолический объем ЛЖ; МЖП - межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ - задняя стенка ЛЖ; ФВЛЖ - фракция выброса ЛЖ; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

выраженное в 3 группе с меньшей активностью оксидативного стресса, в которой было выявлено в динамике уменьшение левого предсердия, конечно-систолический размер ЛЖ, конечно-диастолический размер ЛЖ, КСОЛЖ, КДО ЛЖ, увеличение ФВЛЖ, причем степень уменьшения (Δ) КСОЛЖ была высоко значимо большей в сравнении со 2 группой, а ΔФВЛЖ была высоко значимо большей в сравнении со 2 и 4 группами. Т.е. наиболее благоприятное обратное ремоделирование сердца на фоне СРТ в конечной точке исследования было зарегистрировано у мужчин 3 группы. В 4 группе, несмотря на высокий уровень TES, обратное ремоделирование сердца было менее выраженным - в отличие от 3 группы отсутствовала динамика левого предсердия и конечно-систолического размера ЛЖ, а ΔФВЛЖ была значимо меньшей.

Исходно средние уровни TES достоверно не различались между группами (табл. 3), однако, в 1 группе его средние значения были близки дефициту, которым является уровень менее 12,1 нмоль/л согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [13] и Европейской ассоциации урологов [14]. В 1 и 2 группах отсутствовала значимая динамика уровня TES на фоне СРТ. Степень изменения (Δ) TES была с отрицательным знаком. Средние значения TES в конце исследования в 1 и 2 группах соответствуют его дефициту. В 3 группе было отмечено значимое увеличение уровня TES в динамике в среднем на 3,1%, в то время как в 4 группе - почти в 2 раза (на 82,8%). Только в 3 группе наряду с повышением уровня TES было отмечено значимое повышение уровня DHEAS. В 3 и 4 группах было выявлено достоверное снижение уровня PGN на фоне СРТ. Высоко достоверное увеличение уровня E2, а также наибольшее значение индекса эстрадиол/TES было отмечено в 1 группе.

В табл. 4 представлена динамика исследуемых биомаркеров в группах. Уровни НАдр в группах были в пределах референтных значений во всех точках исследования. У мужчин 4 группы исходно был отмечен значимо больший уровень НАдр в сравнении с другими группами. Динамика уровня НАдр в группах носила однонаправленный характер - во всех группах наблюдалось увеличение уровня НАдр к концу исследования.

Исходный средний уровень МПО в группах был в пределах референтных значений и не имел различий

Таблица 3.

Динамика половых гормонов в группах

		TESend < медианы		TESend > медианы		Достоверность различий
		1 группа (n=19)	2 группа (n=18)	3 группа (n=23)	4 группа (n=26)	
TES, нмоль/л	исходно	12,3[10,4;16,4]	13,3[11,3;15,8]	19,7[9,6;21,7]	12,8[10,5;16,3]	нд
	в конце	10,7[7,5;14,9]	11,6[8,8;15,0]	20,5[17,3;28,8]	23,4[20,3;26,7]	p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}<0,001, p_{2-4}<0,001
p в группе		0,380	0,208	0,010	0,002	-
ΔTES, нмоль/л		-1,8[-5,4;3,6]	-1,7[-8,0;2,7]	7,7[2,1;15,1]	12,8[5,8;16,6]	p_{1-3}=0,002, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,006, p_{2-4}=0,001
PGN, нг/мл	исходно	30,4[21,6;38,7]	27,9[19,5;45,4]	34,0[20,5;42,6]	29,5[24,9;40,0]	нд
	в конце	62,0[28,1;135]	50,1[37,1;73,4]	51,3[36,4;103]	45,9[29,1;84,4]	нд
p в группе		0,003	0,191	0,209	0,112	-
ΔE2, нг/мл		26,0[-2,6;102]	17,1[-15,1;37,4]	12,4[-27,2;41,5]	16,5[-15,3;38,3]	нд
E2/TES, ед	исходно	2,2[1,9;3,8]	2,1[1,6;3,2]	1,8[1,2;5,4]	2,4[2,1;4,9]	нд
	в конце	6,2[3,6;13,5]	4,6[3,2;6,7]	2,7[1,6;4,3]	1,9[1,3;4,4]	p_{1-2}=0,063, p_{1-3}=0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,008, p_{2-4}=0,001
p в группе		0,005	0,068	0,859	0,300	-
PGN, нмоль/л	исходно	0,8[0,6;1,5]	1,4[0,7;1,7]	1,1[0,7;2,0]	1,2[0,8;2,1]	нд
	динамика	0,9[0,6;1,2]	0,6[0,6;0,9]	0,7[0,6;0,9]	0,8[0,6;1,1]	нд
p в группе		0,875	0,091	0,037	0,048	-
ΔPGN, нмоль/л		0,0[-0,4;0,3]	-0,6[-1,1;0,0]	-0,4[-0,8;0,0]	-0,4[-1,4;0,2]	нд
DHEAS, мкг/дл	исходно	63,8[39,3;119]	90,4[52,4;192]	52,0[23,7;130]	59,1[23,7;145]	нд
	динамика	48,4[25,2;74,7]	58,9[36,8;106]	123[49,1;171]	61,8[37,8;121]	p_{1-3}=0,004, p_{2-4}=0,039, p_{3-4}=0,052
p в группе		0,923	0,158	0,041	0,501	-
ΔDHEAS, мкг/дл		-5,3[-44,3;43,0]	-14,8[-30,4;-4,3]	34,9[-2,8;81,1]	3,5[-12,1;36,5]	p_{1-3}=0,059, p_{2-3}=0,006

Примечание: здесь и далее TES - тестостерон (референсные значения 7,35-25,7 нмоль/л); E2 - эстрадиол; PGN - прогестерон (референсные значения 0-56,0 нг/мл, 0-2,39 нмоль/л); DHEAS - дегидроэпиандростерона сульфат (референсные значения 80,0-560,0 мкг/дл).

Таблица 4.

Динамика катехоламинов, биомаркеров нейрогуморальной и иммунной активации, фиброобразования

Показатель	РЗ	ВО	TESend < медианы		TESend > медианы		Достоверность различий
			1 группа (n=19)	2 группа (n=18)	3 группа (n=23)	4 группа (n=26)	
НАдр, нг/мл	0,093-33,3	исходно	1,1[0,2;4,3]	2,1[1,1;3,7]	0,6[0,4;7,0]	8,0[5,9;13,9]	p_{1-4}=0,005, p_{2-4}=0,004, p_{3-4}=0,033
		в конце	12,9[6,4;16,5]	11,6[6,2;38,8]	13,6[6,5;31,9]	13,8[12,2;19,7]	нд
p в группе			0,055	0,043	0,028	0,050	
Δ НАдр, нг/мл			10,7[0,9;17,0]	7,9[3,1;16,6]	10,5[3,4;22,8]	5,2[-1,7;13,7]	нд
МПО, нг/мл	1,45-72,7	исходно	38,4[19,4;84,0]	42,0[24,1;62,2]	48,8[26,9;82,5]	50,2[31,7;86,1]	нд
		в конце	25,0[16,6;29,1]	54,4[42,7;85,8]	21,5[12,6;28,2]	73,0[42,8;92,3]	p_{1-2}, p_{1-4}, p_{2-3}, p_{3-4}<0,001
p в группе			0,014	0,889	0,002	0,460	
Δ МПО, нг/мл			-11,6[-62,6;1,5]	-1,0[-22,6;116,0]	-27,1[-68,5;-8,2]	6,4[-14,2;37,8]	p_{1-4}=0,033, p_{2-3}=0,094, p_{3-4}=0,004
NT-proBNP, пг/мл	До 125	исходно	2275,5[729,0;5699,0]	2399,5[800,8;8013,3]	1788,0[1258,5;6636,5]	2887,0[862,0;5789,0]	нд
		в конце	1120,0[388,0;6304,0]	695,5[411,8;4044,0]	386,0[183,0;2319,0]	980,6[436,3;2463,8]	p_{1-3}=0,037
p в группе			0,638	0,345	0,015	0,075	
Δ NT-proBNP, пг/мл			276,5[-1059,8;1044,8]	344,5[-1003,5;3925,3]	-982,7[-1850,5;301,3]	-852,5[-1891,3;-16,0]	p_{2-3}=0,071
hsСРБ, мг/мл	<3,0	исходно	2,5[1,5;4,2]	3,1[0,9;11,4]	2,7[0,4;6,7]	4,2[2,6;8,3]	нд
		в конце	4,8[2,3;10,0]	6,0[4,0;11,7]	6,3[3,8;8,4]	6,0[2,6;11,8]	нд
p в группе			0,041	0,983	0,412	0,363	
Δ hsСРБ, мг/мл			1,8[-0,3;6,9]	-0,9[-3,6;3,9]	2,2[-1,4;5,7]	1,9[-3,6;7,2]	нд
MMP-9, нг/мл	2,0-139	исходно	148,4[127,0;208,5]	126,9[108,6;206,1]	239,4[174,9;250,9]	168,6[123,5;252,6]	p_{1-3}=0,080, p_{2-3}=0,059
		в конце	163,6[136,9;223,7]	220,9[161,8;265,1]	175,0[98,7;190,0]	211,2[153,7;258,9]	p_{2-3}=0,033, p_{3-4}=0,012
p в группе			0,307	0,119	0,234	0,480	
Δ MMP-9, нг/мл			-28,3[-73,4;101,2]	81,7[-52,6;131,2]	-51,7[-146,3;3,5]	39,4[-85,5;120,3]	p_{1-3}=0,090, p_{2-3}=0,045, p_{3-4}=0,065
TIMP-1, нг/мл	92-116	исходно	242,1[210,5;408,9]	485,2[150,0;692,9]	187,2[156,4;242,2]	374,6[191,2;492,9]	p_{1-3}=0,076, p_{2-3}=0,006, p_{3-4}=0,019
		в конце	142,9[117,5;193,4]	162,4[123,3;204,9]	115,4[102,7;164,3]	145,5[115,5;198,9]	p_{1-3}=0,071, p_{2-3}=0,057
p в группе			0,001	0,035	0,074	0,003	
Δ TIMP-1,нг/мл			-116,9[-215,9;-44,1]	-312,2[-588,1;-20,3]	-68,0[-113,5;14,6]	-270,4[-366,7;113,4]	p_{2-3}=0,039, p_{3-4}=0,008
MMP-9/TIMP-1, ед		исходно	0,6[0,3;0,8]	0,2[0,2;0,7]	1,2[0,9;1,4]	0,5[0,3;1,0]	p_{1-3}=0,022, p_{2-3}=0,007, p_{3-4}=0,037
		в конце	1,1[0,8;1,8]	1,3[0,9;2,0]	1,4[0,9;1,7]	1,4[1,1;2,1]	нд
p в группе			0,010	0,046	0,800	0,001	

Примечание: здесь и далее РЗ - референсные значения; ВО - время определения; НАдр - норадреналин; hsСРБ - С-реактивный белок; NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; MMP-9 - матриксная металлопротеиназа 9; TIMP-1 - тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1; МПО - миелопероксидаза.

между группами. В конце исследования в 1 и 3 группах было отмечено значимое снижение уровня МПО. Во 2 и 4 группах не выявлено динамики уровня МПО, однако, у мужчин 4 группы средние уровни МПО были выше референтных значений и большими в сравнении с другими группами. Δ МПО в 4 группе была большей в сравнении с 1 группой.

Во всех точках исследования уровень NT-proBNP превышал референтные значения, свидетельствуя о тяжести больных, включенных в исследование. Значимое снижение уровня NT-proBNP к концу исследования было отмечено только в 3 группе и было ассоциировано с наибольшим обратным ремоделированием сердца в этой группе.

Средние уровни hsСРБ были выше референтных значений исходно во 2 и 4 группах с большей активностью оксидативного стресса, в конце исследования - во всех группах уровни hsСРБ превышали референтные.

Средние значения MMP-9 во всех группах и во всех точках исследования превышали референтные, свидетельствуя о высокой активности коллагенолитических процессов, наибольшей в 4 группе в конце исследования. Средние уровни TIMP-1 также были выше референтных во всех точках исследования, подтверждая тяжесть исследуемых мужчин. В динамике во всех группах уровни TIMP-1 снижались. При наибольшем исходном значении и отсутствии динамики индекса MMP-9/TIMP-1 в 3 группе, его значения в остальных группах значимо повышались.

По данным суточного монитора ЭКГ только в 4 группе было выявлено в динамике значимое увеличение общего количества ЖЭ и ЖЭ в 1 час исследования. Динамика частоты ЖЭ представлена в табл. 5.

Методом Каплана-Майера была оценена 10-летняя выживаемость в группах: 15,4%; 25,1%; 76,3%; 12,2% соответственно (Log Rank test 1-2=0,378; 1-3<0,001; 1-4=0,070; 2-3=0,004; 2-4=0,889; 3-4=0,004). Наилучшая 10-летняя выживаемость была отмечена в 3 группе с высоким уровнем TES и низким МПО. В 4 группе с высоким уровнем TES и МПО выживаемость была сопоставима с группами с низким уровнем TES. С помощью ROC-анализа в общей группе был оценен прогностический уровень NT-proBNP > 756,0 пг/мл (AUC=0,685; p=0,003; чувствительность 64%, специфичность 68%).

С помощью регрессии Кокса были выявлены факторы, ассоциированные с 10-летней выживаемостью в подгруппах с различным уровнем TES (табл. 6). По данным однофакторного анализа в подгруппе с уровнем TES < медианы (группы 1 и 2) значимыми факторами являлись: срок лучшего ответа на СРТ, наличие блокады левой ножки пучка Гиса, показатели ЭхоКГ в конечной точке (правое предсердие, кончено-диастолический объем ЛЖ, КСОЛЖ), NT-proBNP > 756,0 пг/мл и уровень MMP-9 в конце исследования. При включении этих факторов в мультифакторный анализ ассоциированными с 10-летней выживаемостью явились: срок лучшего ответа на СРТ и NT-proBNP > 756,0 пг/мл.

В подгруппе с уровнем TES > медианы (3 и 4 группы) при однофакторном анализе значимыми являлись: срок лучшего ответа на СРТ, показатели ЭхоКГ в конце исследования (КСОЛЖ, ФВЛЖ), уровень hsСРБ в конечной точке, МПО > медианы (32,5 нг/мл), прием антиаритмического препарата. При мультифакторном анализе с 10-летней выживаемостью были ассоциированы: срок лучшего ответа на СРТ, ФВЛЖ в конечной точке, МПО > медианы, прием антиаритмического препарата. Факт превышения уровня МПО более медианы (32,5 пг/мл) в конечной точке при высоком уровне TES увеличивал относительный риск смерти в 4,2 раза, а прием антиаритмического препарата - в 5,2 раза (рис.1). Во всех группах преимущественным антиаритмическим препаратом был амиодарон.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным литературы у мужчин с ХСН распространенность низкого уровня TES колеблется от 30 до 50% и коррелирует с тяжестью ХСН, ФК (NYHA) [1]. Однако сведения о прогностическом значении уровня TES довольно противоречивы. В нашем исследовании исходно средние значения TES были близки к его дефициту (12,1 нмоль/л) у мужчин 1 группы, а в конце исследования - в 1 и 2 группах. У мужчин 4 группы исходно и в динамике средние уровни TES были в пределах референтных значений, однако, 10-летняя выживаемость была сопоставима с 1 и 2 группами. Понятно, что изолированно рассматривать прогностическое значение TES нецелесообразно.

Таблица 5.

Динамика частоты желудочковой экстрасистолии в исследуемых группах

		TESend < медианы		TESend > медианы		Достоверность различий
		1 группа (n=19)	2 группа (n=18)	3 группа (n=23)	4 группа (n=26)	
Количество ЖЭ	исходно	457[130;2451]	157[0;825]	108[26,5;808]	5570[28;1521]	p_{1-2}=0,089, p_{1-3}=0,069,
	в конце	519[44;2663]	1419[137;3717]	577[150;2085]	1191[42;6767]	нд
p в группе		0,507	0,225	0,735	0,028	-
ЖЭ в 1 час	исходно	34,4[6,2;107,0]	6,5[0;38,4]	4,5[1,2;34,7]	22,8[2,1;71,5]	p_{1-2}=0,073, p_{1-3}=0,089
	в конце	24,6[2,0;120,9]	61,2[7,4;156,1]	32,3[6,7;85,9]	52,6[3,0;286,0]	нд
p в группе		0,463	0,225	0,735	0,023	-

Примечание: ЖЭ - желудочковая экстрасистола

Известно, что TES, являясь преобладающим циркулирующим андрогеном у мужчин, обладает геномными и негеномными (быстрыми) эффектами, которые согласованно действуют на многочисленные клеточные функции. Геномные действия TES вызывают транскрипцию генов и синтез белка. Негеномные (быстрые) эффекты связаны с взаимодействием с белковыми/рецепторными/ионными каналами плазматической мембраны, до сих пор не до конца изучены и требуют уточнения. Действие TES на клеточном уровне опосредуется через высоко экспрессируемые в клетках миокарда предсердий и желудочков андрогенные рецепторы (АР). В зависимости от окислительно-восстановительного статуса клеточной среды возможно проявление кардиопротективных или кардионегативных эффектов TES на сердечно-сосудистую систему [11]. В эксперименте была показана способность TES увеличивать выработку активных форм кислорода (АФК) за счет увеличения фосфорилирования c-Src, являющегося регулятором экспрессии и активности NADPH-оксидазы [15]. Прооксидантное действие TES возможно вследствие его превращения с помощью цитохрома P-4501B1 в 6β-гидрокситестостерон и усиления активности NADPH-оксидазы с образованием АФК, что сопровождается повреждением кардиомиоцитов, воспалением, гибелью клеток, усугублением сердечной недостаточности. [16]. Полученные нами результаты не противоречат экспериментальным данным. У мужчин 4 группы нормальный уровень TES исходно и его повышение на фоне СРТ (на 82,8%) в условиях повышения активности оксидативного стресса ассоциирован с меньшим обратным ремоделированием сердца, меньшим периодом наблюдения, худшей 10-летней выживаемостью в сравнении с 3 группой. Несмотря на высокий уровень TES в динамике выживаемость мужчин 4 группы была сопоставима с 1 и 2 группами с низким уровнем TES.

Кардиозащитное антиоксидантное действие TES может быть основано на его превращении в 17β-эстрадиол путем ароматизации, который повышает уровни антиоксидантных ферментов SOD и GSH-Px и снижает перекисное окисление липидов в кардиомиоцитах [17]. TES через АР ослабляет действие перекиси водорода (H_2O_2), инициирущей гибель клеток посредством активации NF-kB [18]; влияет на кальциевый обмен, вызывая быстрое увеличение [Ca^{2+}] в кардиомиоцитах за счет активации АР плазматической мембраны, связанного с PTX-чувствительным сигнальным путем G-белок-PLC/IP3; повышает активность Na/K-АТФазы, Ca^{2+}-АТФазы [19]; обладает вазодилатирующим эффектом путем активации eNOS, модуляции K^+ и Ca^{2+}-каналов [20]. В 3 группе кардиопротективное действие TES в условиях низкой активности оксидативного стресса могло способствовать большему обратному ремоделированию сердца, верифицированному значимым снижением уровня NT-proBNP. У мужчин 4 группы повышение активности оксидативного стресса, несмотря на значительное увеличение уровня TES в динамике, вероятно, способствовало прооксидантному действию TES, что сопровождалось меньшим обратным ремоделированием сердца и отсутствием значимой динамики уровня NT-proBNP.

Особый интерес вызывают работы, свидетельствующие об адреномодулирующем эффекте терапии TES поскольку симпатическая гиперактивация признана ключевым звеном в патогенезе и фактором летальности при ХСН. Известно, что хроническая адренергическая стимуляция сопровождается снижением инотропного резерва сердца вследствие изменения бета-адренорецепции (бета-АР). Развитие ХСН сопровождается десенсибилизацией и снижением плотности бета-1-АР и увеличением плотности бета-2-АР [21], сверхэкспрессия которых приводит к интерстициальному фиброзу, рассматриваемому в качестве основного проаритмического субстрата.

В крысиной модели сердечной недостаточности терапия TES в течение 4 недель оказывала модулирующее влияние на бета-адренергическую систему сердца у кастрированных крыс, вызывая экспрессию уровней бета-2-АР [22]. Вероятно, у больных с ХСН с исходной сверхэкспрессией бета-2-АР терапия TES, а также увеличение уровня TES на фоне СРТ, вследствие дополнительной бета-2-адренергической стимуляции может сопровождаться усилением процесса миокардиального фиброобразования, влияющего на развитие желудочковых аритмий. Среди эффектов терапии TES у больных с ХСН обсуждают влияние на реполяризацию желудочков и длительность интервала QT [23, 24], свидетельствующие о возможной роли TES в качестве антиаритмического агента. В двух группах нашего исследования - 3 и 4 - в динамике было отмечено увеличение уровня TES, ассоциированное в условиях повышения активности оксидативного стресса у больных 4 группы с достоверным увеличением количества ЖЭ, что позволяет предположить нивелирование кардиозащитного антиаритмического эффекта TES на фоне большей активности оксидативного стресса.

Установлено, что симпатическая гиперактивация при ХСН верифицируется повышенным уровнем циркулирующих катехоламинов [25]. В исследовании Ying Han и соавт. [26] через 8 недель после кастрации крыс

Таблица 6.

Результаты мультифакторного анализа регрессии Кокса

Группы	Факторы	HR(95% CI)	Log-rank P value
TES < медианы	Срок лучшего ответа на СРТ	0,961(0,935-0,987)	0,004
	NT-proBNPend > 756,0 пг/мл	8,066(2,297-28,322)	0,001
TES > медианы	Срок лучшего ответа на СРТ	0,950(0,920-0,980)	0,001
	МПО > медианы (32,5 нг/мл)	4,153(1,061-16,263)	0,041
	ФВЛЖend	0,933(0,872-0,999)	0,046
	Прием ААП	5,174(1,538-17,411)	0,008

Примечание: end - конечная точка исследования; ААП - антиаритмический препарат.

с сердечной недостаточностью, вызванной изопротеренолом, было отмечено усугубление симпатической дисфункции в виде повышенного уровня норэпинефрина в плазме крови, снижения содержания в миокарде норэпинефрина и белка тирозингидроксилазы. Терапия TES вызывала снижение уровня норэпинефрина в плазме крови, увеличение его уровня в миокарде и плотности нервных волокон, меченных ТН, а также повышение экспрессии белка тирозингидроксилазы в миокарде. Выявленные нейропротективные эффекты TES свидетельствуют о важной модулирующей способности андрогенов и предполагают потенциальные положительные возможности TES в лечении больных с ХСН. Однако, необходимо отметить выраженную гетерогенность симпатической регуляции у больных с систолической ХСН, подтвержденную в исследовании G.Vergaro и соавт. [27]. Можно предположить различные влияния терапии TES на симпатическую активность, зависящие от исходной степени ее дисфункции. В связи с этим терапия TES создает потенциальную проблему безопасности для больных с ХСН. В нашей работе у мужчин 4 группы во всех точках исследования уровни НАдр были значимо большими в сравнении с другими группами, свидетельствуя о большей симпатической гиперактивации, возможно, вследствие адреномодуллирующего эффекта TES в условиях большей активности оксидативного стресса. Динамика уровня НАдр во всех группах была однонаправленна - в конце исследования в трех группах из четырех исследуемых была выявлена тенденция к повышению уровня НАДр, в 3 группе повышение НАдр достигло статистической значимости. Повышение уровня НАдр в группах в конце исследования выглядит вполне закономерно вследствие прогрессирования ХСН.

При отсутствии значимых различий исходного уровня DHEAS между группами только у мужчин 2 группы его средние значения были в пределах нормального диапазона. В остальных группах средние уровни DHEAS были ниже референтных, что подтверждает тяжесть включенных в исследование мужчин. В конечной точке исследования только у мужчин 3 группы были отмечены его значения в пределах нормального диапазона. Связь между низким уровнем DHEAS и риском общей смертности была отмечена в Шведском регистре [28]. В когортном исследовании с участием 8143 человек также была выявлена отрицательная связь между уровнем DHEAS и риском СН и смертности у мужчин и женщин [29]. Однако в нашем исследовании уровни половых стероидов по данным регрессии Кокса не были ассоциированы с 10-летней выживаемостью, что, вероятно, обусловлено тяжестью больных, включенных в исследование. По данным литературы у больных с ХСН независимо от ФВЛЖ часто наблюдается дефицит анаболических гормонов, в том числе и DHEAS, которым отводится важная роль в регулировании антиоксидантных систем. В исследованиях были выявлены корреляции DHEAS с общей антиоксидантной емкостью [30; 31]. В нашем исследовании, несмотря на отсутствие корреляций между уровнями DHEAS и МПО, достоверное и значительное (практически в 2,5 раза) увеличение DHEAS на фоне СРТ у мужчин 3 группы было ассоциировано с высоко значимым снижением уровня МПО и наибольшей степенью снижения уровня МПО (ΔМПО), подтверждая высокую активность антиоксидантных систем в группе и возможное участие в их модулировании DHEAS.

Только у мужчин 1 группы было отмечено высоко значимое (p=0,003) увеличение в динамике уровня E2, роль которого у мужчин до конца не ясна. Мета-анализ G.Corona et al. (2011), в который было включено 70 статей, показал четкую связь между низким уровнем TES / высоким уровнем E2 и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [32].

Высокий уровень hsСРБ в динамике во всех исследуемых группах, а также его ассоциация с 10-летней выживаемостью при однофакторном анализе регрессии Кокса свидетельствуют о важной роли иммунной активации в прогрессировании ХСН и совпадают с данными научной литературы.

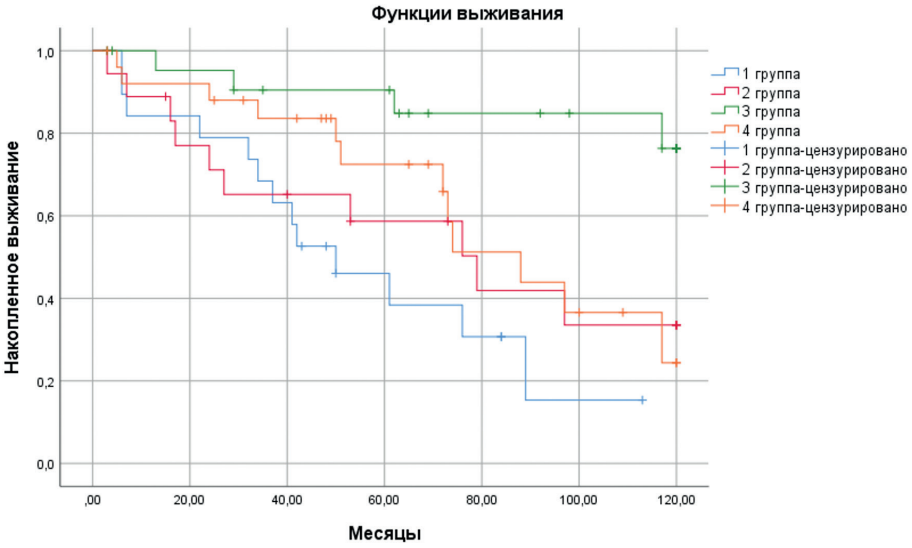

Рис. 1. 10-летняя выживаемость в группах мужчин с различным уровнем TES и МРО, где 1 группа -15,4%; 2 группа - 33,5%; 3 группа - 76,3%; 4 группа - 24,4%; Log Rank test 1-2=0,378; 1-3<0,001; 1-4=0,070; 2-3=0,009; 2-4=0,772; 3-4=0,010.

Уровни MMP-9 и TIMP-1, превышающие референтные значения во всех точках исследования, свидетельствуют о дисбалансе процесса фиброобразования в исследуемых группах. Несмотря на отсутствие достоверной динамики MMP-9 во всех группах, в конечной точке были выявлены значимо меньшие его уровни в 3 группе в сравнении со 2 и 4 группами, что было ассоциировано с меньшей активностью оксидативного стресса и большим обратным ремоделированием сердца на фоне отсутствия дефицита анаболических стероидов. По данным исследования A.Mancini et al. (2018) оксидативный стресс способствует повышению уровня MMP-9. [33].

Патогенез ХСН включает окислительный (оксидативный) стресс, в основе которого рассматривается дисбаланс прооксидантов и компонентов антиоксидантной защиты. В 1985 г. Х.Зисом впервые был введен термин «окислительный стресс», рассматриваемый как «нарушение баланса между оксилителями и антиоксидантами в пользу первых» [34]. Фермент МПО, обладая пероксидазной активностью, способствует образованию активных форм кислорода и секретируется воспалительными клетками - нейтрофилами, моноцитами, макрофагами. Основная функция МПО - антимикробные действия, реализованные фагоцитозом. Однако, вследствие синтеза чрезвычайно реакционноспособных веществ (хлорноватая кислота, формальдегид, акролеин) МПО может наносить вред организму, модифицируя ключевые ионные каналы и нарушение сократительной функции миокарда, активируя матриксные металлопротеиназы (MMPS) и ингибируя тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs), способствуя реорганизации внеклеточного матрикса и усилению образования коллагена, что, в свою очередь, является субстратом нарушений сердечного ритма [35].

Данные научной литературы о прогностической значимости МПО у больных с ХСН довольно противоречивы [36]. В одних исследованиях МПО признано независимым предиктором смертности пациентов с сердечной недостаточностью, прогностическая сила которого увеличивается в сочетании BNP [37]. Была отмечена корреляция МПО с клинической тяжестью ХСН, независимо от ее этиологии (ишемической, неишемической) [38]. В других исследованиях не удалось доказать диагностическую или прогностическую ценность МПО у пациентов с ХСН [39]. В нашем исследовании при разделении пациентов на подгруппы только в зависимости от одного фактора - уровня МПО (больше или меньше медианы), не было выявлено значимого различия выживаемости мужчин. Именно сочетание двух факторов - повышенного уровня TES и МПО - было ассоциировано с уменьшением продолжительности жизни и с худшей 10-летней выживаемостью мужчин с СРТ. Результаты регрессии Кокса свидетельствуют о повышении относительного риска смерти в 4,2 раза при наличии факта превышения уровня МПО больше 32,5 нг/мл у мужчин с уровнем TES более 16,4 нмоль/л. Ранее проведенными исследованиями был выявлен пороговый уровень МПО, равный 33,9 нг/мл, способствующий в сочетании с hsСРБ и BNP (мозговым натрий-уретическим пептидом) развитию ХСН с систолической дисфункцией (специфичность 94,3%, отрицательная прогностическая ценность >99%) [40]. В нашем исследовании уровень МПО в конце исследования у мужчин 4 группы был выше более, чем в 2 раза и составил 73,0[42,8;92,3] нг/мл, что могло способствовать прогрессированию заболевания. В исследовании H.Sunman et al (2018) было отмечено снижение уровня МПО после имплантации СРТ [41]. A.Sultan et al. (2020) показали, что исследование уровня МПО имеет значение для оценки степени тяжести ХСН и прогнозирования ответа на СРТ - значение МПО 242 нг/мл и выше является предиктором отрицательного ответа на СРТ (чувствительность 93,5%, специфичность 71,4%) [42].

Полученные нами результаты свидетельствуют о прогностической значимости увеличения МПО и TES у мужчин с СРТ. Повышение уровня эндогенного TES у мужчин с тяжелой ХСН безопасно в условиях низкой активности оксидативного стресса при длительном (до 10 лет) наблюдении. В мировой научной литературе представлены лишь 4 исследования, демонстрирующие отрицательный опыт применения препаратов TES у мужчин с тяжелой ХСН [4-7], которые подверглись серьезной критике со стороны заинтересованных фармацевтических компаний, занимающихся производством препаратов TES. Наши результаты подтверждают правомочность существования этих работ, поскольку можно предполагать высокую активность оксидативного стресса у тяжелых больных, включенных в эти исследования. Необходимы дальнейшие исследования о возможности применения препаратов TES в лечении мужчин с ХСН с учетом активности оксидативного стресса у них.

Необходимо отметить в исследуемых подгруппах связь выживаемости со сроком лучшего ответа на СРТ, верифицированного ретроспективно максимальным снижением КСОЛЖ в динамике. Прогностическая значимость срока ответа на СРТ обсуждается в литературе [43]. Было показано, что наилучший функциональный ответ на СРТ в сроке, превышающем 24 месяца, был ассоциирован с лучшей 5-летней выживаемостью и сопровождался большим обратным ремоделированием сердца, снижением активности процесса развития фиброза, иммунной, нейро-гуморальной и симпато-адреналовой активации в сравнении с пациентами с ранним сроком ответа на СРТ (до 24 месяцев) [44]. Вероятно, высокая интенсивность модулирующих эффектов СРТ при наличии тяжелых органических изменений в сердце сопровождается быстрым истощением адаптивных возможностей, превращением компенсаторных механизмов в повреждающие.

В подгруппе с уровнем TES> медианы (3 и 4 группы) прием амиодарона был ассоциирован с 10-летней выживаемостью, который являлся преимущественным антиаритмическим препаратом во всех исследуемых группах. Прогностическая значимость амиодарона неоднозначна. В исследовании C.Torp-Pedersen et al. (2007) на фоне приема амиодарона риск смерти увеличивался в 1,5 раза (p <0,001), причем различия были в основном обусловлены риском смерти из-за ХСН (отношение рисков=2,4; p <0,001), в то время как риск внезапной смерти не имел различий (отношение рисков=1,07; p=0,7) [45]. В исследовании Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial было показано, при II ФК эффект амиодарона был равен эффекту плацебо, но при III ФК амиодарон повышал риск смерти на 44% [46]. E.C.Adelstein et al. (2019) продемонстрировали у больных с СРТ на фоне приема амиодарона меньший прирост ФВЛЖ и больший риск смерти [47]. В немецком регистре устройств (DEVICE) у больных с ИКД и СРТ-Д (4499 пациентов) было выявлено в течение года повышение смертности от всех причин при терапии амиодароном и в сочетании с β-адреноблока-

торами, особенно в подгруппах пациентов с синусовым ритмом или тяжелым снижением функции левого желудочка. Обсуждается, что длительное применение амиодарона, являющегося многоканальным блокатором на всех фазах сердечного потенциала действия, сопровождается многочисленными побочными эффектами, среди которых известно замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, удлинение интервала QTc с развитием опасной для жизни тахикардии типа torsades de pointes. Амиодарон может напрямую влиять на функцию кардиовертера-дефибриллятора, изменяя порог дефибрилляции или кардиостимуляции или уменьшая амплитуду сигнала правого желудочка, что приводит к риску недостаточной чувствительности желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков [48]. Являясь йодсодержащим препаратом, амиодарон может изменять функцию щитовидной железы, роль которой в генезе ХСН [49] и обратном ремоделировании сердца на фоне СРТ [50] активно обсуждается в литературе. В связи с прогностической значимостью назначение амиодарона должно быть продуманным и под тщательным контролем за пациентом. В 4 группе нашего исследования процент мужчин с III ФК (NYHA) был наибольшим и составил 50%, у 19,2% которых был назначен амиодарон. В 4 группе в сравнении с 3 группой было отмечено меньшее обратное ремоделирование сердца с меньшим приростом ФВЛЖ (ΔФВЛЖ, p=0,007). Только в 4 группе было отмечено достоверное увеличение количества ЖЭ, что могло быть следствием значительного увеличения уровня TES (на 82,8%) на фоне СРТ и проявлением его кардионегативных эффектов, среди которых возможен проаритмогенный вследствие адреностимулирующего влияния и усиления миокардиального фиброобразовния в условиях роста активности оксидативного стресса.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшое количество больных, одноцентовое исследование. Учитывая создание Регистра в 2003 г. при отсутствии современных рекомендаций для имплантации СРТ-устройств, в исследование были включены пациенты с выявленными по данным ЭхоКГ признаками внутри - и/или межжелудочковой диссинхронии, что, по нашему мнению, увеличивает эффективность СРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СРТ оказывает модулирующий эффект на стероидогенез, что можно сравнить с гормонозаместительной терапией TES у мужчин с ХСН в течение длительного периода наблюдения. Увеличение уровня TES и DHEAS на фоне СРТ при низкой активности оксидативного стресса ассоциировано с большим обратным ремоделированием сердца, приростом ФВЛЖ, лучшей 10-летней выживаемостью. Увеличение уровня TES в сочетании с ростом активности оксидативного стресса на фоне СРТ сопряжено с симпатической активацией, меньшим обратным ремоделированием сердца, увеличением желудочковых аритмий и худшей 10-летней выживаемостью, что подтверждает гипотезу о возможной смене кардиопозитивных эффектов TES на кардионегативные. При высоком уровне TES факт превышения уровня МПО более 32,5 пг/мл в конечной точке увеличивал относительный риск смерти в 4,2 раза, а прием амиодарона - в 5,2 раза. Связь 10-летней выживаемости со сроком лучшего ответа на СРТ свидетельствует о менее физиологичном характере интенсивных модулирующих эффектов СРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Lodovico E, Facondo P, Delbarba A, et al. Testosterone, Hypogonadism, and Heart Failure. *Circulation. Heart Failure*. 2022;15(7): e008755. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008755.

2. Marra AM, D'Assante R, Salzano A, et al. Testosterone deficiency independently predicts mortality in women with HFrEF: insights from the T.O.S.CA. registry. *ESC heart failure*. 2023;10(1): 159-166. https://doi.org/10.1002/ehf2.14117.

3. Wang W, Jiang T, Li C, et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(5): E269. https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.39.

4. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17): 1829-1836. https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386.

5. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(2): 109-122. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485.

6. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS One*. 2014;9(1): e85805. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805.

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

8. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(16): 1310-1316. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.090.

9. Демко ИВ, Собко ИА, Соловьева ИА, и др. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(1): 100-117. [Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2022;15(1): 107-117. (In Russ.)]. https://doi.org/ 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.

10. Pagan LU, Gomes MJ, Martinez PF, et al. Oxidative Stress and Heart Failure: Mechanisms, Signalling Pathways, and Therapeutics. *Oxidative Medicine and*

Cellular Longevity. 2022;2022: 9829505. https://doi.org/10.1155/2022/9829505.
11. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biology*. 2020;31: 101490. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101490.
12. Енина ТН, Широков НЕ, Петелина ТИ. Ассоциация динамики половых гормонов с 10-летней выживаемостью мужчин с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2): 5-16. [Enina TN, Shirokov NE, Petelina TI. Association of sex hormone dynamics with 10-year survival in men with implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(2): 5-16. (In Russ)]. https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01.
13. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(4): 83-92. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4): 83-92 (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/OMET2017483-92.
14. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3): 333-357 https://doi.org/ 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
15. Chignalia AZ, Schuldt EZ, Camargo LL, et al. Testosterone induces vascular smooth muscle cell migration by NADPH oxidase and c-Src-dependent pathways. *Hypertension.* 2012;59(6): 1263-1271. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620.
16. Pingili AK, Kara M, Khan NS, et al. 6beta-hydroxytestosterone, a cytochrome P450 1B1 metabolite of testosterone, contributes to angiotensin II-induced hypertension and its pathogenesis in male mice. *Hypertension.* 2015;65(6): 1279-1287. https://doi.org/ 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396
17. Zhang L, Wu S, Ruan Y, et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2011;4(6): 1183-1188. https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539.
18. Xiao FY, Nheu L, Komesaroff P, et al. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF-κB signalling pathways. *Life Sciences*. 2015;133: 45-52. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.009.
19. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic Actions of Androgens. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008;29(2): 169-181. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005.
20. Lorigo M, Melissa MM, Lemos MC, et al. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;196: 105496. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105496.
21. de Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac β-Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9: 904. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00904.
22. Sun J, Fu L, Tang X, Han Y, Ma D, Cao J, et al. Testosterone modulation of cardiac β-adrenergic signals in a rat model of heart failure. *General and Comparative Endocrinology*. 2011;172(3): 518-525. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.019.
23. Malkin CJ, Morris PD, Pugh PJ, English KM, Channer KS. Effect of testosterone therapy on QT dispersion in men with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(10): 1241-1243. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.07.044.
24. Schwartz JB, Volterrani M, Caminiti G, et al. Effects of testosterone on the Q-T interval in older men and older women with chronic heart failure. *International Journal of Andrology*. 2011;34(5 Pt 2): e415-421. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01163.x.
25. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1984;311(13): 819-823. https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303.
26. Han Y, Fu L, Sun W, et al. Neuroprotective effects of testosterone upon cardiac sympathetic function in rats with induced heart failure. *European Journal of Pharmacology*. 2009;619(1-3): 68-74. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.023.
27. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2019;296: 91-97. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.08.040.
28. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9): 4406-4414. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0760.
29. Jia X, Sun C, Tang O, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in older men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2020;105(12): 4304-27. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa518
30. Bruno C , Silvestrini A, Calarco R et al. Anabolic Hormones Deficiencies in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Prevalence and Impact on Antioxidants Levels and Myocardial Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11: 281. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00281.
31. Mancini A, Fuvuzzi AMR, Bruno C et al. Anabolic Hormone Deficiencies in Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction and Correlation with Plasma Total Antioxidant Capacity. *Research Article.* 2020; 1-7. https://doi.org/10.1155/2020/5798146.
32. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5): 687-701. https://doi.org/10.1530/EJE-11-0447.
33. Mancini A, Vergani E, Bruno C et al. Oxidative stress as a possible mechanism underlying multi-hormonal defi-

ciency in chronic heart failure. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018; 22(12): 3936-3961. https://doi.org/ 10.26355/eurrev_201806_15279.
34. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015;(4): 180-183. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002.
35. Буненкова ГФ, Саликова СП, Гриневич ВБ, и др. Роль миелопероксидазы в развитии фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. *Клиницист*. 2022;16(3): 18-24. [Bunenkova GF, Salikova SP, Grinevich VB, et al. Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *Klinitsist = The clinician.* 2022;16(3): 18-24 (In Russ.)]. https://doi.org/10.17650/181883382022163К664.
36. Ndrepepa G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2019;493: 36-51. https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022.
37. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clinical chemistry*. 2010;56(6): 944-951. https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.142257.
38. Tang WHW, Brennan ML, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(6): 796-799. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.018.
39. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, et al. Lack of diagnostic and prognostic utility of circulating plasma myeloperoxidase concentrations in patients presenting with dyspnea. *Clinical chemistry*. 2009; 55(1): 59-67 https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.108159.
40. Ng LL, Pathik B, Loke IW, et al. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *American Heart Journal.* 2006;152(1): 94-101. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.09.020.
41. Sunman H, Özkan A, Yorgun H, et al. Evaluating the effects of cardiac resynchronization therapy on pathophysiological pathways of heart failure using surrogate biomarkers. *Cardiology Journal.* 2018;25(1): 42-51 https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0111.
42. Sultan A, Wörmann J, Lüker J, et al. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2021;110(8): 1173-1180. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01690-1.
43. Кузнецов ВА, Солдатова АМ, Криночкин ДВ, и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18(3): 172-177. [Kuznetsov VA, Soldatova AM, Krinochkin DV, et al. Cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an “early” response? *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(3): 172-177. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.3.2341.
44. Кузнецов ВА, Енина ТН, Горбатенко ЕА, и др. Пятилетняя выживаемость и биомаркеры симпато-адреналовой, нейрогуморальной, иммунной активации, фиброза у больных с ранним и поздним суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. Вестник аритмологии. 2021;28(2): 18-27. [Kuznetsov VA, Enina TN, Gorbatenko EA, et al. Five-year survival and biomarkers of sympatho-adrenal, neurohumoral, immune activation, fibrosis in patients with early and late superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology.* 2021; 28(2): 18-27]. https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-18-27.
45. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(5): 340-345. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.02.009.
46. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(3): 225-237. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399.
47. Adelstein EC, Althouse AD, Davis L, et al. Amiodarone is associated with adverse outcomes in patients with sustained ventricular arrhythmias upgraded to cardiac resynchronization therapy-defibrillators. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(3): 348-356. https://doi.org/10.1111/jce.13828.
48. Wiedmann F, Ince H, Stellbrink C, et al. Single beta-blocker or combined amiodarone therapy in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients: Insights from the German DEVICE registry. *Heart Rhythm*. 2023;20(4): 501-509. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.12.009.
49. Danzi S, Klein I. Thyroid Abnormalities in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2020;16(1): 1-9. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.002.
50. Balli M, Köksal F, Söylemez N, et al. Subclinical hypothyroidism and its relationship with therapy failure in patients underwent cardiac resynchronization therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(23): 8719-8727. https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30544.

https://doi.org/10.35336/VA-1246 https://elibrary.ru/HBYXAY

ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ СИМУЛЬТАННОЙ ОПЕРАЦИИ ЛАБИРИНТ-V И КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

А.Ш.Ревишвили[1,2], В.А.Попов[1,2], Е.С.Малышенко[1], М.М.Анищенко[1], Н.В.Попова[1], М.В.Кадырова[1], В.В.Аминов[3], М.А.Светкин[3]

[1]ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27; [2]ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [3]ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Россия, Челябинск, просп. Героя России Евгения Родионова, д. 2

Цель. Определить предикторы рецидива фибрилляции предсердий (ФП) после симультанной операции Лабиринт V в сочетании с коронарным шунтированием.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование по изучению результатов операции Лабиринт V в сочетании с коронарным шунтированием у 102 больных - сроки наблюдения до 36 мес. В группу пароксизмальной ФП был включен 51 пациент (группа I), в группу непароксизмальной ФП также 51 пациент (группа II). В группе I выявлены 6 случаев рецидива ФП (подгруппа IA), в то же время у 45 пациентов (подгруппа IБ) сохранялся синусовый ритм на весь период наблюдения. Соответственно, в группе II рецидив ФП отмечен у 9 больных (подгруппа IIA), синусовый ритм - у 42 пациентов (подгруппа IIБ). В качестве предикторов возврата ФП изучались клинические данные и эхокардиографические параметры.

Результаты. По результатам исследования установлено, что возникновение рецидива ФП на госпитальном этапе после операции в группе пароксизмальной ФП повышало шанс рецидива аритмии на отдаленном этапе (отношение шансов (ОШ) 10,25; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,53-68,20; p=0,032). Длительность анамнеза аритмии была основным фактором риска рецидива у пациентов с непароксизмальной ФП (ОШ 8,8; 95% ДИ: 1,01-76,1; p=0,04). Оценка параметров эхокардиографии при ROC-анализе позволила установить достоверное влияние на рецидив ФП в группе пароксизмальной ФП размера левого предсердия (ЛП) >48,5 мм, индексированного объема ЛП >44,4 мл/м^2, а в группе непароксизмальных аритмий - конечно-диастолического объема левого желудочка >150 мл.

Выводы. Предикторами рецидива ФП в группе пароксизмальных ФП были возврат аритмии в госпитальном периоде после операции, размер ЛП и индексированный объем ЛП. Предикторами рецидива ФП в группе непароксизмальной ФП были длительность анамнеза аритмии и конечно-диастолический объем левого желудочка.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; рецидив аритмии; лабиринт V; аортокоранарное шунтирование; ишемическая болезнь сердца; радиочастотная абляция; левое предсердие

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: отсутствует.
Рукопись получена: 28.07.2023 **Исправленная версия получена:** 02.09.2023 **Принята к публикации:** 23.09.2023
Ответственный за переписку: Максим Михайлович Анищенко, E-mail: max_aress@mail.ru

А.Ш.Ревишвили - ORCID ID 0000-0003-1791-9163, В.А.Попов - ORCID ID 0000-0003-1395-2951, Е.С.Малышенко - ORCID ID 0000-0002-1572-3178, М.М.Анищенко - ORCID ID 0000-0002-1721-4940, Н.В.Попова - ORCID ID 0000-0003-3720-7665, М.В.Кадырова - ORCID ID 0000-0001-8231-6866, В.В.Аминов - ORCID ID 0000-0001-8631-8092, М.А.Светкин - ORCID ID 0000-0001-7453-0627

Для цитирования: Ревишвили АШ, Попов ВА, Малышенко ЕС, Анищенко ММ, Попова НВ, Кадырова МВ, Аминов ВВ, Светкин МА. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий после симультанной операции Лабиринт-V и коронарного шунтирования. *Вестник аритмологии.* 2024;31(1): 28-38. https://doi.org/10.35336/VA-1246.

PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE AFTER SIMULTANEOUS MAZE-V PROCEDURE AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

A.Sh.Revishvili[1,2], V.A.Popov[1,2], E.S.Malyshenko[1], M.M.Anishchenko[1], N.V.Popova[1], M.W.Kadyrova[1], V.V.Aminov[3], M.A.Svetkin[3]

[1]FSBI «A.V.Vishnevsky NMRC of Surgery» of the MH RF, Russia, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.; [2]FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the MH RF, Russia, Moscow, 2/1, bld. 1, Barricadnaya Str.; [3]FSBI «Federal Center for Cardiovascular Surgery», Russia, Chelyabinsk, 2 Hero of Russia Evgeny Rodionova ave.

Aim. To identify the predictors of atrial fibrillation (AF) recurrence after simultaneous Maze V procedure in combination with coronary artery bypass grafting.

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

Methods. Medical records of 102 patients with coronary artery disease and concomitant AF were retrospectively reviewed. All patients underwent coronary artery bypass grafting and the combined Maze V procedure. The patients were divided into 2 groups: 51 patients with paroxysmal AF (group I), and 51 patients with non-paroxysmal AF (group II). In group I, 6 cases of AF recurrence were detected (subgroup IA), while 45 patients (subgroup IB) maintained sinus rhythm for the entire follow-up period. Accordingly, in group II, the return of AF was noted in 9 patients (subgroup IIA), sinus rhythm - in 42 patients (subgroup IIB). The follow-up period was 36 months. Clinical and echocardiographic parameters were studied as predictors of AF recurrence.

Results. A significant predictor in patients with paroxysmal AF was a recurrence of AF at the hospital stage (odd ratio (OR) 10,25; 95% confidence interval (CI) 1,53-68,20; p=0.032). The duration of the AF history was the main predictor in patients with non-paroxysmal AF (OR 8,8; 95% CI 1,01-76,1; p=0.04). ROC analysis revealed a significant effect on the AF recurrence of left atrium (LA) dimension >48.5 mm, LA volume index >44.4 ml/m^2 for patients with paroxysmal AF, and left ventriclular end-diastolic volume > 150 ml for patients with non-paroxysmal AF

Conclusion. A recurrence of AF at the hospital stage, LA dimension, LA volume index were significant predictors of AF recurrence after coronary artery bypass grafting + Maze V procedure in patients with paroxysmal AF. A long AF history and left ventriclular end-diastolic volume played the role of predictors for patients with non-paroxysmal AF.

Key words: atrial fibrillation; recurrent arrhythmia; Maze V; coronary artery bypass grafting; coronary artery disease; radiofrequency ablation; left atrium

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 28.07.2023 **Revision received:** 02.09.2023 **Accepted:** 23.09.2023
Corresponding author: Maksim M. Anishchenko, E-mail: max_aress@mail.ru

A.Sh.Revishvili - ORCID ID 0000-0003-1791-9163, V.A.Popov - ORCID ID 0000-0003-1395-2951, E.S.Malyshenko - ORCID ID 0000-0002-1572-3178, M.M.Anishchenko - ORCID ID 0000-0002-1721-4940, N.V.Popova - ORCID ID 0000-0003-3720-7665, M.W.Kadyrova - ORCID ID 0000-0001-8231-6866, V.V.Aminov - ORCID ID 0000-0001-8631-8092, M.A.Svetkin - ORCID ID 0000-0001-7453-0627

For citation: Revishvili ASh, Popov VA, Malyshenko ES, Anishchenko MM, Popova NV, Kadyrova MW, Aminov VV, Svetkin MA. Predictors of atrial fibrillation recurrence after simultaneous MAZE-V procedure and coronary artery bypass grafting. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 28-38. https://doi.org/10.35336/VA-1246.

На современном этапе развития клинической медицины проблема хирургического лечения ишемической болезни сердца путем операции коронарного шунтирования (КШ) не теряет своей актуальности [1]. Сопутствующая фибрилляция предсердий (ФП) сопровождает операции открытой реваскуляризации миокарда в 5-10% случаев, и ее коррекция является одним из ключевых вопросов улучшения результатов КШ [2]. На сегодняшний день золотым стандартом лечения ФП при кардиохирургических вмешательствах является операция Лабиринт в различных модификациях, позволяющая добиться свободы от ФП в 70-98% случаев в сроки наблюдения до 10 лет при непароксизмальных формах заболевания [2, 3].

В то же время целесообразность выполнения стандартной сочетанной операции Лабиринт при КШ вызывает у многих авторов закономерные сомнения, связанные с необходимостью открытия полостей сердца, что закономерно может повышать риск различных осложнений при том, что индексная операция выполняется только в эпикардиальных зонах [4].

Ранее были продемонстрированы благоприятные результаты и высокая эффективность операции Лабиринт V (авторская методика А.Ш.Ревишвили) для коррекции сопутствующей ФП при симультанных операциях КШ [5]. Учитывая особенности технологии ее можно назвать оптимальной для применения в сочетании с КШ. Преимуществами данной методики является выполнение всего этапа радиочастотной аблации на работающем сердце без открытия левых полостей сердца, что сокращает время ишемии миокарда, а также обеспечение полного электрофизиологического контроля за достижением exit block и восстановлением синусового ритма. Свобода от аритмии без антиаритмической терапии после КШ в сочетании с Лабиринт V в сроки наблюдения 12, 24, 36 месяцев составила 91%, 88%, и 77%, соответственно [6]. Однако для определения дальнейшего места методики в лечении сопутствующей ФП важным является определение потенциальных факторов риска рецидива ФП. По данным литературы к значимым факторам риска возврата ФП при операциях Лабиринт относят возраст пациента,

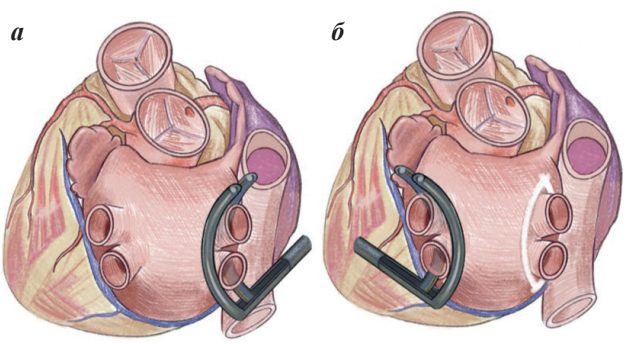

Рис. 1. Попарная биполярная радиочастотная изоляция устьев легочных вен, где а и б - изоляция правых и левых легочных вен биполярным зажимом.

продолжительность существования аритмии, размер левого предсердия и некоторые другие факторы [7].

Целью данной работы было изучение предикторов рецидива ФП после сочетанной операции Лабиринт V при КШ на основе анализа различных клинических и эхокардиографических показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективном исследовании оценены отдаленные результаты хирургического лечения 102 пациентов, которым выполнено КШ и операция Лабиринт V. Коронарная реваскуляризация выполнялась одной бригадой по стандартизированной технологии с использованием искусственного кровообращения и тепловой кровяной кардиоплегии. Процедура Лабиринт V проводилась до этапа КШ по описанной технологии [6]. Все пациенты до операции в обязательном порядке подписывали информированное согласие на оперативное вмешательство в объеме КШ и операции Лабиринт V. Исследование получило одобрение локального этического комитета учреждения (Протокол ЛЭКа № 006-2023 от 30 мая 2023 года).

Технология операции Лабиринт V

Левопредсердный (ЛП) этап операции (рис. 1) начинался с проведения попарной изоляции устьев легочных вен (ЛВ) биполярным электродом. На работающем сердце выделялись правые ЛВ. Далее позиционировали биполярный электрод таким образом, чтобы одна бранша была позади, а другая впереди вен. Зажимали бранши электрода и выполняли аблацию устьев правых ЛВ. Полноту трансмурального повреждения ткани ЛВ оценивали по изменению кривой сопротивления на мониторе генератора. Проводили до 10 сетов радиочастотного воздействия. Подобные манипуляции выполняли и с левой стороны, после предварительного пересечения связки Маршалла коагулятором.

Создание верхней аблационной линии на ЛП выполнялось путем проведения через кисетный шов нижней бранши биполярного зажима по крыше ЛП в направлении устья левой верхней ЛВ. Нижняя изоляционная линия создавалась схожим образом, путем проведения верхней бранши биполярного электрода позади нижней полой вены через кисетный шов на стенке ЛП напротив устья нижней полой вены и немного позади нее. Таким образом, после окончания всех линий аблации завершалась изоляция задней стенки ЛП, с созданием зоны изоляции - «Box Lesion» (рис. 2). По завершении данного этапа обязательно проводили эпикардиальное электрофизиологическое исследовании для оценки адекватности двунаправленного блока проведения и подтверждения состоятельности аблационных линий.

Контроль блока проведения через линии аблации на фоне синусового ритма выполняли мультифункциональным электродом (Pen). Проводили последовательную стимуляцию силой тока 15-25 мА зон, ограниченных линиями аблации с частотой на 30-50% выше собственного ритма сердца. При отсутствии увеличения ЧСС на фоне проводимой стимуляции ситуация оценивалась как достижение изоляции. В ситуации, если у пациента регистрировалась ФП, с помощью электрода считывали сигналы предсердия. Отсутствие сигнала расценивали как достижение изоляции.

После изоляции ЛП ушко лигировалось дважды лавсановой лигатурой, а образовавшийся перешеек между двумя лигатурами с целью окончательного исключения сократительной активности ткани подвергался аблационному воздействию. В ряде случаев проводилась ампутация ушка при помощи эндостеплера.

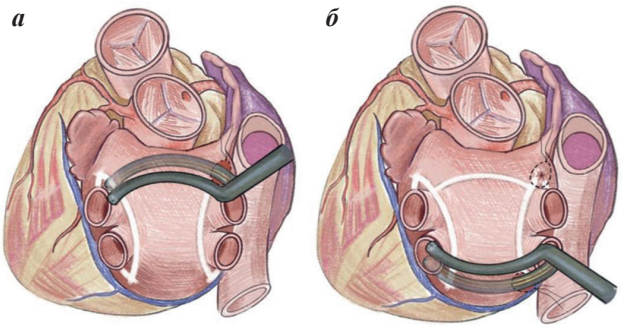

Рис. 2. Левопредсердный этап операция Лабиринт V, где а и б - формирование верхней и нижней линий Box Lesion.

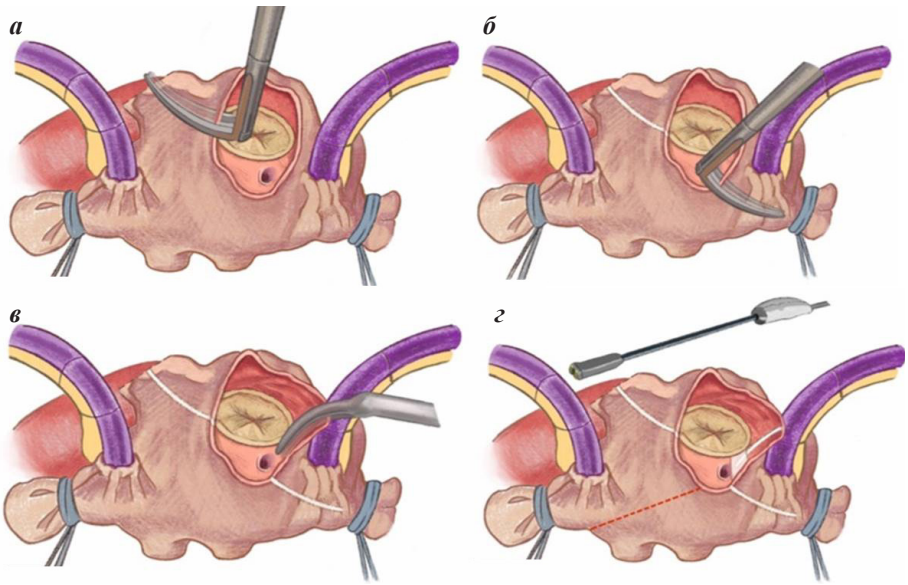

Рис. 3. Правопредсердный этап операции Лабиринт V, где а - линия аблации от верхнего края атриотомного разреза к основанию ушка правого предсердия (ПП) по наружной поверхности ПП; б - линия аблации на наружной стенке ПП от нижнего края атриотомного разреза по направлению к устью нижней полой вены; в - линия аблации от середины основания ушка ПП к передней комиссуре трёхстворчатого клапана; г - линия аблации кавотрикуспидального перешейка монополярным электродом.

Правосторонний этап операции (рис. 3) включал в себя вскрытие правого предсердия (ПП) разрезом около 5 см параллельно пограничной борозде на наружной стенке ПП. От нижнего края атриотомного разреза с помощью биполярного электрода эпикардиально проводилась аблационная линия по наружной стенке ПП, в направлении устья нижней полой вены. Проводилась резекция верхушки ушка ПП и далее выполнялись две линии аблации: от верхнего края атриотомного разреза к основанию ушка ПП по его наружной поверхности и от середины основания резецированного ушка ПП в направлении к передней комиссуре и фиброзному кольцу трикуспидального клапана. На завершающем этапе выполнялась аблация каво-трикуспидального истмуса и электрофизиологическое исследование, для подтверждения блока проведения.

После пассажа кардиоплегии выполнялся коронарный этап, включавший в себя формирование дистальных анастомозов на остановленном сердце, и проксимальных анастомозов во время реперфузии миокарда, после снятия зажима с аорты.

В зависимости от типа аритмии ретроспективно выделены две группы - пароксизмальной (n=51) и непароксизмальной ФП (n=51). Объединение пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП в группу «непароксизмальной ФП» было обусловлено невозможностью четкого определения конкретной даты манифестации аритмии, что имело место у подавляющего большинства пациентов данной группы.

В течение периода наблюдения 36 месяцев были получены данные от всех пациентов (рис. 4). Исходя из клинически значимого исхода - конечной точки исследования, в качестве которой на отдаленном этапе принимали рецидив ФП (с длительностью пароксизма не менее 30 секунд согласно Клиническим рекомендациям), среди каждой из исследуемых групп были выделены две подгруппы. В группе пароксизмальной ФП рецидив ФП был установлен у 6 больных (подгруппа 1А), отсутствие ФП - у 45 (подгруппа 1Б). В группе непароксизмальной ФП рецидив ФП был установлен у 9 пациентов (подгруппа 2А), отсутствие ФП - у 42 пациентов (подгруппа 2Б).

Оценка факта развития рецидива ФП происходила на основе анализа данных 48-часового мониторирования ЭКГ в клинике через 3, 6, 12, 24, 36 мес. Первые три месяца после операции были определены как «слепой период» и, следовательно, ранний рецидив ФП данного периода времени не оценивался [8].

Стратегия медикаментозной терапии в послеоперационном периоде заключалась в назначении антиаритмиков и антикоагулянтов на срок не менее чем 3 месяца. Антиаритмическим препаратом первой линии был амиодарон. Помимо прочего подавляющее большинство пациентов принимали бета-адреноблокаторы не только для антиаритмического эффекта, но и в качестве составляющего компонента терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Варфарин пациенты начинали получать сразу после операции. Продолжительность приема варфарина после достижения целевого международного нормализованного отношения 2-3 ЕД составляла 3-6 месяцев. Отмена антикоагулянтной терапии проводилась на основе отсутствия факта рецидива ФП, после подтверждения состоятельности окклюзии ушка ЛП и отсутствия тромбов по данным черезпищеводной эхокардиографии, а также согласно стратификации риска тромбоэмболии. Помимо прочего, всем пациентам после КШ в обязательном порядке назначались дезагреганты - препараты ацетилсалициловой кислоты.

Был проведен анализ дооперационных, интраоперационных и послеоперационных параметров для выявления потенциальных предикторов, ассоциированных с повышенным риском развития рецидива ФП на отдаленном этапе наблюдения. Потенциальные предикторы отбирались с учетом ожидаемых факторов риска, изученных в рамках других исследований, посвященных сочетанной хирургической аблации при кардиохирургических вмешательствах.

Статистический анализ

База данных для обработки полученного материала была сформирована в программе Excel (пакет Microsoft Office, США). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 6 (США) и IBM SPSS Statistics 26 (США). С учетом относительно небольшой численности пациентов в подгруппах рецидива для сравнения количественных параметров был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения категориальный данных применялся хи-квадрат Пирсона, критерий Фишера. Логистический регрессионный анализ с построением прогностической модели выполнялся для прогнозирования категории исхода, в качестве которой принимался факт рецидива

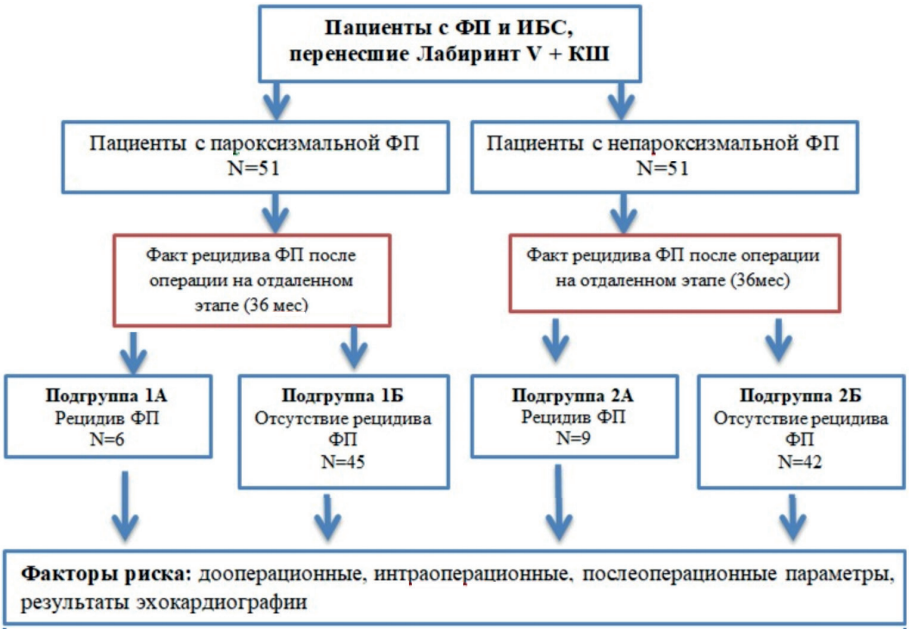

Рис. 4. Дизайн исследования.

ФП в отдаленном периоде. Для оценки чувствительности и специфичности полученной модели был проведен ROC-анализ с построением кривых. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят за 0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе межподгрупповых дооперационных параметров не было выявлено различий по полу возрасту, характеру сопутствующей коморбидности (табл. 1). Не было достоверных различий по частоте стенокардии 3-4 ФК и постинфарктного кардиосклероза. Степень поражения коронарного русла была идентичной. Медиана существования аритмии в группе непароксизмальной ФП была ожидаемо достоверно выше у пациентов с возникшими на отдаленном этапе эпизодами ФП - 96 (48;114) против 36 (12;108) месяцев (p=0,04). В группе пароксизмальной ФП различия

Таблица 1.

Дооперационные параметры в сравниваемых группах

	Группа пароксизмальной ФП (n=51)		p	Группа непароксизмальной ФП (n=51)		p
	Подгруппа IA (n=6)	Подгруппа IБ (n=45)		Подгруппа IIA (n=9)	Подгруппа IIБ (n=42)	
Возраст, годы	64(57;65,7)	63(58;68)	0,826	60(58;66)	63(58;67)	0,638
Мужчины, n(%)	5(183,3%)	38(84,4%)	0,298	8(88,9%)	35(83,3%)	0,187
Женщины, n(%)	1(16,7%)	7(15,5%)	0,298	1(11,1%)	7(16,7%)	0,432
Ожирение, n(%)	3(50%)	23(51,1%)	0,827	5(55,6%)	19(45,2%)	0,845
Сахарный диабет, n(%)	1(16,7%)	12(26,7%)	0,976	3(33,3%)	15(35,7%)	0,803
Стенокардия 3-4 ФК, n(%)	2(33,3%)	23(51,1%)	0,701	3(33,3%)	23(54,8%)	0,423
Инфаркт миокарда в анамнезе, n(%)	2(33,3%)	22(48,9%)	0,778	2(22,2%)	18(42,9%)	0,423
Артериальная гипертензия, n(%)	5(83,3%)	39(86,7%)	0,682	7(77,8%)	40(95,2%)	0,277
ОНМК, n(%)	0	4(8,9%)	0,976	2(22,2%)	3(7,1%)	0,445
Однососудистое поражение, n(%)	0	5(11,1%)	0,897	1(11,1%)	5(11,9%)	0,615
Двухсосудистое поражение, n(%)	2(33,3%)	12(31,1%)	0,886	5(55,6%)	14 (33,3%)	0,383
Трехсосудистое поражение, n(%)	4(66,7%)	28(62,2%)	0,811	3(33,3%)	23(54,8%)	0,423
Медиана анамнеза аритмии, мес.	12(7,5;30)	12(6;75)	0,506	96(48;114)	36(12;108)	0,040
Катетерные РЧА в анамнезе, n(%)	0	2(4,4%)	0,553	2(22,2%)	6(14,3%)	0,928
ЭИТ в анамнезе, n(%)	0	4(8,9%)	0,962	3(33,3%)	4(9,5%)	0,177

Примечания: здесь и далее ФП - фибрилляция предсердий; ФК - функциональный класс стенокардии; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; РЧА-радиочастотная аблация; ЭИТ - электроимпульсная терапия. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интревала (Me (Q1-Q3)), абсолютного значения и процентов (n,%). Использованы тест Манна-Уитни, критерий χ^2, точный критерий Фишера.

Таблица 2.

Интраоперационные параметры и результаты госпитального этапа

	Группа пароксизмальной ФП (n=51)		p	Группа непароксизмальной ФП (n=51)		p
	Подгруппа IA (n=6)	Подгруппа IБ (n=45)		Подгруппа IIA (n=9)	Подгруппа IIБ (n=42)	
Время окклюзии аорты, мин	43,5(10,5;50,2)	40(30:56)	0,671	30(29;42)	40,5(27;51,7)	0,496
Длительность ИК, мин	156(134;173)	125(108;140)	0,085	125(112;131)	126(103;153)	0,852
Длительность этапа аблации, мин	58(62;70)	47(42;56)	0,090	50(50;61)	49,5(45;51,5)	0,166
Общий объем кровопотери, мл	500(500,570)	500(500;600)	0,608	500(500;500)	500(500;500)	0,504
Рецидив ФП на ГЭ после операции	3(50%)	4(8,9%)	0,034	2(22,2%)	11(26,2%)	0,862
Сохранение ФП при выписке	0	0	-	1(11,1%)	3(7,1%)	0,778
Сохранение СР при выписке	6(100%)	45(100%)	1,00	8(88,9%)	39(92,9%)	0,687
ААТ до операции	-	-	-	-	-	-
Прием бета-адреноблокаторов	6(100)	32(71,1)	0,112	9(100%)	30(71,4%)	0,060
Прием амиодарона	0	4(8,9%)	0,962	2(22,2%)	11(26,2%)	0,862

Примечания: ИК - искусственное кровообращение; ГЭ - госпитальный этап; СР - синусовый ритм; ААТ - антиаритмическая терапия.

между подгруппами по медиане продолжительности ФП не продемонстрировали достоверности. Межгрупповой анализ не показал различий по частоте дооперационных катетерных радиочастотных аблаций (РЧА) и электроимпульсной терапии.

Оценка интраоперационных параметров показала, что не было значимых различий по продолжительности пережатия аорты, времени искусственного кровообращения и длительности этапа аблации (табл. 2). У пациентов подгруппы IA чаще отмечались возникновения рецидива аритмии на госпитальном этапе после операции, чем у пациентов подгруппы IБ - 50% и 8,9%, соответственно (p=0,034). Значимых различий по данному показателю в подгруппах IIA и IIБ не было отмечено - 22,2 и 26,2% (p=0,504). Тем не менее, у всех пациентов с пароксизмальной ФП к моменту выписки регистрировался синусовый ритм, чего нельзя сказать о пациентах с непароксизмальной ФП. Сохранение синусового ритма при выписке в подгруппах IIA и IIБ составило 88,9% и 92,9%, соответственно (p=0,687). Анализ использования основных антиаритмических препаратов не показал значимых межподгрупповых отличий.

На отдалённом этапе (36 мес.) выявлена достоверная тенденция более низкой частоте приема амиодарона в подгруппе IA относительно подгруппы IБ -

Таблица 3.

Антиаритмическая терапия на отдаленном этапе

	Группа пароксизмальной ФП (n=51)		p	Группа непароксизмальной ФП (n=51)		p
	Подгруппа IA (n=6)	Подгруппа IБ (n=45)		Подгруппа IIA (n=9)	Подгруппа IIБ (n=42)	
Прием бета-адреноблокаторов	6(100%)	42(93,3%)	0,785	8(88,9%)	38(90,5%)	0,884
Прием амиодарона	3(50%)	40(88,9%)	0,060	7(77,8%)	26(61,9%)	0,365

Таблица 4.

Эхокардиографические показатели при внутригрупповом сравнении на отдаленном этапе

Параметр	Группа пароксизмальной ФП (n=51)		p	Группа непароксизмальной ФП (n=51)		p
	Подгруппа IA (n=6)	Подгруппа IБ (n=45)		Подгруппа IIA (n=9)	Подгруппа IIБ (n=42)	
Размер ЛП, мм	50(49,2;50)	45(43;46)	0,033	48(47;50)	42(40;48)	0,070
Площадь ЛП, см^2	28,5(25,7;40)	23,7(22,8;24,5)	0,038	31(27,6;34)	28(17,7;28)	0,070
Объем ЛП, мл	100,5 (98;107)	74(68,6;85,2%)	0,027	106(93;127)	93(48;99)	0,090
ИО ЛП, мл/м^2	47,7(46,7;48)	36 (28,9;40)	0,003	47,6(41,6;55)	37,3(26,6;43,8)	0,070
КДР ЛЖ, мм	51,5(51;56,5)	55 (54,5;60)	0,187	58(58;60)	54(53;56)	0,020
КСР ЛЖ, мм	35(34,2;38,7)	40 (35;41,5)	0,361	40(40;41)	32(32;39)	0,010
КДО ЛЖ, мл	129(123:164)	128 (123;155)	0,864	164 (136;167)	137 (130;143)	0,030
КСО ЛЖ, мл	56(50;65,5)	56(50;65,5)	0,864	70(69;75)	46 (39;54)	0,004
ЗС ЛЖ, мм	12(11,2;12)	12(11,5;13)	0,458	12(12;12)	11(10;15)	0,525
Амплитуда ЛЖ, мм	10(10;10)	11(11;11,5)	0,010	11(10;11)	12(11;12)	0,060
МР, степень	1(1;1,3)	1,5(1;1,7)	0,359	1,5(1;1,5)	1,5(1;2)	0,456
Площадь ПП, см^2	22,6 (20,9;23,6)	17,2(16,5;19,3)	0,018	27,5(20;28)	19(19;20,6)	0,106
Объем ПП, мл	58,8(57;59)	45,6(41,3;53,5)	0,122	62(58;94)	53(53;55)	0,070
Приносящий тракт ПЖ, мм	29(28,2;29,7)	28(25;29,5)	0,243	32(30;35)	23(23;29)	0,004
АД в ПЖ, мм.рт.ст.	33(30,2;37,2)	25(22,5;36,5)	0,173	30(25;35)	27(26;30)	0,531
ТР, степень	1,75(1,5;2)	1,5(1,25;1,75)	0,198	1,5(1,5;2)	1,5(1;1,5)	0,211
Амплитуда МЖП, мм	10,5(10;11)	11(8;11)	0,742	8(8;11)	11(8;11)	0,141
Толщина МЖП, мм	10,5(10;12,5)	12(11,5;13,5)	0,112	13(12;13)	11(10;15)	0,590
Ударный объем, мл	76,5(73,7;84,5)	80(70,5;88,5%)	0,919	91(83;94)	89 (86;103)	0,890
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	55(55;55)	58(54;60)	0,194	52 (52;52,7)	58,5 (57;60)	0,010

Примечание: ЛП - левое предсердие; ИО - индексированный объем; КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ - конечно-диастолический и конечно-систолический размеры и объемы левого желудочка; ЗС ЛЖ - задняя стенка левого желудочка; МР - митральная регургитация; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; АД - артериальное давление; ТР-трикуспидальная регургитация; МЖП - межжелудочковая перегородка; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка.

50% против 88,9% пациентов (p=0,06). В подгруппах IIA и IIБ 77,8% и 61,9% пациентов принимали амиодарон (p=0,365). Также не отмечено различий по частоте использования бета-адреноблокаторов (табл. 3).

Отдельно проведен анализ различий между группами по показателям эхокардиографии для оценки выраженности изменения камер сердца и их влияния на рецидив ФП (табл. 4). В группе пароксизмальной аритмии пациенты с рецидивом ФП имели большие размеры ЛП (50(49,2;50) против 45(43;46) мм, p=0,033), площадь ЛП (28,5 (25,7;40) против 23,7(22,8;24,5) см^2, p=0,038), объем ЛП (100,5 (98;107) и 74(68,6;85,2%) мл, p=0,027) в сравнении с пациентами у которых сохранялся синусовый ритм. При межподгрупповом сравнении в данной группе не установлено различий по объемным показателям левого желудочка (ЛЖ) (конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО)). Площадь ПП была достоверно выше в группе рецидива ФП - 22,6(20,9;23,6) против 17,2(16,5;19,3), в то время как по объем ПП тоже был выше в данной подгруппе, хотя без статистической достоверности. Медиана степени трикуспидальной регургитации была несколько выше в подгруппе 1А: 1,75(1,5;2) против 1,5(1,25;1,75), p= 0,198. Пациенты с рецидивом ФП имели несколько меньшую фракцию выброса (ФВ), чем больные с синусовым ритмом, тем не менее, без статистической достоверности - 55 % против 58%, при p=0,194.

В группе непароксизмальной аритмии мы установили, что пациенты с рецидивом ФП также имели больший размер ЛП (48 (47;50) мм против 42 (40;48) мм, p=0,07), площадь ЛП (31 (27,6;34) и 28 (17,7;28) см^2, p=0,07) и объем ЛП (106 (93;127) мл и 93 (48;99) мл, p=0,09) нежели пациенты, у которых аритмия не рецидивировала на отдаленном этапе, однако по данным параметрам была прослежена лишь статистическая тенденция. При детальном рассмотрении линейных и объемных показателей ЛЖ была установлены значимые увеличения в подгруппе рецидива таких параметров как КДР (58 (58;60) против 54 (53;56) мм, p=0,02); КСР (40 (40;41) против 32 (32;39) мм, p=0,01); КДО (164 (136;167) против 137 (130;143) мл, p=0,03); КСО (70 (69;75) против 46 (39;54), p=0,004). ФВ также была значимо ниже в подгруппе рецидива ФП: 52 (52;52,7) против 58,5 (57;60)%, при p=0,01.

Среди наиболее важных потенциальных категориальных предикторов был проведен однофакторный анализ с оценкой отношения шансов и 95% доверительного интервала (95%ДИ). Результаты представлены в табл. 5.

На основании этих данных мы пришли к выводу, что в группе пароксизмальной ФП предиктором, оказывающим наибольшее влияние на развитие ФП в данной группе, был факт рецидива аритмии на госпитальном этапе после операции - отношение шансов (ОШ) 10,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53-68,62, p=0,034. В группе непароксизмальной аритмии значимым предиктором рецидива ФП была только длительность анамнеза ФП - ОШ 8,8; 95% ДИ 1,01-76,1, p=0,020.

Среди ряда эхокардиографических параметров, по которым были получены достоверные различия между подгруппами был проведен логистический регрессионный анализ с построением прогностической модели наступления рецидива ФП. Среди выявленных количественных предикторов (размер ЛП, площадь ЛП, объем ЛП, индексированный объем ЛП, амплитуда ЛЖ, площадь ПП) в группе пароксизмальной ФП достоверную влияние продемонстрировали такие факторы как размер ЛП (ОШ 2,2; p=0,04) и индексированный объем ЛП (ОШ 1,32; p=0,047)

ROC анализ позволил определить точку cut off, которая показывает оптимальное разделяющее значение параметра, превышение которого говорит о высоком риске развитии рецидива ФП на отдаленном этапе после операции. При чувствительности прогнозирования 83,3%, специфичность составила 72,7%. точка cut off для показателя «размер ЛП» составила 48,5 мм. Для показателя «индексированный объем ЛП» при чувствительности 85,7% и специфичности 90% точка cut off составила 44,4 мл/м^2.

Для объективизации использования полученных прогностических моделей факторов риска построены ROC кривые (рис. 5). AUC для размера ЛП составила 0,932; 95% ДИ 0,809-1,00, p=0,004, для индексированного объема ЛП - 0,914; 95% ДИ 0,776-1,00, p=0,005.

В группе непароксизмальной ФП, после анализа таких факторов как КДР, КСР, КДО, КСО, приносящий тракт правого желудочка, фракция выброса была получена прогностическая модель, состоящая только из одного предиктора - КДО ЛЖ (ОШ 1,1; p=0,043). Для оценки чувствительности и специфичности полученной модели так же был проведен ROC анализ с построением кривых. При чувствительности прогнозирования 77,8% специфичность составила 100%. Точка cut off для параметра «КДО ЛЖ» составила 150 мл.

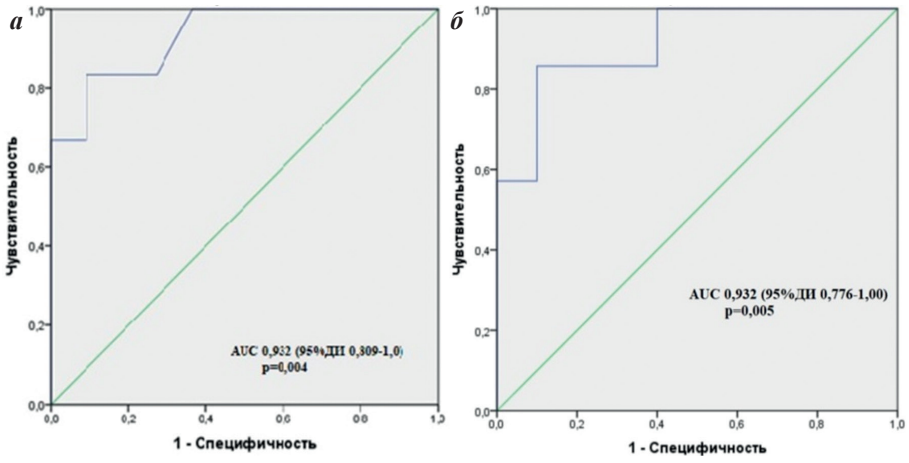

Рис. 5. ROC-кривые, показывающие чувствительность и специфичность прогнозирования результата операции в группе пароксизмальной ФП на основании размера ЛП (а) и индексированного объема ЛП (б).

Площадь под кривой (AUC) составила 0,858; 95%ДИ 0,667-1,00, p=0,01, что говорит о том, что качество прогнозирования результатов с учетом данного параметра достаточно высоко (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вопрос о факторах, позволяющих прогнозировать эффективность проведения различных методик РЧА и оценивать риск рецидива ФП, остается предметом дискуссий. В некоторых исследованиях показаны значимость в качестве предикторов ряда клинико-демографических показателей (пола, возраста, индекса массы тела) [9]. В нашей работе взаимосвязи между распределением пациентов по половозрастной характеристике не было. Не отмечено достоверных различий по характеру и степени поражения коронарного русла, а также объему проведенной реваскуляризации, что позволяет исключить влияние фактора ИБС на полученные в нашей работе результаты.

Достаточно часто в качестве факторов риска рассматривается форма аритмии. Общепринятым считается тот факт, что пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП чаще имеют рецидивы после операции и в целом результаты лечения данной группы больных несколько хуже, чем результаты лечения пациентов с пароксизмальной ФП. Так, J.Kornej и соавт. (2020) установили, что наличие персистирующей ФП является предиктором отдаленных рецидивов ФП после РЧА ЛВ [26]. Значимое влияние формы ФП на рецидив в отдалённом периоде после хирургической аблации было показано и в исследовании W.Gu et al (2017) [10]. Американские коллеги под руководством R.Damiano также подтвердили, что у пациентов с непароксизмальной формой ФП вероятность возникновения предсердных тахикардий и инцизионных трепетаний предсердий после операции Лабиринт IV была выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП (308/513 (60,0%) против 177/340 (52,1%), p=0,024 [7]. С другой стороны, в литературе встречаются работы, в которых отмечено, что наличие у пациентов персистирующей аритмии до операции достоверно не увеличивало риск рецидива по сравнению с пациентами, у которых наблюдалась пароксизмальная форма [11, 12]. В нашей работе фактор формы аритмии был положен в качестве основного критерия для разделения пациентов на группы - пароксизмальной и непароксизмальной ФП.

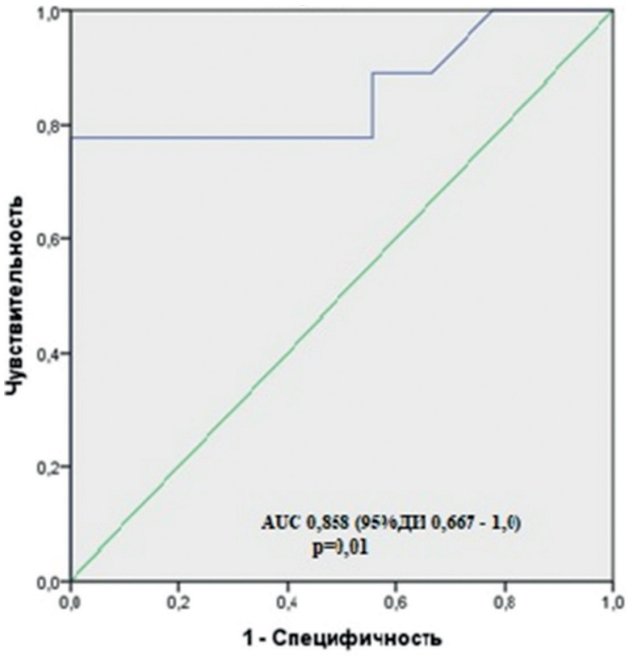

Рис. 6. ROC-кривая, показывающая чувствительность и специфичность прогнозирования результата в группе непароксизмальной ФП на основании конечного диастолического объема левого желудочка.

Проанализировав параметры течения госпитального периода, было установлено, что в группе пароксизмальной ФП срыв ритма в госпитальном периоде был связан с рецидивом аритмии и на отдаленном этапе: ОШ 10,25; 95%ДИ 1,53 - 68,62, p= 0,034. Схожие данные были получены и в исследовании McGilvray et al (2021). В данной работе пароксизмы ФП на госпитальном этапе после изолированной операции Лабиринт IV были ассоциированы с рецидивом в позднем периоде - ОШ 2,06; 95% ДИ 1,06- 4,00, p=0,033 [13].

В некоторых сериях наблюдений продемонстрирована ассоциация между антиаритмической терапией и отдаленным рецидивом аритмии. В нашей работе мы не выявили такой взаимосвязи. Отчасти это может быть связано с неоднородными данными относительно сроков и длительности проводимой послеоперационной антиаритмической терапии, которые в подавляющем большинстве случаев определялось кардиологической службой по месту жительства пациентов.

Длительность существования аритмии часто признается многими авторами в качестве сильного предиктора рецидива ФП. Вполне логичным может быть предположение того факта, что пациенты с длительно существующей аритмией имеют определенные структурные изменения в ткани предсердий, вследствие ремоделирования камер и фиброза, что способствует изменению их электрофизиологических свойств. Достоверные различия по анамнезу аритмии мы установили для группы непароксизмальной ФП. Пациенты с рецидивом на отдаленном этапе имели более длительный анамнез ФП в сравнении с больными, у которых на отдаленном этапе сохранялся правильный ритм: 96(48;114) и 36(12;108) мес, соответственно (p=0,04). Однофакторный анализ также установил влияние длительности аритмии на риск развития рецидива на отдаленном этапе (ОШ 8,8 (95% ДИ 1,01- 76,1), p=0,04. Подобные результаты отмечены и в работе Z.Peng et al. (2022) [14].

Q.Hu et al (2014) в своих наблюдениях установили для когорты пациентов, перенесших биполярную РЧА ЛВ, что продолжительность анамнеза ФП, равная 31,5 мес, была ассоциирована в 3,67 раза с более высоким шансом возврата ФП в отдаленном периоде [15]. M.C.Takagaki et al (2019), проведя многофакторный логистический регрессионный анализ, показали, что 98% пациентов после операции Лабиринт IV с длительностью ФП в анамнезе менее 5 лет оставались без рецидива аритмии на отдаленном этапе [16]. В исследова-

нии McGilvray et al (2021) длительность анамнеза ФП также ассоциировалась с повышением риска возврата ФП - ОШ 1,92; 95%ДИ 1,16-3,17, p=0,011 [13].

Часто в качестве потенциального фактора риска отмечают сохранение ФП к моменту окончания госпитального периода. Важно отметить, что после операции Лабиринт V к выписке у всех пациентов группы пароксизмальной ФП был правильный ритм, что с одной стороны лишний раз демонстрирует эффективность и безопасность операции Лабиринт V в данной группе, а с другой не позволило использовать этот параметр для однофакторного анализа. В группе непароксизмальной ФП мы не установили достоверной взаимосвязи между сохранением аритмии на момент выписки и отдаленными рецидивами.

Многие исследователи в своих работах указывают на наличие различных изменений, возникающих в камерах сердца при существовании ФП, которые бы могли в последующем повлиять на результаты хирургического лечения данной аритмии.

В ряде исследований показано достоверное влияние размера ЛП, объема ЛП, индексированного к площади поверхности тела объема ЛП (LAVI), параметров ЛЖ, а также ФВ ЛЖ [17]. Размер ЛП служит одним простых показателей структурного ремоделирования сердца при ФП и остается на настоящий момент широко распространенным прогностическим фактором рецидива аритмии после операции Лабиринт IV [7, 18,19].

В нашей работе мы установили, что в группе пароксизмальной ФП пациенты с рецидивом аритмии на отдаленном этапе имели достоверно больший размер ЛП в сравнении с больными без рецидива - 50 (49,2;50) против 45 (43;46) мм, (p=0,033). В группе непароксизмальной аритмии размер ЛП также был выше у пациентов с рецидивом ФП - 48 (47; 50) против 42 (40; 48), тем не менее, была получена лишь статистическая тенденция (p=0,07). Регрессионный анализ с построением модели прогноза установил, что больные с увеличенным размером ЛП имели в 2,2 раза больший шанс рецидива ФП, чем пациенты с нормальным размером. ROC анализ показал, что пороговое значение, выше которого пациенты имели высокий риск срыва ритма в ФП составило 48,5 мм. Индексированный объем ЛП при межгрупповом сравнении был выше у пациентов с рецидивом аритмии и ассоциировался с повышением шанса в 1,34 раза. Пороговое значение индексированного объема ЛП, при котором увеличивался риск ФП составило в нашей работе 44,4 мл/м^2.

Схожие результаты были получены в исследовании M.Kranert et al (2020). Размер ЛП более 41 мм и индексированный объем ЛП более 36 мл/м^2 согласно ROC-анализу в указанной работе были определены в качестве предельных значений, выше которых у пациентов резко повышался риск развития рецидива ФП [17]. ROC-анализ в исследовании Z.Peng et al. (2022) также показал, что увеличение размера ЛП выше 43,5 мм (ОР 1,115, p<0,001; AUC 0,722 (95% ДИ: 0,664-0,779) было ассоциировано с большей частотой поздних рецидивов ФП [13]. Данные девяти исследований (1425 пациентов) из мета-анализа A.Njoku, оценивавших LAVI показали, что у пациентов с рецидивом ФП средний показатель LAVI был выше по сравнению с пациентами без рецидива (ОР 0,596; 95% ДИ 0,305-0,888) [25].

В нашей работе в группе непароксизмальных ФП пациенты с рецидивом аритмии характеризовались достоверно более низкой фракцией выброса ЛЖ, более высокими КДО, КСР, а также большим размерами ЛЖ, относительно пациентов, имевших синусовый ритм. Также была установлена тенденция в увеличении размера, объема и площади ЛП у таких пациентов. ROC анализ установил, что пациенты с объемом ЛЖ более 150 мл достоверно чаще имели поздние рецидивы ФП. В литературе в ряде работ отмечено взаимное влияние характеристик и функции ЛП на линейно-объемные параметры ЛЖ и показана их взаимосвязь с развитием и существованием ФП. Так P.Jaïs с соавт. (2000) установили корреляцию между повышением диастолического давления в ЛЖ и частотой рецидива неклапанной ФП, что может косвенно свидетельствовать о влиянии на рецидив аритмии диастолической дисфункции ЛЖ [20]. J.A.Dodson с соавт. (2014) обследовали 346 пациентов с ФП, которым было проведено магнитно-резонансное картирование ЛВ перед РЧА, и обнаружили сильную взаимосвязь между снижением функции пассивного опорожнения ЛП и рецидивирующей ФП после операции [21].

В конечном итоге, наши данные могут еще раз подтвердить мнение о том, что в рецидиве ФП после ее хирургического лечения большую роль играют процессы ремоделирования камер сердца, возникающих по разным причинам, в том числе и из-за старения организма, нарушения функции сердца на фоне хронических заболеваний [22, 23]

Ремоделирование сердца на фоне длительного существования аритмии вызывает повышение размеров ЛЖ и конечного диастолического объема с диастолической и систолической дисфункцией [24]. Полученные результаты позволяют сделать предположение, что размер ЛП и индексированный объем ЛП в качестве возможных предикторов рецидива ФП играют большее значение для пароксизмальной формы, в то же время для больных, у которых произошел переход в непароксизмальную форму ФП первостепенное значение имеют линейно-объёмные характеристики ЛП и ЛЖ, и, как было установлено в нашей работе, в частности, КДО, которые отражают корреляцию со степенью прогрессирования аритмогенной кардиомиопатии, имеющих место у данной когорты пациентов.

Ограничения исследования

Ограничением проведенного исследования является его одноцентровой ретроспективный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предикторами рецидива ФП в группе пароксизмальных ФП по результатам нашего исследования были возврат аритмии на госпитальном периоде после операции, размер ЛП >48,5 мм и индексированный объем ЛП >44,4 мл/м^2. Предикторами рецидива ФП в группе непароксизмальной ФП были длительный анамнез аритмии и КДО ЛЖ >150 мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова НВ, Попов ВА, Ревишвили АШ. Реваскуляризация миокарда при стабильных формах ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. Кардиология. 2023;63(6): 3-13. [Popova N.V., Popov V.A., Revishvili A.Sh. Myocardial revascularization in chronic coronary artery disease. State of art. *Kardiologiia*. 2023;63(6): 3-13.(In Russ.)] https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2263

2. Musharbash FN, Schill MR, Sinn LA, et al. Performance of the Cox-maze IV procedure is associated with improved long-term survival in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018;155(1): 159- 170. https://doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.095.

3. Schill M., Musharbash F, Hansalia V, et al. Late results of the Coxmaze IV procedure in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(5): 1087- 1094. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.034.

4. Ad N, Suri R, Gammie JS, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;144: 1051-1060. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.065

5. Ревишвили АШ, Попов ВА, Аминов ВВ и др. Хирургическое лечение пароксизмальных форм фибрилляции предсердий при коронарном шунтировании: изоляция устьев легочных вен в сравнении с операцией «Лабиринт V». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 47-61. [Revishvili AS, Popov VA, Aminov VV, et al. Surgical treatment of paroxysmal atrial fibrillation concomitant to coronary artery bypass grafting: pulmonary vein isolation or maze V? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 47-61. (In Russ.)] https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-47-61

6. Ревишвили АШ, Попов ВА, Малышенко ЕС и др. Операции Лабиринт V для симультанного хирургического лечения фибрилляции предсердий при коронарном шунтировании. *Минимально инвазивная сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;1(1):43-55. [Revishvili AS, Popov VA, Malyshenko ES, et al. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation Concomitant to Coronary Artery Bypass Grafting: In-Hospital and Long-Term Results of Maze V Procedure. *Minimally Invasive Cardiovascular Surgery*. 2022;(1): 43-55. (In Russ.)]

7. Khiabani AJ, MacGregor RM, Bakir NH et al. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;163(2): 629-641.e7. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.100.

8. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9: 632-696.https://doi.org/10.1007/s10840-012-9672-7.

9. Osmancik P, Budera P, Straka Z et al. Predictors of complete arrhythmia free survival in patients undergoing surgical ablation for atrial fibrillation. PRAGUE-12 randomized study sub-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2014;172: 419-22. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.104.

10. Gu W, Guo H, Lu C et al. Surgical ablation for persistent atrial fibrillation in concomitant cardiac surgery: mid-long-term result. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017;52(5): 888-894. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx179.

11. Корнелюк О.М., Мрочек А.Г. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации легочных вен. *Медицинские новости*. 2016.9(264).1-4 [Kornelyuk O.M., Mrochek A.G. Predictors of recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation of pulmonary veins. *Medical news*. 2016;9(264): 1-4 (In Russ.)]

12. An K, Zhu J, Ma N et al. Predictive risk factors for recurrent atrial fibrillation after modified endoscopic ablation: A 2-year follow-up. *Clinical Cardiology.* 2018;41: 372-377. https://doi.org/10.1002/clc.22878

13. McGilvray MMO, Bakir NH, Kelly MO et al. Efficacy of the stand-alone Cox-Maze IV procedure in patients with longstanding persistent atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(10): 2884-2894. https://doi.org/10.1111/jce.15113.

14. Peng Z, Wen-Heng L, Qing Z et al. Risk factors for late recurrence in patients with nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27(2): e12924. https://doi.org/10.1111/anec.12924.

15. Hu QM, Li Y, Xu CL et al. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation--results of 5 years of follow-up. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(5): 2174-2180. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.054.

16. Takagaki M, Yamaguchi H, Ikeda N et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence post Cox-maze IV performed without pre-exclusion, *The Annals of Thoracic Surgery*.2020;109(3): 771-779. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.016

17. Kranert M, Shchetynska-Marinova T, Liebe V et al. Recurrence of Atrial Fibrillation in Dependence of Left Atrial Volume Index. *In Vivo*. 2020;34(2): 889-896. https://doi.org/ 10.21873/invivo.11854.

18. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: A metaanalysis. *Europace*. 2018;20(1): 33-42. https://doi.org/10.1093/europace/eux013

19. Zhuang J, Wang Y, Tang K et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2012;14(5): 638-645, https://doi.org/10.1093/europace/eur364

20. Jaïs P, Peng JT, Shah DC et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation.

Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2000;11: 623-625. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00023.x.
21. Dodson JA, Neilan TG, Shah RV, et al. Left atrial passive emptying function determined by cardiac magnetic resonance predicts atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2014;7: 586-592. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001472
22. Lizewska-Springer A, Dabrowska-Kugacka A, Lewicka E et al. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A literature review. *Cardiology Journal*. 2018;27(6): 848-856. https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0067
23. Nedios S, Koutalas E, Sommer P, et al. Asymmetrical left atrial remodelling in atrial fibrillation: relation with diastolic dysfunction and long-term ablation outcomes. *Europace*. 2017;19(9): 1463-1469. https://doi.org/10.1093/europace/euw225.
24. Seko Y, Kato T, Haruna T, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Science Reports*. 2018;8(1): 63-66. https://doi.org/ 10.1038/s41598-018-24875-1.
25. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018;20(1): 33-42. https://doi: 10.1093/europace/eux013.
26. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation Research*. 2020;127(1): 4-20. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.

https://doi.org/10.35336/VA-1249 https://elibrary.ru/ILAXEP

АССОЦИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ

Н.Н.Илов[1,2], Д.Р.Стомпель[1,2], С.А.Бойцов[3], Д.А.Зорин[2], Е.И.Романцов[2], А.А.Нечепуренко[2]

[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д.121; [2]ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; [3]ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А.

Цель. Изучить деформационные показатели миокарда левого желудочка (ЛЖ), определяемые методом двухмерного стрейна, для оценки предполагаемой пользы от имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Материал и методы исследования. В данное исследование было включено 133 пациента с хронической сердечной недостаточностью NYHA 3-4 функционального класса с фракцией выброса ЛЖ ≤35%, принимающих оптимальную медикаментозную терапию. Проводилась speckle-tracking эхокардиография с оценкой показателей деформации ЛЖ (сегментарные стрейны, глобальный продольный и циркулярный стрейн [GLS и GCS, соответственно]), после чего с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти проводилась имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Включенные в исследование пациенты проспективно наблюдались в течение двух лет после операции (визиты в клинику через 3, 6, 12, 18, 24 месяцев) для регистрации впервые возникших пароксизмов желудочковых тахиаритмий (ЖТ) и оценки однолетней сердечно-сосудистой летальности.

Результаты. Аритмическая конечная точка возникла у 27 больных (20%), 19 больных (14%) умерло по причине острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Сравнительный анализ исследуемых параметров деформации ЛЖ не выявил статистически значимых различий в группах выживших и умерших больных. Больные с ЖТ имели худшие деформационные характеристики. Было установлено, что при абсолютных значениях GLS <6% риск первой манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался почти в 3 раза (отношение шансов (ОШ)=2,59; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-6,26; p=0,031). Вторым независимым предиктором аритмической точки стала величина продольного стрейна передней стенки (ОШ=1,28; 95% ДИ: 1,14-1,45; p=0,0001 при однофакторном анализе и ОШ=1,55; 95% ДИ: 1,18-2,04; p=0,002 при многофакторном анализе). По результатам многофакторного анализа с включением показателей деформации миокарда, возраста, пола и наличия ишемической болезни сердца была получена прогностическая моделей, позволяющая прогнозировать ЖТ с чувствительностью 71%, специфичностью 97%. Площадь под кривой составила 0,916 (95% ДИ: 0,850-0,981; p=0,0001).

Выводы. Показатели деформации миокарда ЛЖ не помогают в прогнозировании сердечно-сосудистой летальности, но могут оказаться полезными при стратификации риска ЖТ. Для достижения этой цели может использоваться не только значение GLS, но и сегментарная карта регионарных стрейнов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; деформация миокарда; левый желудочек; кардиовертер-дефибриллятор; желудочковые тахиаритмии.

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: отсутствует.
Рукопись получена: 10.08.2023 **Исправленная версия получена:** 16.09.2023 **Принята к публикации:** 19.10.2023
Ответственный за переписку: Николай Николаевич Илов, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Н.Н.Илов - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, Д.Р.Стомпель - ORCID ID 0000-0002-2400-8045, С.А.Бойцов - ORCID ID 0000-0001-6998-8406, Д.А.Зорин - ORCID ID 0000-0001-7167-4713, Е.И.Романцов - ORCID ID 0000-0002-8153-6637, А.А.Нечепуренко - ORCID ID 0000-0001-5722-9883

Для цитирования: Илов НН, Стомпель ДР, Бойцов СА, Зорин ДА, Романцов ЕИ, Нечепуренко АА. Ассоциации показателей деформации миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистого риска у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 39-46. https://doi.org/10.35336/VA-1249.

ASSOCIATIONS OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL DEFORMATION PARAMETRS WITH CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH AN IMPLANTED CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR

N.N.Ilov[1,2], D.R.Stompel[1,2], S.A.Boytsov[3], D.A.Zorin[2], E.I.Romantcov[2], A.A.Nechepurenko[2]

[1]FSBI of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the MH RF, Russia, Astrakhan, 121 Bakinskaya str.; [2]FSBI «Federal Centre of Cardiovascular Surgery» of the MH RF, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya roscha str., [3]FSBI «NMRC of Cardiology» of the MH RF, Russia, Moscow, 15A Akademika Chazova str.

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

Aim. To study the impact of left ventricle (LV) deformation parameters by the two-dimensional strain method to assess the intended use of cardioverter defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death.

Methods. The study included 133 patients with congestive heart failure NYHA 3-4 functional class with a LV ejection fraction ≤35%, taking optimal drug therapy. The speckle-tracking echocardiography with the estimation of LV deformation indicators (segmental strains, global longitudinal and circular strain [GLS and GCS, respectively]) was carried out, after which the implantation of defibrillator for the purpose of primary prevention of sudden death was performed. The patients enrolled in the study were observed prospectively for two years after the operation (visits to the clinic after 3, 6, 12, 18, 24 months) for the registration of first-time ventricular tachyarrhythmias (VT) paroxysms and assessment of one-year cardiovascular mortality.

Results. The arrhythmic endpoint appeared in 27 patients (20%), 19 patients (14%) died due to acute decompensation of heart failure. Comparative analysis of the studied parameters of LV deformation did not reveal statistically significant differences in the groups of survivors and deceased patients. Patients with VT had the worst deformation characteristics. It was found that at absolute values of GLS<6% the risk of the first VT manifestation during the observation period increased almost threefold (odds ratio (OR)=2.59; 95% confidence interval (CI): 1.07-6.26; p=0.031). The second independent predictor of the arrhythmic point was the longitudinal strain of the anterior wall (OR=1.28; 95%CI: 1.14-1.45; p=0.0001 for univariate analysis and OR=1.55; 95%CI: 1.18-2.04; p=0.002 for multivariate analysis). Based on the multifactor analysis, which included indicators of myocardial deformation, age, sex, and ischemic heart disease, predictive model was obtained to predict VT with 71% sensitivity and 97% specificity. The area under the curve was 0.916 (95%CI: 0.850-0.981; p=0.0001).

Conclusion. LV deformation parameters do not help to predict cardiovascular mortality, but may be useful in stratification of VT risk. To achieve this GLS value as well as the segmental map of regional strains can be used.

Key words: chronic heart failure; myocardial deformation; left ventricle; cardioverter defibrillator; ventricular tachyarrhythmias.

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 10.08.2023 **Revision received:** 16.09.2023 **Accepted:** 19.10.2023
Corresponding author: Nikolay N. Ilov, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

N.N.Ilov - ORCID 0000-0003-1294-9646, D.R.Stompel - ORCID 0000-0002-2400-8045, S.A.Boytsov - ORCID 0000-0001-6998-8406, D.A.Zorin - ORCID 0000-0001-7167-4713, E.I.Romantcov - ORCID 0000-0002-8153-6637, A.A.Nechepurenko - ORCID 0000-0001-5722-9883

For citation: Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, Zorin DA, Romantcov EI, Nechepurenko AA. Associations of the left ventricle myocardial deformation parametrs with cardiovascular risk in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 39-46. https://doi.org/10.35336/VA-1249.

Живой интерес к исследованию хронической сердечной недостаточности (ХСН) объясняется высокой заболеваемостью, которая ассоциирована со значимым процентом инвалидизации и смертности [1]. Не вызывает сомнений наличие в последние годы серьезных успехов в диагностике и лечении синдрома, что связывают с открытием новых классов медикаментозных препаратов [2] и появлением прорывных интервенционных технологий [3]. Так, активная имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) позволила существенно снизить частоту развития внезапной сердечной смерти (ВСС), являющейся одним из терминальных вариантов развития неблагоприятного сценария течения ХСН [4]. Между тем, согласно экспертному мнению, актуальная система отбора на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС малоэффективна [5]. Доказано, что при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤35% встречаются больные как высокого риска возникновения желудочковых тахиаритмий (ЖТ), так и больные с минимальной вероятностью такого события [6]. Еще менее совершенной представляется система определения противопоказаний к имплантации ИКД, требующая от клинициста принятия прогностического решения о вероятной продолжительности жизни кандидата на проведение процедуры [7]. Таким образом, сложившаяся ситуация требует разработки и внедрения новых прогностических систем, способных одновременно решать сразу две задачи: по стратификации риска ЖТ и определению вероятности сердечно-сосудистой смерти.

Наступление этих конечных точек является проявлением комплекса местных и системных реакций в ответ на триггеры ХСН, результатом чего становится глубокая перестройка внеклеточного матрикса сердца [8]. Логично предположить, что оценка этого ремоделирования может стать полезной при стратификации рисков ХСН. Так, M.H.Nikoo с соавт. пришли к выводам, что показатели деформации миокарда, полученные при проведении speckle-tracking эхокардиографии (ЭхоКГ), могут выступать в качестве предикторов ЖТ у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [9]. Было показано, что деформационные показатели коррелируют с результатами электроанатомического картирования, указывающими на наличие рубцовых полей, ответственных за инициацию и поддержание ЖТ [10]. J.J.Park и соавт., проведя измерения глобального про-

дольного стрейна (global longitudinal strain, GLS) у 4172 больных с острой сердечной недостаточностью, продемонстрировали, что повышение абсолютного значения этого параметра на каждый 1% снижает вероятность смерти по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) на 5% (p<0,001) [11]. Относительная малочисленность и клиническая гетерогенность участников большинства подобных исследований подчеркивают востребованность данного направления научного поиска.

Целью настоящего исследования стало изучение деформационных показателей миокарда ЛЖ, определяемых методом двухмерного стрейна, для оценки предполагаемой пользы от имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор пациентов

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Набор пациентов проводился в период с 2018 по 2021 гг. В исследование включались больные ХСН NYHA 3-4 функционального класса с ФВ ЛЖ ≤35% на фоне оптимальной медикаментозной терапии (актуальной на момент включения в исследование) в течение, как минимум, трех последних месяцев, которым планировалось проведение имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС.

Из исследования исключались пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, клапанной болезнью сердца и верифицированными наследственными каналопатиями. Критерием исключения также являлось наличие показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности), наличие выраженных нарушений ритма сердца, манифестирующих в период госпитализации.

После проверки на соответствие критериям включения / исключения в исследование было включено 133 больных, которым в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД. При наличии на ЭКГ полной блокады левой ножки пучка Гиса либо продолжительности комплекса QRS ≥150 мс имплантировался ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д) - 78 пациентов (59%), остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные (n=133)
Возраст, лет	55 (50; 61)
Мужской пол, n (%)	78 (59)
Постинфаркиный кардиосклероз, n (%)	55 (41)
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (41)
Сахарный диабет, n (%)	15 (11)
Ожирение, n (%)	36 (27)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	6 (5)
Хроническая болезнь почек, n (%)	48 (36)
Анемия, n (%)	6 (5)
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	25 (19)
Фракция выброса левого желудочка (Simpson), %	29 (25; 33)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	133 (100)
иАПФ/АРА II, n (%)	90 (68)
АРНИ, n (%)	43 (32)
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	119 (89)
Петлевые диуретики, n (%)	129 (97)
Соталол, n (%)	21 (16)
Амиодарон, n (%)	43 (32)
Хирургическая реваскуляризация в анамнезе, n (%)	67 (50)

Примечания: ФП - фибрилляция предсердий; иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II - антагонисты к рецепторы ангиотензина II, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы. Представлена медикаментозная терапия, актуальная на момент включения в исследование. Соталол назначался с антиаритмической целью при наличии противопоказаний к приему амиодарона.

Анализ эхокардиограммы

Всем пациентам перед имплантацией ИКД в условиях нормосистолии проводилась speckle-tracking ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного класса EPIQ 5 (Philips, Нидерланды). Обязательным условием было наличие синусового ритма во время проведения исследования. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с электрокардиограммой. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и покадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе времени (проводилось двумя экспертами). Для анализа механики ЛЖ регистрировали кинопетли из 3 сердечных циклов при частоте кадров не менее 60 в секунду из парастернальной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана и верхушки. Затем проводилась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии speckle tracking imaging с использованием аналитической про-

граммы (EchoPAC, GE Healthcare, США). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и на уровне верхушки, автоматически «замораживались» в конце систолы, и проводилось оконтуривание границ эндокарда.

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН и наблюдались в течение 2-х лет кардиологами центра, в котором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12, 18, 24 месяцев). Во время визитов в клинику проводилась оценка клинического статуса, тестирование ИКД. Протокол программирования ИКД был описан авторами ранее [12]. В случае декомпенсации сердечной деятельности пациент внепланово выходил на связь с врачом-исследователем, коррекция терапии и оценка клинического статуса проводилась совместно с кардиологами по месту жительства. Информация о возникновении конечной точки поступала из медицинской документации и при опросе родственников, использовались данные систем удаленного мониторинга за ИКД.

Регистрировалась аритмическая конечная точка: впервые возникший в ходе двухлетнего наблюдения устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥30 с), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антитахикардитической стимуляции или шоковой терапии). Второй конечной точкой исследования была однолетняя сердечно-сосудистая летальность, основной причиной которой было развитие ОДСН.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Построение многофакторных прогностических моделей для определения двухлетней вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых Эхо-КГ показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью

Таблица 2.

Показатели регионарной продольной и глобальной продольной и циркулярной деформации миокарда (%)

Область ЛЖ	Референсные значения [24, 25]	Все больные (n=133)
передняя стенка	-16,8 (4,3)	-8,0 (-10; -5,3)
нижняя стенка	-17,0 (4,0)	-8,4 (-10,6; -4,7)
септальная стенка	-16,0 (4,1)	-6,9 (-8,5; -4,9)
боковая стенка	-16,5 (4,1)	-5,5 (-9,5; -4,2)
Базальные сегменты:		
передний	-17,7 (4,1)	-7,7 (-11,5; -4,6)
передне-септальный	-13,9 (4,5)	-9,2 (-11,5; -6,2)
нижне-септальный	-14,6 (3,9)	-7,5 (-9,6; -3,3)
нижний	-15,9 (3,9)	-9,6 (-10,7; -5,1)
нижне-боковой	-17,0 (4,0)	-5,8 (-10,6; -2,8)
передне-боковой	-19,2 (3,7)	-4,9 (-8,6; -3,7)
все сегменты	-16,2 (4,3)	-6,7 (-10,3; -3,6)
Средние сегменты:		
передний	-17,4 (3,6)	-5,8 (-11,0; -4,8)
передне-септальный	-17,1 (3,5)	-4,2 (-7,9; -2,8)
нижне-септальный	-17,9 (3,5)	-5,8 (-6,9; -4,3)
нижний	-17,3 (3,7)	-5,8 (-9,1; -4,3)
нижне-боковой	-17,0 (3,8)	-5,4 (-7,8; -3,3)
передне-боковой	-16,4 (3,5)	-5,5 (-8,5; -3,7)
все сегменты	-17,3 (3,6)	-5,8 (-7,4; -3,7)
Апикальные сегменты:		
передний	-14,3 (4,7)	-9,3 (-13,1; -4,8)
передне-септальный	-16,1 (3,9)	-6,7 (-10,6; -4,7)
нижне-септальный	-17,8 (3,9)	-7,3 (-10,8; -4,5)
нижний	-17,6 (4,3)	-7,3 (-9,6; -4,4)
нижне-боковой	-15,5 (4,3)	-9,1 (-11,8; -4,9)
передне-боковой	-14,6 (4,0)	-8,1 (-9,5; -6,4)
все сегменты	-16,4 (4,3)	-8,3 (-9,7; -5,5)
GLS, Me (Q1;Q3)	-19,7 (-20,4; -18,9)	-7,3 (-8,9; -5,9)
GCS, Me (Q1;Q3)	-23,3 (-24,6; -22,1)	-9,6 (-11,9; -6,4)

Примечания: здесь и далее GLS - глобальный продольный стрейн; GCS - глобальный циркулярный стрейн.

логистической регрессии, служил показатель R^2 Нэйджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Полный протокол наблюдения и регистрации конечных точек прошли 133 пациента (табл. 1). У всех больных, включенных в исследование, были выявлены значительные сдвиги параметров продольной деформации в большинстве сегментов миокарда ЛЖ (табл. 2). Аритмическая конечная точка возникла у 27 больных (20%) через 12 (6; 15) месяцев. Согласно данным проспективного наблюдения в первый год после имплантации ИКД по причине ОДСН умерло 19 больных (14%).

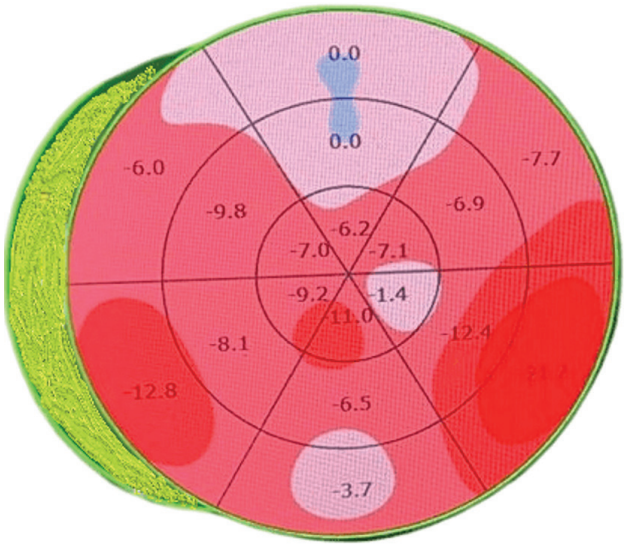

Рис. 1. Характер распределения регионарного продольного стрейна на 18-сегментарной модели левого желудочка («бычий глаз») пациента с зарегистрированной желудочковой тахикардией. На фоне диффузного снижения продольных стрейнов худшие показатели продольной деформации миокарда левого желудочка выявлены в передних и нижних сегментах.

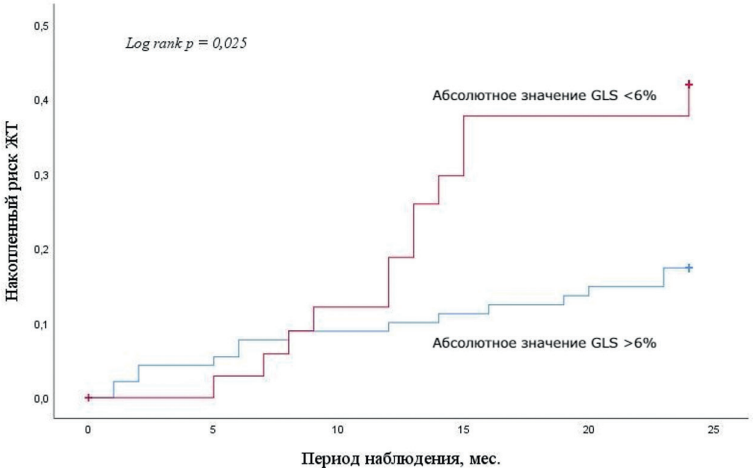

Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь между величиной GLS и накопленным риском возникновения желудочковых тахиаритмий у изучаемой когорты больных.

При сравнительном анализе значений максимального систолического продольного стрейна худшие деформационные характеристики у больных с ЖТ были выявлены в сегментах, соответствующих нижней и передней стенкам ЛЖ (p=0,001) - рис. 1. Регистрация аритмической конечной точки имела прямую связь с величиной GLS: больные с ЖТ имели более низкие абсолютные значения GLS, соответствующие худшей продольной деформации ЛЖ. Для определения критического значения данного показателя дополнительно был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,664±0,061 с 95% ДИ: 0,544-0,783. Отрезное значение GLS -6% позволяло прогнозировать первую манифестацию ЖТ с чувствительностью 44% и специфичностью 76%. Было установлено, что при абсолютных значениях GLS <6 % риск первой манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался почти в 3 раза (отношение шансов (ОШ)=2,59; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-6,26; p=0,031) - рис. 2. Различия по величине GCS носили характер, близкий к критическому (p=0,055) - табл. 3.

Используя то же отрезное значение (менее 6% в абсолютных значениях) для регионарных стрейнов, было выявлено, что ухудшение продольной деформации в передних сегментах повышало риск ЖТ в 3,5 раза (ОШ=3,57; 95% ДИ: 1,40-9,09; p=0,006), в нижних - почти в 8 раз (ОШ=7,67; 95% ДИ: 2,75-21,38; p=0,0001).

Сравнительный анализ исследуемых параметров деформации ЛЖ не выявил статистически значимых различий в группах выживших и больных умерших по причине ОДСН (табл. 4).

Исследуемые деформационные показатели наряду с полом, возрастом и наличием ишемической болезни сердца были подвергнуты многофакторном анализу (табл. 5). Метрики лучше прогностической модели, указывающих на вероятность возникновения ЖТ, составили: чувствительность - 71%, специфичность - 97%, AUC=0,916 (95% ДИ: 0,850-0,981), p=0,0001. Согласно величине R^2 Нэйджелкерка модель учитывала 60,4% признаков.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внедрение в практику действующих клинических рекомендаций [6] поставило специалиста по сердечному ультразвуку в непростую ситуацию, когда от точности измерений ФВ ЛЖ зависит тактика интервенционной профилактики ВСС [13]. Кроме того, возникла «серая зона» значений этого показателя (36-40%), при нахождении в которой, согласно рекомендациям по ведению больных с ХСН, пациент находится в группе ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, однако, имеет риск ВСС, не подразумевающий имплантацию ИКД [14]. Неоднозначность возникающих клинических ситуаций заставляет врача принимать клинически неоправданные решения либо выходить за рамки регламен-

тирующих консенсусов. Наиболее вероятным решением этой проблемы является дополнение актуальной однофакторной системы стратификации риска ВСС новыми предикторами ЖТ и сердечно-сосудистой смерти [5].

Одним из разочаровывающих результатов данного исследования стало отсутствие связей между состоянием продольных деформационных свойств миокарда ЛЖ и изучаемой сердечно-сосудистой смертностью. Стоит заметить, что в представленном нами исследовании были изучены пациенты с тяжелой сократительной дисфункцией ЛЖ (лучшее значение GLS составило -11,7%). Работы, в которых проводилось бы исследование на похожей когорте больных малочисленны. Авторы субанализа исследования MADIT-CRT, получив похожие данные, пришли к выводу о том, что параметры продольного стрейна могут помогать только в стратификации аритмического риска [15].

Проведенный статистический анализ позволил предположить, что информация о состоянии регионарной и глобальной сократимости ЛЖ, основанная на оценке деформации миокарда, обладает большой специфичностью при выявлении риска возникновения ЖТ у больных ХСН. Согласно данным большого мета-анализа (3198 пациентов из 12 ранее проведенных исследований), увеличение механической дисперсии ЛЖ, определяемой при speckle-tracking ЭхоКГ, на каждые 10 мс статистически достоверно увеличивало риск ЖТ (ОШ=1,19; 95% ДИ: 1,09-1,29; p <0,01) [16].

Коллектив авторов во главе с F.Guerra исследовал способность прогнозировать ЖТ на основании величины GLS и механической дисперсии ЛЖ. Конечная аритмическая точка, как и в нашем исследовании, регистрировалась не только на основании очных визитов в клинику, но и с использованием данных систем удаленного мониторинга ИКД. Было продемонстрировано, что худшие показатели GLS коррелируют с большей вероятностью ЖТ, относительно механической дисперсии такие ассоциации выявлены не были, что согласуется с мнением и других авторов [17]. Было подчеркнуто, что GLS проявлял прогностический потенциал только применительно к первой манифеста-

Таблица 3.

Показатели регионарной продольной и глобальной продольной и циркулярной деформации миокарда (%) в зависимости от достижения аритмической конечной точки

Область ЛЖ	Больные без ЖТ (n=106)	Больные с ЖТ (n=27)	P
Передняя стенка	-9,3 (-10,3; -7,0)	-5,5 (-7,9; 2,6)	0,0001
Нижняя стенка	-8,5 (-10,6; -5,1)	-5,5 (-6,0; -1,5)	0,0001
Септальная стенка	-6,8 (-8,3; -4,3)	-6,9 (-8,8; -5,8)	0,189
Боковая стенка	-5,5 (-9,7; -4,2)	-6,7 (-8,5; -2,8)	0,942
Все базальные сегменты	-6,7 (-11,2; -3,4)	-7,0 (-9,4; -4,2)	0,961
Все средние сегменты	-6,1 (-7,9; -3,7)	-5,4 (-6,6; -3,8)	0,061
Все апикальные сегменты	-8,3 (-10,0; -5,6)	-6,4 (-8,0; -5,5)	0,105
GLS, Me (Q1;Q3)	-7,5 (-9,1; -6,1)	-5,9 (-7,4; -3,4)	0,009
GCS, Me (Q1;Q3)	-9,9 (-11,9; -7,3)	-8,5 (-10,6; -5,2)	0,055

Примечание: ЖТ - желудочковые тахиаритмии

Таблица 4.

Показатели регионарной продольной и глобальной продольной и циркулярной деформации миокарда (%) в зависимости от достижения конечной точки по летальности

Область ЛЖ	Выжившие больные (n=114)	Умершие больные (n=19)	P
Передняя стенка	-8,0 (-10,0; -5,1)	-7,5 (-9,9; -7,0)	0,880
Нижняя стенка	-8,4 (-10,6; -5,0)	-8,4 (-10,1; -5,4)	0,620
Септальная стенка	-6,9 (-8,7; -4,9)	-6,8 (-8,1; -2,9)	0,342
Боковая стенка	-5,5 (-8,8; -4,2)	-6,2 (-9,9; -5,3)	0,158
Все базальные сегменты	-6,7 (-9,7; -3,4)	-7,2 (-10,8; -5,0)	0,318
Все средние сегменты	-5,8 (-8,5; -3,6)	-5,1 (-8,2; -4,9)	0,518
Все апикальные сегменты	-7,8 (-9,7; -5,5)	-8,9 (-9,5; -5,5)	0,847
GLS, Me (Q1;Q3)	-7,3 (-8,3; -5,9)	-7,3 (-9,2; -6,1)	0,354
GCS, Me (Q1;Q3)	-9,6 (-11,9; -6,4)	-10,2 (-13,8; -8,1)	0,457

Таблица 5.

Прогностические факторы, ассоциированные с возникновением желудочковых тахиаритмий

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,017	0,993-1,041	0,174	-	-	-
Мужской пол	1,537	0,850-2,782	0,155	-	-	-
Наличие ИБС	1,928	1,258-2,954	0,003	-	-	-
GLS	1,405	1,115-1,771	0,004	3,259	1,694-6,271	0,0001
GCS	-	-	-	-	-	-
ПС передней стенки	1,284	1,140-1,446	0,0001	1,553	1,181-2,042	0,002
ПС нижней стенки	1,229	1,097-1,377	0,0001	-	-	-
ПС септальной стенки	0,862	0,717-1,037	0,114	0,391	0,227-0,674	0,001
ПС боковой стенки	1,000	0,884-1,131	0,999	0,648	0,484-0,868	0,004

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПС - продольный стрейн

ции ЖТ, ассоциаций этого показателя с повторными эпизодами ЖТ обнаружено не было.

Известным ограничением использования показателей деформации миокарда для стратификации аритмического риска является отсутствие унифицированных отрезных значений. К примеру, T.Biering-Sørensen и соавт. высказали мнение, согласно которому прогностическое значение имел стрейн нижней стенки худший или равный -7% [15]. M.H.Nikoo и соавт. предложили для прогноза вероятности возникновения ЖТ использовать значение GLS -10% (специфичность 90%; чувствительность 72,2%; AUC=0,84; p <0,001) [9]. При этом полученные данные указывали на то, что при GLS лучше или равном -17% не было зарегистрировано ни одного эпизода ЖТ.

Дополнительным результатом нашей работы, представляющим интерес для продолжения исследований и обсуждения, является описание связи между ухудшением регионального продольного стрейна в определенных областях ЛЖ и риском ЖТ. Субанализ исследования MADIT-CRT также показал, что снижение регионарной продольной деформации миокарда нижней и, в меньше степени, передней стенки может рассматриваться в качестве фактора риска ЖТ у больных ХСН с о сниженной ФВ ЛЖ как ишемического, так и неишемического генеза [15, 18]. В частности, установлено, что при ухудшении продольного стрейна нижней стенки ЛЖ хуже -7% риск ЖТ возрастал более, чем в 2 раза (ОШ=2,10; 95% ДИ: 1,63-2,69; p <0,001). Такие данные были объяснены особенностью анатомии разных стенок ЛЖ, в соответствии с которой нижняя стенка ЛЖ является самой плоской структурой с большим углом наклона волокон. Вероятно, это предрасполагает к большему миокардиальному стрессу, который испытывают кардиомиоциты этой области, и, вероятно, к большей подверженности к аритмогенному ремоделированию [19]. Выявленные нарушения локальной сократимости можно объяснить особенностями коронарного кровоснабжения, поскольку именно нижняя и передняя стенки ЛЖ чаще всего получают ишемическое повреждение при поражении правой и левой коронарных артерий, соответственно [20, 21]. Имеются указания на то, что передняя стенка ЛЖ активно иннервируется волокнами звездчатого ганглия [22], а в области нижней стенки - много парасимпатических нервных окончаний [21]. Предполагается, что ремоделирование миокарда в этих областях может вызывать и повреждение рецепторной части автономной нервной системы, проявляясь проаритмогенным эффектом [15].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести относительно небольшое число участников и одноцентровый характер, а также тот факт, что speckle-tracking ЭхоКГ проводилась только при отсутствии нарушений ритма во время проведения исследования. В рамках представленной работы не проводился анализ связей между риском возникновения ЖТ и клиническими факторами, включая регионарные особенности атеросклеротического поражения коронарного русла, наличие и характер нарушений внутрижелудочковой проводимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования изучены деформационные показатели миокарда ЛЖ, определяемые методом двухмерного стрейна. Была доказана потенциальная польза дооперационного скрининга этих параметров для оценки аритмического риска у больных, направленных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Согласно полученным результатам, значения GLS и продольного стрейна передней стенки ЛЖ являются независимыми предикторами первой манифестации ЖТ у больных ХСН с ФВ ЛЖ ≤35%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов СА. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1): 5-8 [Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1): 5-8. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201317.

2. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396: 121-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0.

3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *The New England Journal of Medicine.* 2009;361: 1329-38. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431.

4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352: 225-37. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399.

5. Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР, и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1): 3959 [Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959 (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959.

6. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминущий НМ, и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26: 4600. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.

7. Илов НН, Бойцов СА, Пальникова ОВ, и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с летальным исходом вследствие острой декомпенсации

сердечной недостаточности. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2): 35-43 [Ilov NN, Boytsov SA, Palnikova OV, et al. Clinical characteristics and factors associated with death from acute decompensated heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): 35-43 (In Russ.)]. https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-05.

8. Илов НН, Арнаудова КШ, Нечепуренко АА, и др. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2): 4362 [Ilov NN, Arnaudova KS, Nechepurenko AA, et al. Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26: 63-8. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4362.

9. Nikoo MH, Naeemi R, Moaref A, et al. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *ESC heart failure*. 2020;7: 2956-61. https://doi.org/10.1002/ehf2.12910.

10. Trivedi SJ, Campbell T, Davey CJ, et al. Longitudinal strain with speckle-tracking echocardiography predicts electroanatomic substrate for ventricular tachycardia in non-ischemic cardiomyopathy patients. *Heart Rhythm*. 2022;3: 176-85. https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.02.002.

11. Park JJ, Park J-B, Park J-H, et al. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71: 1947-57. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.064.

12. Илов НН, Стомпель ДР, Бойцов СА, и др. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахиаритмий у больных неишемической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3): 251-260 [Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18: 251-60. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-06-01.

13. Neskovic AN, Stankovic I. Risk Stratification in ICD Candidates Beyond Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13:10-1. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.009.

14. Терещенко СН, Галявич АС, Ускач ТМ, и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach T M, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 4083. (In Russ.)]. https://doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

15. Biering-Sørensen T, Knappe D, Pouleur A-C, et al. Regional Longitudinal Deformation Improves Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2017;10. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005096.

16. Kawakami H, Nerlekar N, Haugaa KH, et al. Prediction of Ventricular Arrhythmias With Left Ventricular Mechanical Dispersion. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13:562-72. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.025.

17. Guerra F, Malagoli A, Contadini D, et al. Global Longitudinal Strain as a Predictor of First and Subsequent Arrhythmic Events in Remotely Monitored ICD Patients With Structural Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13:1-9. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.020.

18. Gorcsan J, Haugaa KH. Ventricular Arrhythmias and Reduced Echocardiographic Inferior Wall Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2017;10. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005900.

19. Mancini GBJ, DeBoe SF, Anselmo E, et al. Quantitative regional curvature analysis: An application of shape determination for the assessment of segmental left ventricular function in man. *American Heart Journal.* 1987;113: 326-34. https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90273-0.

20. Mahenthiran J, Das MK, Bhakta D, et al. Prognostic Importance of Wall Motion Abnormalities in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *American Journal of Cardiology.* 2006;98:1301-6. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.020.

21. Barbarash O, Polikutina O, Tavlueva E, et al. Left main coronary artery stenosis: cardiologist view. *Kreat Kardiol.* 2015: 5-20. https://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.02.01.

22. Vaseghi M, Zhou W, Shi J, et al. Sympathetic innervation of the anterior left ventricular wall by the right and left stellate ganglia. *Heart Rhythm*. 2012;9: 1303-9. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.052.

https://doi.org/10.35336/VA-1251 https://elibrary.ru/OJGWRY

НЕИНВАЗИВНОЕ АКТИВАЦИОННОЕ КАРТИРОВАНИЕ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА

М.С.Медведь[1], С.В.Зубарев[1], Т.В.Чумарная[2], А.Е.Бажутина[2], О.Э.Соловьева[2], Д.С.Лебедев[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова 2; [2]ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д.106.

Цель. Выявить особенности активации правого и левого желудочков при стимуляции проводящей системы сердца.

Материал и методы исследования. В рамках исследования сформированы 2 группы. У пациентов группы №1 осуществляется стимуляция проводящей системы сердца (ПСС), у пациентов второй группы - стимуляция без захвата ПСС. Протокол исследования выполнен у 30 пациентов: группа №1 - 20 пациентов, группа №2 - 10. Возраст пациентов составил 73 [57; 81] и 71 [63; 75] лет соответственно. Всем пациентам до и после имплантации электрокардиостимулятора выполнены ЭКГ, неинвазивное активационное картирование с использованием программно-аппаратного комплекса «Амикард», определены ширина QRS, время активации левого (LVAT) и правого (RVAT) желудочков исходно и на фоне стимуляции.

Результаты. По результатам исследования значение ширины нативных комплексов QRS в группе №1 составило 106 [100; 132] мс, в группе №2 - 144 [109; 155] мс ($p > 0,05$); LVAT 70 [60; 93] мс и 88 [75; 115] мс ($p > 0,05$) соответственно; RVAT 62 [50; 74] мс и 85 [67; 117] мс ($p > 0,05$) соответственно. Всем пациентам имплантирован электрод 3830 SelectSecure (Medtronic, Ireland). Значение ширины комплекса QRS при стимуляции в группе №1 составило 117 [109; 125] мс и 160 [145; 173] мс в группе №2; LVATр 76 [65; 89] мс и 129 [119; 148] мс соответственно; RVAT 67 [60; 80] мс и 108 [90; 128] мс соответственно. В ходе исследования выявлены статистически значимые различия между двумя группами всех оцениваемых параметров на фоне стимуляции: QRS ($p = 0,01$), LVAT ($p = < 0,01$), RVAT ($p < 0,01$). Необходимо отметить, исходные значения и значения на фоне стимуляции комплекса QRS, LVAT, RVAT у пациентов группы №1 не отличались ($p > 0,05$); у пациентов второй группы значения комплекса QRS, LVAT, RVAT исходно и на фоне стимуляции имели значимые различия ($p = 0,11$, $p < 0,01$ и $p = 0,038$ соответственно).

Выводы. Стимуляция ПСС - перспективный метод электрокардиостимуляции, позволяющий добиться активации миокарда левого и правого желудочка при электрокардиостимуляции существенно не отличающейся от активации при синусовом ритме.

Ключевые слова: стимуляция проводящей системы сердца; неинвазивное активационное картирование; электрокардиостимуляция; компьютерная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: Сбор материала выполнен при финансовой поддержке государственного задания МЗ РФ (номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР 122041500020-5). Обработка и анализ собранных данных выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 19-14-00134-П.

Рукопись получена: 04.09.2023 **Исправленная версия получена:** 28.10.2023 **Принята к публикации:** 27.11.2023

Ответственный за переписку: Михаил Сергеевич Медведь**,** E-mail: medved_michail@mail.ru

М.С.Медведь - ORCID ID 0000-0002-2825-899X, С.В.Зубарев - ORCID ID 0000-0002-4670-5861, Т.В.Чумарная - ORCID ID 0000-0002-7965-2364, А.Е.Бажутина - ORCID ID 0009-0006-7853-2332, О.Э.Соловьева - ORCID ID 0000-0003-1702-2065, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663

Для цитирования: Медведь МС, Зубарев СВ, Чумарная ТВ, Бажутина АЕ, Соловьева ОЭ, Лебедев ДС. Неинвазивное активационное картирование при постоянной электрокардиостимуляции проводящей системы сердца. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 47-52. https://doi.org/10.35336/VA-1251.

NONINVASIVE ACTIVATION MAPPING DURING THE CARDIAC CONDUCTIVE SYSTEM PACING

M.S.Medved[1], S.V.Zubarev[1], T.V.Chumarnaya, A.E.Bazhutina[2], O.E.Solovyova[2], D.S.Lebedev[1]

[1]FSBI «Almazov National Medical Research Centre» of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.; [2]FSBI of Science «Immunology and Physiology Institution of Ural Department of Russian Science Academy» Russia, Ekaterinburg, 106 Pervomayskaya str.

Aim. To identify the features of activation of the right and left ventricles during cardiac conductive system pacing.

Methods. There are 2 groups of the study. The cardiac conductive pacing carried in patients of first group. The cardiac conductive pacing not carried in patients of second group. Before and after implantation of the pacemaker, all

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

patients underwent ECG, noninvasive activation mapping using the Amycard software and hardware complex, the width of the QRS, the activation time of the left (LVAT) and right (RVAT) ventricles were determined initially and against the background of pacing. The parameter values are presented in the format: median and interquartile range (Me [25; 75]).

Results. The study protocol was performed in 30 patients: first group - 20 patients, second group - 10. The age of the patients was 73 [57; 81] and 71 [63; 75] years, respectively. The value of native QRS complexes in first group was 106 [100; 132] msec, in second group - 144 [109; 155] msec; LVAT 70 [60; 93] msec and 88 [75; 115] msec, respectively; RVAT 62 [50; 74] msec and 85 [67; 117] msec, respectively. There were no statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$) in age, values of native QRS, LVAT, RVAT. The implantable electrode model is identical in both groups. The value of the QRS complex during pacing in first group was 117 [109; 125] msec and 160 [145; 173] msec in second group; LVATp 76 [65; 89] msec and 129 [119; 148] msec, respectively; RVAT 67 [60; 80] msec and 108 [90; 128] msec, respectively. The study revealed statistically significant differences between the two groups of all evaluated parameters against the background of pacing: QRS ($p = 0.01$), LVAT ($p = < 0.01$), RVAT ($p < 0.01$). It should be noted that the initial values and values against the background of pacing of the QRS, LVAT, RVAT complex in patients of group No. 1 did not differ ($p > 0.05$); in patients of the second group, the values of the QRS, LVAT, RVAT complex initially and against the background of stimulation had significant differences ($p = 0.11$, $p < 0.01$ and $p = 0.038$ respectively).

Conclusion. Cardiac conductive system pacing is a promising method of cardiac pacing, which allows to achieve activation of the myocardium of the left and right ventricles, which does not differ significantly from activation with a sinus rhythm.

Key words: cardiac conductive system pacing; noninvasive activation mapping; pacing; computed tomography

Conflict of interest: none.
Funding: The collection of the material was funded by the MH RF governmental assignment №122041500020-5. The processing and analysis of the collected data were funded by the Russian Science Foundation grant №19-14-00134-P.
Received: 04.09.2023 **Revision received:** 28.10.2023 **Accepted:** 27.11.2023
Corresponding author: Mikhail S. Medved, E-mail: medved_michail@mail.ru

M.S.Medved - ORCID ID 0000-0002-2825-899X, S.V.Zubarev - ORCID ID 0000-0002-4670-5861, T.V.Chumarnaya - ORCID ID 0000-0002-7965-2364, A.E.Bazhutina - ORCID ID 0009-0006-7853-2332, O.E.Solovyova - ORCID ID 0000-0003-1702-2065, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663

For citation: Medved MS, Zubarev SV, Chumarnaya TV, Bazhutina AE, Solovyova OE, Lebedev DS. Noninvasive activation mapping during the cardiac conductive system pacing. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 47-52. https://doi.org/10.35336/VA-1251.

С момента создания и введения в практику в 1950-х гг. трансвенозных электродов для постоянной электрокардиостимуляции длительное время целевой областью для имплантации желудочковых электродов оставалась верхушка правого желудочка (ПЖ), что было обусловлено особенностями электродов - отсутствием механизма активной фиксации [1]. Однако, уже в 1990-е гг. было доказано, что стимуляция области верхушки ПЖ приводит к отрицательному инотропному эффекту, который обусловлен явлением диссинхронии [2]. В 2000 году была показана возможность осуществления постоянной селективной стимуляции пучка Гиса (ПГ) пациентам с фибрилляцией предсердий и нормальной шириной комплекса QRS [3]. Стимуляция ПГ показала преимущества по отношению к стимуляции ПЖ [4].

Стимуляция проводящей системе сердца (ПСС) является перспективным методом кардиостимуляции, поскольку позволяет проводить стимуляцию наиболее физиологично. В настоящее время при данном типе стимуляции электрод должен быть имплантирован в область ПГ, либо в проксимальные отделы левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). Необходимо отметить, что при сохранной ПСС, при имплантации электрода в область ПГ распространение потенциала действия происходит по обеим ножкам ПГ, что является потенциальной альтернативой бивентрикулярной стимуляции [4-10].

Методика неинвазивного активационного картирования представляет собой электрокардиографи-

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=10)	p
Мужчин, n (%)	10 (50%)	9 (90%)	> 0,05
Возраст, лет	73 [57; 81]	71 [63; 75]	> 0,05
ФП в анамнезе, n (%)	7 (35%)	2 (20%)	> 0,05
ДСУ, n (%)	9 (45%)	3 (30%)	> 0,05
АВБ ≥ 2 степени, n (%)	10 (50%)	5 (50%)	> 0,05
БЛНПГ и ее ветвей, n (%)	6 (30%)	10 (100%)	< 0,001
ПБЛНПГ, n (%)	3 (15%)	3 (30%)	> 0,05
БПВЛНПГ, n (%)	3 (15%)	7 (70 %)	< 0,05

Примечания: ФП - фибрилляция предсердий; ДСУ - дисфункция синусового узла; АВБ - атриовентрикулярная блокада; БЛНПГ и ПБЛНПГ - блокада и полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), БПВЛНПГ - блокада передней ветви ЛНПГ.

ческую визуализацию, основанную на использовании плотной матрицы электродов на поверхности тела, расположенных вокруг грудной клетки, в сочетании с реконструкцией сердца и тела пациента по данным компьютерной томографии (КТ). Данная методика позволяет оценить особенности активации желудочков как при нативном ритме (в том числе при блокаде ножек ПГ), так и при стимуляции [11-12]. Кроме того, данные, полученные с использованием неинвазивного картирования, коррелируют с аналогичными, полученными при инвазивном картировании [12-13]. Метод неинвазивного активационного картирования с реконструкцией желудочков сердца позволяет произвести расчет времени активации правого (RVAT) и левого (LVAT) желудочка [12-13]. В данной статье выполнен анализ электрофизиологических особенностей активации желудочков сердца по результатам собственного опыта имплантации электродов в ПСС.

Целью данного исследования стало выявление особенностей активации миокарда правого и левого желудочков при электрокардиостимуляции ПСС в сравнении со стандартной стимуляцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с показаниями к кардиостимуляции которым выполнена попытка имплантации электрода для постоянной электрокардиостимуляции в область ЛНПГ; подписанное информированное согласие; достижение возраста 18 лет.

Критерии невключения пациентов в исследование: повторные имплантации электрода в ПСС; поражение коронарного русла, требующее реваскуляризации; активные воспалительные и аутоиммунные заболевания; наличие противопоказаний для использования рентгенконтрастных веществ; наличие психических расстройств; женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания.

Критерии исключения пациентов из исследования: появление аллергических реакций на рентгенконтрастное вещество; отказ пациента от исследования; смерть пациента.

В рамках исследования сформированы 2 группы. Определение принадлежности пациентов к той или иной группе определялось исходя из возможности осуществления стимуляции ПСС интраоперационно. У пациентов первой группы осуществляется стимуляция с захватом ПСС, у пациентов второй группы - стимуляция без захвата ПСС. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Согласно протоколу исследования на предоперационном этапе всем пациентам выполнены электрокардиография (ЭКГ), неинвазивное активационное картирование (Amycard 01C, EP Solutions SA, Switzerland), КТ сердца (является неотъемлемой частью методики неинвазивного картирования). При выполнении ЭКГ оценен ритм, ширина QRS, наличие патологии проводящей системы сердца, при выполнении неинвазивного картирования - построены трехмерные модели желудочков сердца с оценкой времени активации RVAT и LVAT желудочков на собственном ритме и при стимуляции.

Имплантация электрода в ЛНПГ всем пациентам проводилась одним хирургом, имеющим опыт выполнения данной операции. Целевая область для имплантации - ЛНПГ. Всем пациентам имплантированы стандартные желудочковые, предсердные электроды и электрокардиостимуляторы. Для имплантации в область ПСС использовали электрод 3830 SelectSecure (Medtronic, Ireland) с применением систем доставки (Medtronic C304, Medtronic Ireland; Medtronic C315HIS, Medtronic Ireland; Boston Scientific AcuityPro, Boston Scientific USA). Систему доставки Boston Scientific AcuityPro (Boston Scientific USA) применяли с оптимизацией формы. Методика имплантации беспросветного электрода 3830 в область ЛНПГ подробно описана Huang et al в литературе [8]. Критерии, подтверждающие возможность стимуляции ПСС подробно описаны в литературе [8, 16, 17]. Необходимо отметить, единого мнения относительно системы дифференциальных критериев, подтверждающих стимуляцию ЛНПГ не существует [8, 15-17]. Для подтверждения стимуляции ЛНПГ мы руководствовались ЭКГ критериями. При достижении электрода ЛНПГ при тестовой стимуляции на поверхностной ЭКГ в отведении V1 происходит смена W-образной морфологии широкого комплекса QRS на узкий комплекс QRS с морфологией неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Пороги стимуляции ЛНПГ - низкие. В отличие от стимуляции ЛНПГ при осуществлении стимуляции ПГ морфология комплекса QRS будет полностью соответствовать морфологии нативного комплекса, как правило, с более высокими порогами стимуляции в сравнении со стимуляцией ЛНПГ [10].

В послеоперационном периоде всем пациентам проведены повторно неинвазивное активационное картирование, КТ, ЭКГ. ЭКГ выполнено как на собственном ритме, так и на фоне кардиостимуляции. Оценена морфология

Таблица 2.

Оцениваемые параметры

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
QRS исходно (QRS), мс	106 [100; 132]	144 [109; 155]	> 0,05
ВАЛЖ исходно (LVAT), мс	70 [60; 93]	88 [75; 115]	> 0,05
ВАПЖ исходно (RVAT), мс	62 [50; 74]	85 [67; 117]	> 0,05
QRS на фоне ЭКС (QRSp), мс	117 [109; 125]	160 [145; 173]	0,01
ВАЛЖ на фоне ЭКС (LVATp), мс	76 [65; 89]	129 [119; 148]	< 0,01
ВАПЖ на фоне ЭКС (RVATp), мс	67 [60; 80]	108 [90; 128]	< 0,01

Примечания: ВАЛЖ и ВАПЖ - время активации левого и правого желудочков; ЭКС - электрокардиостимуляция.

и ширина нативного (исходного) и стимулированного комплекса QRS. По данным неинвазивного картирования - построены трехмерные модели желудочков сердца, оценены время активации правого (RVATp) и левого (LVATp) желудочков на фоне стимуляции.

Статистический анализ

Статистический анализ показателей проведен с использованием программного обеспечения STATISTICA 10. Для проверки соответствия распределения количественных показателей выборки нормальному распределению с учетом малых объемов выборок использован критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk test). Параметры выборок, соответствующие нормальному распределению представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения в формате M±SD, параметры не соответствующие нормальному распределению - в виде медианы и интерквартильного размаха в формате Me [Q1;Q3]. Учитывая тип распределения, а также малый объем выборок, для оценки статистической значимости различий между количественными параметрами выборки применены критерии Манна-Уитни (Mann-Whitney Test) и t-критерий Стьюдента (Student's t-test), для анализа качественных (бинарные значения) показателей - χ^2 Пирсона (Pearson's chi-squared test), для определения различий зависимых выборок - критерий Уилкоксона (Wilcoxon Signed Ranks Test). Различия между показателями считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оцениваемые параметры представлены в табл. 2. По критерию Шапиро-Уилка все оцениваемые количественные показатели полученных выборок не соответствуют нормальному распределению. По результатам предоперационной оценки ЭКГ у 30% пациентов группы №1 и у 100% пациентов группы №2 зафиксированы блокада ЛНПГ, либо ее ветвей. Исходные значения ширины нативных комплексов QRS, LVAT, RVAT не имели статистически значимых различий между двумя группами.

Среди пациентов группы №1 16 пациентам осуществляется с неселективная стимуляция ЛНПГ, 2 - пациента селективная стимуляция ЛНПГ, 1 - селективная стимуляция ПГ, 1 - неселективная стимуляция ПГ. Статистически значимых различий между значениями QRSp, LVATp, RVATp у пациентов группы №1 на фоне разных видов стимуляции не выявлено.

Значения ширины комплексов QRSp ($p = 0,01$), LVATp ($p < 0,01$), RVATp ($p < 0,01$) на фоне электрокардиостимуляции имеют статистически значимые различия между двумя группами (рис. 1), что подтверждает различие активации желудочков при стандартной стимуляции и при стимуляции проводящей системы сердца. Кроме того, значения ширины нативных и стимулированных комплексов QRS и QRSp ($p = 0,011$), LVAT и LVATp ($p < 0,01$), RVAT и RVATp ($p < 0,038$) статистически значимо отличаются во второй группе, в то время, как в группе стимуляции ПСС аналогичные параметры не имеют статистически значимых отличий ($p > 0,05$) от исходных.

По данным послеоперационной КТ в группе №1 у всех пациентов электрод в септальной позиции в проекции ПСС. У 7 (70%) пациентов группы №2 электрод в септальной позиции, у 2 (20%) - в области верхушки ПЖ, у 1 (10%) - в области передней стенки ПЖ. У 30% группы №1 и у всех пациентов группы №2 зафиксирована на предоперационном этапе блокада ЛНПГ, либо ее ветвей (табл. 1).

Таким образом, при стимуляции ПСС, удалось достичь паттерн активации, при котором значения QRSp, LVATp, RVATp не имели статистически значимых отличий в сравнении с аналогичными параметрами исходно, при собственном синусовом ритме. Однако при миокардиальной стимуляции значения QRSp, LVATp, RVATp статистически значимо отличались от таковых при синусовом ритме.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 2023 году опубликован мета-анализ M.V.Mariani et al [14]. Общее количество пациентов, включенных в анализ составило 4386, (1324 - стандартная правожелудочковая стимуляция; 1032 - бивентрикулярная стимуляция; 2037 - стимуляция ПСС (1069 - стимуляция ПГ, 968 - ЛНПГ). Ширина стимулированного комплекса при стимуляции ПГ и ЛНПГ была значительно меньше, чем при стандартной правожелудочковой и при бивентрикулярной стимуляции ($p < 0,05$). Стимуляция ПГ была ассоциирована со значительным повышением порога стимуляции в отдаленном периоде в сравнении со стимуляцией ЛНПГ ($p < 0,05$). Осложнения связанные с электродом возникали чаще в группах бивентри-

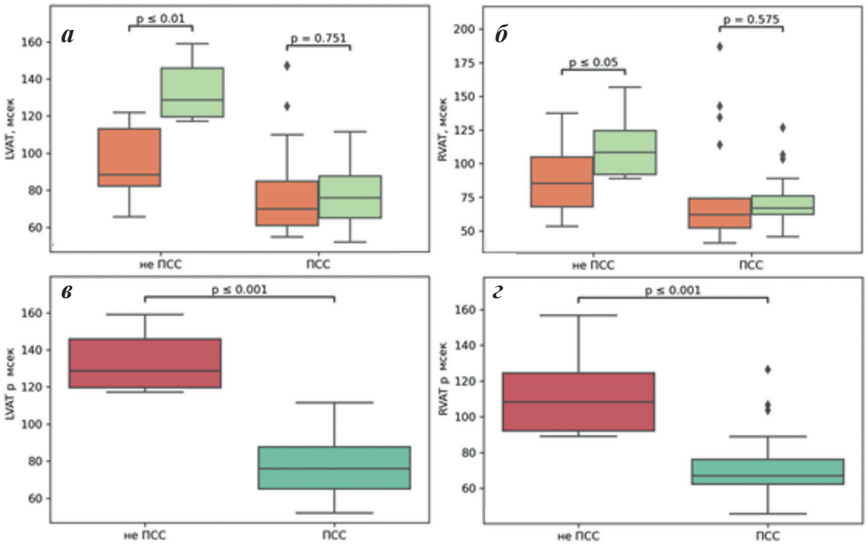

Рис. 1. Параметры активации желудочков: время активации левого (LAVT - а) и правого (RAVT - б) желудочка исходно (оранжевый)и на фоне стимуляции (салатный); время активации левого (LAVTp - в) и правого (RFVTp - г) желудочка на фоне стимуляции миокарда (не ПСС - красный) и проводящей системы сердца (ПСС - зеленый).

кулярной стимуляции и стимуляции ПГ ($p < 0,05$), в группе пациентов со стимуляцией ЛНПГ, результаты были противоположны ($p = 0,4$). Таким образом, наиболее перспективным методом электрокардиостимуляции как с точки зрения физиологичности активации миокарда, так и отдаленных результатов, является стимуляция ЛНПГ [14].

Оценка собственного опыта имплантации электрода в область ЛНПГ, подтверждает, что данный вид кардиостимуляции является более физиологичным методом, в сравнении со стимуляцией из области межжелудочковой перегородки, либо верхушки ПЖ. Это подтверждается отсутствием статистически значимых отличий ширины комплекса QRS, времени активации левого и правого желудочков как исходных (собственный ритм), так и на фоне электрокардиостимуляции. При стандартной стимуляции без захвата ПСС выявлены статистически значимые отличия собственных комплексов от стимулированных как по ширине комплекса QRS, так и по времени активации левого и правого желудочков (рис. 1). Кроме того, трехмерная модель активации левого желудочка на собственном ритме практически не отличается от таковой как при селективной, так и при неселективной стимуляции ПСС (Рис. 2).

Необходимо отметить, что в группе с отсутствием захвата ПСС при стимуляции у 100% пациентов исходно существовала полная блокада ЛНПГ, либо блокада ее ветвей. По данным литературы, отсутствие захвата ПСС, при ее патологии, может быть обусловлено как патологией ЛНПГ (дистальная блокада), так и сложностью картирования при БЛНПГ [8]. Кроме того, многие авторы сходятся во мнении, что успех имплантации электрода в ПСС зависит от опыта хирурга, что особенно важно при патологии ПСС (блокада ЛНПГ и ее ветвей). Так называемое «время обучения» при имплантации электрода в ПСС составляет по данным разных авторов от 40 до 100 операций [8, 10].

Бесспорно, методика стимуляции ПСС имеет определенные особенности:

- сложность выполнения имплантации с достаточно длительным периодом обучения;
- необходимость использования системы доставки;
- большая, в сравнении со стандартной стимуляцией, продолжительность операции и лучевая нагрузка;
- возможность осложнений, таких как перфорация межжелудочковой перегородки, перфорация стенки ПЖ;
- увеличение порогов стимуляции в отдаленном периоде (ПГ);
- отсутствие адаптированной системы интраоперационной визуализации;
- возможность повреждения ПСС [8-10].

Однако, несмотря на техническую сложность, данный метод стимуляции позволяет получить активацию миокарда желудочков близкую к активации при собственном синусовом ритме.

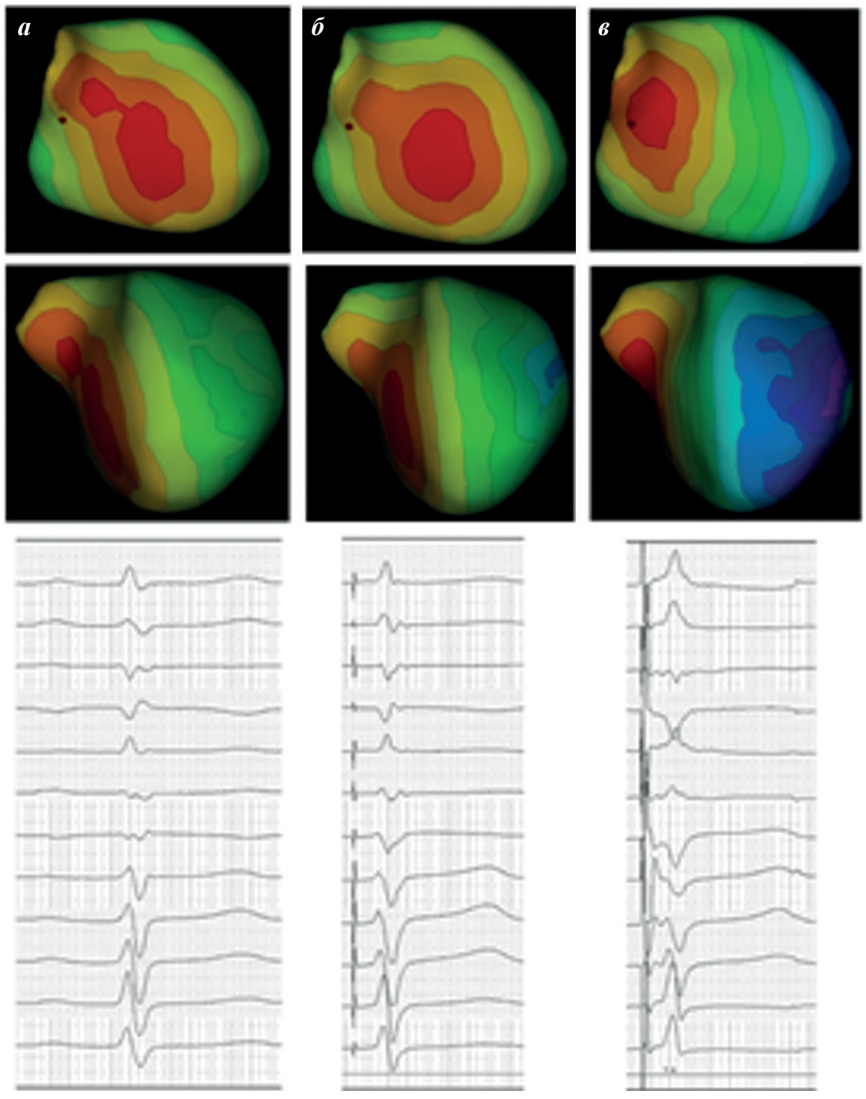

Рис. 2. Трехмерные модели активации левого желудочка и ЭКГ при исходном синусовом ритме (а); при селективной стимуляции проводящей системы сердца (б); при неселективной стимуляции проводящей системы сердца (в).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при использовании метода неинвазивного активационного картирования с реконструкцией желудочков сердца возможно произвести расчет RVAT, LVAT желудочков и выполнить анализ электрофизиологических особенностей активации желудочков сердца при имплантации электродов в ПСС. Стимуляция ПСС перспективный метод, позволяющий добиться активации миокарда левого и правого желудочков, которая существенно не отличается от таковой при собственном ритме с нормальной шириной QRS. Требуется дальнейшее клиническое изучение метода прямой стимуляции ПСС для его широкого внедрения в рутинную практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furman S, Schwedel JB. An Intracardiac Pacemaker for Stokes-Adams Seizures. *New England Journal of Medicine.* 1959;261(19): 943-948. https://doi.org/10.1056/NEJM195911052611904.
2. Sutton R. Ventricular pacing: what docs it do? *Eur JCPE*. 1993; 3: 194-196.
3. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation*. 2000;101(8): 869-877. https://doi.org/10.1161/01.cir.101.8.869.
4. Cai B, Huang X, Li L, et al. Evaluation of cardiac synchrony in left bundle branch pacing: Insights from echocardiographic research. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(2): 560-569. https://doi.org/10.1111/jce.14342.
5. Chen K, Li Y, Dai Y, et al. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy. *Europace*. 2019;21(4): 673-680. https://doi.org/10.1093/europace/euy252.
6. Hou X, Qian Z, Wang Y, et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace*. 2019;21(11): 1694-1702. https://doi.org/10.1093/europace/euz188.
7. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, et al. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(9): 2462-2473. https://doi.org/10.1111/jce.14681.
8. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2019;16(12): 1791-1796. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.016.
9. Keene D, Arnold AD, Jastrzębski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(10): 1984-1993. https://doi.org/10.1111/jce.14064.
10. Zhuo W, Zhong X, Liu H, et al. Pacing Characteristics of His Bundle Pacing vs. Left Bundle Branch Pacing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9: 849143. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.849143.
11. Jia P, Ramanathan C, Ghanem RN, et al. Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure: Observation of variable electrophysiologic responses. *Heart rhythm.* 2006;3(3): 296-310. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.11.025.
12. Duchateau J, Sacher F, Pambrun T, et al. Performance and limitations of noninvasive cardiac activation mapping. *Heart Rhythm*. 2019;16(3): 435-442. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.010.
13. Зубарев СВ, Чмелевский МП, Буданова МА, и др. Неинвазивное электрофизиологическое картирование и эффект от кардиоресинхронизирующей терапии: роль позиции левожелудочкового электрода. *Трансляционная медицина*. 2016;3(3): 7-16. [Zubarev SV, Chmelevsky MP, Budanova MA, et al. Non-invasive electrophysiological mapping of the patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the role of left ventricular lead position. *Translational Medicine*. 2016;3(3): 7-16. (In Russ.)]
14. Mariani MV, Piro A, Forleo GB, et al. Clinical, procedural and lead outcomes associated with different pacing techniques: a network meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2023;377: 52-59. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.081.
15. De Pooter J, Wauters A, Van Heuverswyn F, et al. A Guide to Left Bundle Branch Area Pacing Using Stylet-Driven Pacing Leads. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9: 844152. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.844152.
16. Wu S, Chen X, Wang S, et al. Evaluation of the Criteria to Distinguish Left Bundle Branch Pacing From Left Ventricular Septal Pacing. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2021;7(9): 1166-1177. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.018.
17. Jastrzębski M, Kiełbasa G, Curila K, et al. Physiology-based electrocardiographic criteria for left bundle branch capture. *Heart Rhythm*. 2021;18(6): 935-943. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.02.021.

https://doi.org/10.35336/VA-1269 https://elibrary.ru/OYCDTM

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БИВЕНТРИКУЛЯРНОГО ВАРИАНТА АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.М.Комиссарова[1], Н.М.Ринейская[1], А.А.Ефимова[1], Н.Н.Чакова[2], Т.В.Долматович[2], С.С.Ниязова[2]

[1]ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»», Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д.110Б; [2]ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, д.27.

Цель. Изучить влияние генотипа на фенотип пациентов с бивентрикулярным вариантом аритмогенной кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ).

Материал и методы исследования. Обследовано 9 неродственных пробандов (мужчин 89%, медиана возраста 35 [34; 37]) с бивентрикулярным фенотипом АКПЖ. Клинико-инструментальное обследование включало ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца с отсроченным контрастным усилением. Диагноз «бивентрикулярный» вариант АКПЖ устанавливался при выявлении ≥1 морфофункциональной и/или структурной аномалии как правого желудочка, так и левого желудочка, одновременно по Падуанским критериям 2020 года. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий и других наследственных нарушений ритма проводили методом высокопроизводительного секвенирования. Процедуры статистического анализа выполнялись с использованием программы STATISTICA-12.

Результаты. У всех пациентов с бивентрикулярной АКПЖ по данным магнитно-резонансной томографии сердца с поздним контрастным усилением обнаружено различной степени вовлечение левого желудочка, характеризующееся фиброзной или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда, а также региональной или глобальной систолической дисфункцией. При генотипировании у 9 пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ выявлено 10 вариантов нуклеотидной последовательности III-V классов патогенности согласно критериям ACMG (2015) в 4 генах, ассоциированных с АКПЖ (*PKP2*, *DSP*, *DSC2, DSG2*). Из них 7 вариантов относились к IV и V классам (*PKP2* - 4 мутации, *DSP* - 2 мутации, *DSG2* - 1 мутация); 3 нуклеотидные замены были вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс) - 2 в гене *DSC2* и 1 в гене *DSP.* У одного пациента наблюдалось сочетание нуклеотидных вариантов в двух генах: *DSP и DSC2*. Выявлено, что мутации в гене *DSP* были ассоциированы с более выраженной систолической дисфункцией и дилатацией левого желудочка по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2.* У пациентов с вариантами III класса патогенности в гене *DSC2* наблюдалось наиболее неблагоприятное клиническое течение заболевания с ранним появлением первой устойчивой желудочковой тахикардией и развитием тяжелой дисфункции и дилатации желудочков сердца, требующей трансплантации сердца, чем у носителей мутаций в других генах.

Выводы. Полученные результаты в когорте пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ демонстрируют определенную связь генотипа с клиническим течением и выраженностью заболевания.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; бивентрикулярный вариант; МРТ-диагностика; мутация в гене *PKP2*; мутация в гене *DSP*; мутация в гене *DSC2*; мутация в гене *DSG2*

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: отсутствует.
Рукопись получена: 17.10.2023 **Исправленная версия получена:** 14.11.2023 **Принята к публикации:** 27.11.2023
Ответственный за переписку: Ринейская Надежда Михайловна, E-mail: nadya.rin@gmail.com

С.М.Комиссарова - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, Н.М.Ринейская - ORCID ID 0000-0002-1986-1367, А.А.Ефимова - ORCID ID 0000-0003-2424-6104, Н.Н.Чакова - ORCID ID 0000-0003-4721-9109, Т.В.Долматович - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, С.С.Ниязова - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

Для цитирования: Комиссарова СМ, Ринейская НМ, Ефимова АА, Чакова НН, Долматович ТВ, Ниязова СС. Влияние генотипа на клиническое течение бивентрикулярного варианта аритмогенной кардиомиопатии. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 53-62. https://doi.org/10.35336/VA-1269.

IMPACT OF GENOTYPE ON CLINICAL COURSE IN BIVENTRICULAR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

S.Komissarova[1], N.Rineiska[1], A.Efimova[1], N.Chakova[2], T.Dolmatovich[2], S.Niyazova[2]

[1]State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»», Belarus, Minsk, 110th Rose Luxemburg str.; [2] State Institution «Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences», Belarus, Minsk, 27th Akademicheskaya str.

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

Aim. To analyze the correlation between genotype and phenotype in patients with biventricular arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC).

Methods. The clinical phenotype of 9 unrelated probands (89 % men, median age 35 [34; 37]) with biventricular ARVC were observed. The clinical and instrumental examination included a 12-lead ECG, 24-hour Holter ECG monitoring, transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. Biventricular variant of ARVC was diagnosed according to the 2020 Padua criteria for both right and left ventricles involvement. High-throughput sequencing was utilized to search for mutations in genes linked to the onset of cardiomyopathies and other inherited rhythm disorders. Statistical analysis procedures were performed using the STATISTICA-12 program.

Results. In all patients with biventricular ARVC, according to late gadolinium enchansment magnetic resonance imaging, left ventricular involvement of varying degrees was detected, characterized by fibrous or fibrofatty infiltration of the myocardium, as well as regional or global systolic dysfunction. Genotyping in 9 patients with biventricular ARVC revealed 10 variants of the nucleotide sequence of III-V classes of pathogenicity according to the criteria of ACMG (2015) in 4 genes associated with ARVC (*PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2*). Of these, 7 variants belonged to classes IV and V (*PKP2* - 4 mutations, *DSP* - 2 mutations, *DSG2* - 1 mutation); 3 nucleotide substitutions were variants with uncertain significance (VUS, class III) - 2 in *DSC2* gene and 1 in *DSP* gene. A combination of nucleotide variants in two genes (*DSP* and *DSC2*) was detected in 1 patient. The findings highlight that mutations in *DSP* gene were associated with more severe systolic dysfunction and left ventricle dilation compared to carriers of mutations in *PKP2* gene. In patients with variants of class III pathogenicity in *DSC2* gene the most adverse clinical course of the disease was observed with the early onset of the first sustained ventricular tachycardia and the development of severe dysfunction and dilation of both ventricles requiring heart transplantation in comparison with carriers of mutations in other genes.

Conclusion. The results obtained in a cohort of patients with biventricular ARVC demonstrate a specific correlation between genotype and clinical course and disease severity as well.

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; biventricular variant; CMR imaging; mutations in *PKP2*; mutations in *DSP*; mutations in *DSC2*; mutations in *DSG2*

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 17.10.2023 **Revision received:** 14.11.2023 **Accepted:** 27.11.2023
Corresponding author: Nadiia M. Rineiska, E-mail: nadya.rin@gmail.com

S.Komissarova - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, N.Rineiska - ORCID ID 0000-0002-1986-1367, A.Efimova - ORCID ID 0000-0003-2424-6104, N.Chakova - ORCID ID 0000-0003-4721-9109, T.Dolmatovich - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, S.Niyazova - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

For citation: Komissarova S, Rineiska N, Efimova A, Chakova N, Dolmatovich T, Niyazova S. Impact of genotype on clinical course in biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 53-62. https://doi.org/10.35336/VA-1269.

В актуальных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с кардиомиопатиями 2023 г. произошли изменения в классификации группы состояний, которые включались под общим термином «аритмогенная кардиомиопатия» (АКМП), характеризующихся структурно-функциональными нарушениями миокарда и желудочковой аритмией [1]. Первоначально в клинической практике использовался термин «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» (АКПЖ), для верификации которой были приняты модифицированные критерии ITF (Международная целевая группа под руководством F. Marcus и et al 2010 г.) [2]. За последние десять лет был расширен фенотипический спектр данной нозологии с идентификацией бивентрикулярного и лево-доминантного варианта, что привело к использованию термина «аритмогенная кардиомиопатия» вместо «аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка», применяемого ранее [3]. Для диагностики АКМП междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов медицинского факультета Университета Падуи были разработаны обновленные критерии, основанные на морфофункциональных и структурных признаках данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) для левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) сердца [4].

Однако в последних рекомендациях ЕОК 2023 эксперты настоятельно рекомендуют придерживаться терминологии «аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка». Согласно этому руководству, термин АКПЖ может быть использован для описания варианта, при котором дилатация полости или/и нарушения локальной сократимости преимущественно ограничены ПЖ, с вовлечением ЛЖ или без него, и могут применяться модифицированные критерии International Task Force 2010 (ITF 2010) [2].

За последние два десятилетия были выявлены патогенные мутации в генах десмосомных белков, ассоциированных с АКПЖ: плакоглобина (*JUP*) [5], плакофилина-2 (*PKP2*) [6], десмоплакина (*DSP*) [7], десмоглеина-2 (*DSG2*) [8], и десмоколлина-2 (*DSC2*) [9]. Предыдущие исследования свидетельствовали о

том, что генотип может влиять на риск развития как жизнеугрожающих тахиаритмий, так и на развитие сердечной недостаточности [10], однако с учетом изменения концепции заболевания и выделения его фенотипического разнообразия, необходимо уточнение генотип-фенотип взаимосвязей.

Цель исследования: изучить влияние генотипа на фенотип пациентов с бивентрикулярным вариантом АКПЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Девяти неродственным пробандам (мужчин 89%, медиана возраста 35 [34; 37]) было проведено клинико-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию и МРТ сердца с отсроченным контрастным усилением.

Диагноз АКПЖ устанавливался согласно модифицированным критериям, разработанным междисциплинарной рабочей группой ITF 2010 [2]. Основанием для постановки «определенного» диагноза АКПЖ было наличие 2 больших, 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев из 6 разных категорий (морфофункциональные аномалии желудочков, структурные аномалии миокарда, аномалии деполяризации, аномалии реполяризации, желудочковые аритмии, семейный анамнез / генетика). «Бивентрикулярный» вариант АКПЖ выставлялся при выявлении ≥1 морфофункциональной и/или структурной аномалии как ПЖ, так и ЛЖ, одновременно по Падуанским критериям 2020 г. [4].

МРТ сердца проводилось на 1,5 Т томографе (Siemens Healthineers, Magnetom Aera, Германия) с использованием ЭКГ-синхронизации. Все исследования выполнялись в соответствии с рекомендованным Обществом сердечно-сосудистого магнитного резонанса (SCMR) 2020 г. протоколом для АКПЖ [11]. Дополнительно с целью тканевых характеристик использовались последовательности нативного и постконтрастного Т1-картирования миокарда.

Систолическая дисфункция ЛЖ определялась как фракция выброса (ФВ) ЛЖ <50%, а тяжелая дисфункция - как ФВ ЛЖ <35%. Дилатация ЛЖ определялась при конечно-систолическом объеме при МРТ >214 мл или диастолическом диаметре ЛЖ > 58 мм у мужчин и конечно-диастолическом объеме >176 мл или диастолическом диаметре > 52 мм у женщин [12]. Выраженная систолическая дисфункция ПЖ определялась как ФВ ПЖ <45%

Фиброз миокарда оценивался методом отсроченного контрастного усиления с помощью двухмерных сегментированных последовательностей инверсия - восстановление через 10 минут после внутривенного введения контрастного вещества (гадобутрол, 0,15 ммоль/кг массы тела) в 4-камерной, 2-камерной, 3-камерной проекциях, проекции по короткой оси, 3-камерной проекции ПЖ и проекции выносящего тракта ПЖ. Поражение ЛЖ определялось наличием 1 и более из нижеуказанных признаков: (1) снижение глобальной и/или нарушение локальной сократимости миокарда, (2) субэпикардиальное или интрамуральное контрастное усиление в одном и более сегментах ЛЖ в области межжелудочковой перегородки и/или свободной стенки ЛЖ (кроме точек соединения межжелудочковой перегородки с желудочками).

Оценка жировой инфильтрации проводилась на Т1-взвешенных изображениях в последовательности Turbo Spin Echo, кино-изображениях, постконтрастных сериях отсроченного усиления, а также с помощью нативного Т1-картирования миокарда.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием с сердечно-сосудистой патологии, проводили методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq и NextSeq (Illumina, США). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием панели генов TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina, США). Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики 2015 г. [13]. Генотипирование и

Таблица 1.

Результаты генотипирования пациентов с бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатией

№ п/п	КП	Ген	Экзон	Нуклеотидная замена / Rs	Аминокислотная замена	Класс мутации MAF (gnomAD)
1	793с	*PKP2*	11	c.2014-1G>C rs193922674	-	V 0.00003184
2	707с	*PKP2*	4	c.1057_1058del	p.Leu353GlyfsTer33	V* 0.00
3	18м	*PKP2*	9	c.1912C>T / rs397517012	p.Gln638Ter	V 0.000007074
4	17м	*PKP2*	5	c.1237C>T / rs372827156	p.Arg413Ter	V 0.00001415
5	778с	*DSP*	23	c.5212C>T/ rs794728124	p.Arg1738Ter	V 0.00003187
6	6м	*DSP*	23	c.3494delA	p.Lys1165Argfs*10	IV-V 0.00
7	4м	*DSP*	3	c.364 G>T	p.Asp122Tyr	III* 0.00
		DSC2	4	c.394 C>T rs727504578	p.Arg132Cys гомозигота	III-IV 0.00003539
8	801с	*DSC2*	5	c.488C>A rs758759298	p.Thr163Lys	III 0.00
9	798с	*DSG2*	3	c.137G>A rs121913008	p.Arg46Gln	IV-V 0.000003560

Примечания: здесь и далее КП - код пациента; * - новые, ранее не описанные мутации; MAF (gnomAD) - частота минорной аллели в базе данных gnomAD.

анонимная публикация результатов проведены с письменного согласия пациента.

Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом (Протокол № 9 заседания НЭК от 05.07.2022 г.). Всеми пациентами подписано письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Процедуры статистического анализа выполнялись использованием программы STATISTICA-12. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Непараметрические количественные показатели представлены медианой и квартилями в виде Me [LQ; UQ]. Качественные показатели описаны абсолютными значениями и долями в процентах (n, %). Сравнение двух групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, медианного критерия. Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе генотипирования 9 пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ (табл. 1) выявлено 10 вариантов нуклеотидной последовательности III-V классов патогенности согласно критериям ACMG (2015) в 4 генах, ассоциированных с АКПЖ (*PKP2*, *DSP*, *DSC2, DSG2*). Из них 7 вариантов относились к IV и V классам (*PKP2* - 4 мутации, *DSP* - 2 мутации, *DSG2* - 1 мутация); 3 нуклеотидных замены были вариантами с неопределенной значимостью (III класс) - 2 в гене *DSC2* и 1 в гене *DSP.* У одного пациента наблюдалось сочетание нуклеотидных вариантов в двух генах: *DSP* и *DSC2*. В зависимости от результатов генотипирования пробанды были разделены на две группы: 1) пациенты с мутациями в гене *PKP2*; 2) пациенты с мутациями в других десмосомальных генах. Сравнительная характеристика этих групп представлена в табл. 2.

У всех пациентов с мутациями в гене *PKP2* и у 80% второй группы (исключение составил пациент 4м, табл. 3) наблюдали синкопальные состояния и устойчивые гемодинамически значимые ЖТ. У 5 пациентов (1-я группа: 17м, 18м; 2-я группа: 778с, 4м, 801с) установлена семейная форма заболевания, при этом у двух пациентов (коды 17м, 18м) зарегистрирована внезапная сердечная смерть (ВСС) у родственников первой степени родства.

Медиана возраста на момент манифестации заболевания у пациентов с мутациями в гене *PKP2* составила 27 [23; 31] лет, тогда как у пациентов с мутациями в других генах десмосом - 33 [32; 36] года (p=0,063). В обеих группах преобладали пациенты мужского пола.

Заболевание манифестировало остановкой сердца с ЭКГ-доказанной фибрилляцией желудочков и успешной реанимацией с последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью вторичной профилактики ВСС у двух пациентов (коды 17м и 18м) с нонсенс-мутациями c.1237C>T (p.Arg413*, rs372827156) и c.1912C>T (p.Gln638*, rs397517012) в гене *PKP2*, приводящими к преждевременной остановке синтеза белка плакофилина-2.

Аномалии ЭКГ (инверсия зубца Т в прекордиальных отведениях V1-V6) регистрировали у всех пациентов, независимо от генотипа, низковольтные ЭКГ в стандартных отведениях - у 2 носителей VUS c.394C>T

Таблица 2.

Сравнительная характеристика пациентов с разными генетическими вариантами бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатии

	Пациенты с мутациями в гене *PKP2* (n=4)	Пациенты с мутациями в других генах (n=5)	P
Возраст манифестации заболевания, лет	27 [23; 31]	33 [32; 36]	0,063
Мужской пол, n (%)	4 (100)	3 (60)	0,193
Семейная форма, n (%)	2 (50)	3 (60)	0,797
Остановка сердца (ЖТ/ФЖ)	2 (50)	2 (40)	0,798
Синкопе, n (%)	4 (100)	4 (80)	0,407
Спонтанная устойчивая ЖТ, n (%)	4 (100)	4 (80)	0,407
Инверсия Т в V1-V6, n (%)	4 (100)	5 (100)	-
Низковольтная ЭКГ, n (%)	0	2 (40)	0,193
Наличие LGE, n (%)	4 (100)	4 (80)	0,407
Дилатация ЛЖ, n (%)	0	4 (80)	0,017
Дилатация ПЖ, n (%)	0	1(20)	0,407
Дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), n (%)	0	4 (80)	0,017
Дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ <45%), n (%)	3 (75)	5 (100)	0,292
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, n (%)	3 (75)	5 (100)	0,292
Ортотопическая трансплантация сердца, n (%)	0	1 (20)	0,407
Летальный исход, n (%)	0	1 (20)	0,407

Примечания: здесь и далее ЖТ/ФЖ - желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков; ЛЖ и ПЖ - левый и правый желудочки; ФВ - фракция выброса.

Таблица 3.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатией

КП	Пол/ГР	ВМС, лет	СФ	СС	ЖТ	ЖЭС за 24 часа, n	ИЗТ V_{1-3}	МРТ сердца							Эндокардиальное ЭФИ	События и исходы
								ФВ ЛЖ, %	иКДО ЛЖ, мл/м^2	LGE ЛЖ	Фиброз ЛЖ, %	иКДО ПЖ, мл/м^2	LGE ПЖ	ФВ ПЖ, %		
793с	м/1996	26	-	+	+	4000	+	64	88	+	4,4	86	+	50	Индуцирована ПЖТ	ИКД, ЭШ, РЧА ЖЭС/ЖТ
707с	м/ 1987	31	-	+	+	613	+	63	62	+	4,9	64	-	44	Индуцирована МЖТ	РЧА ЖЭС/ЖТ
18м	м/1977	32	+	+	+	2500-4000	+	57	69	+	3,6	107	+	42	-	ИКД
17м	м/1988	22	+	+	+	2280	+	53	73	+	12,7	109	+	40	-	ИКД
778с	ж/1977	40	+	+	+	14905	+	48	107	+	12	83	+	37	-	ИКД
6м	м/1998	23	-	+	+	17526	+	49	109	+	36,5	95	+	41	Индуцирована МЖТ	ИКД, РЧА ЖЭС/ЖТ
4м	м/1988	32	+	-	-	3576	+#	26	110	+	23,2	227	+	10	-	ИКД, ЛО ОТС, ЛИ
801с	ж/1989	33	+	+	+	1953	+#	21	104	-	-	95	-	44	-	ИКД, ОТС
798с	м/1986	36	-	+	+	1079	+	56	85	+	8,1	87	-	40	Индуцирована ПЖТ	ИКД

Примечания: МРТ - магнитно-резонансная томография; ГР - год рождения; ВМС - возраст манифестации симптомов; СФ - семейная форма; СС - синкопальные состояния; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; ИЗТ - изменения зубца Т электрокардиограммы; ЭФИ - электрофизиологическое исследование; иКДО - индекс конечно-диастолического объёма; LGE - late gadolinium enhancement; ПЖТ и МЖТ - полиморфная и мономорфная ЖТ; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЭШ - электрический шторм; РЧА - радиочастотная абляция; ЛО - лист ожидания; ОТС - ортотопическая трансплантация сердца; ЛИ - летальный исход; # - низковольтные.

(p.Arg132Cys, rs727504578) и c.488C>A (p.Thr163Lys, rs758759298) в гене *DSC2* (коды 4м и 801с). Следует отметить, что миссенс-замена p.Arg132Cys наблюдалась в гомозиготном состоянии. Поскольку данный вариант очень редкий (частота минорного аллеля равна 0,00004) и не обнаружен в гомозиготе в больших популяционных исследованиях, а также у этого пациента имеются другие редкие гомозиготные замены, можно предположить его рождение в близкородственном браке. Кроме варианта в гене *DSC2*, у пациента имелся новый миссенс-вариант c.364G>T (p.Asp122Tyr, rs756013600) в гетерозиготном состоянии в гене *DSP*.

Дилатация ЛЖ (индекс конечно-диастолического объема (иКДО) ЛЖ >107 мл/м^2) и его дисфункция (ФВ ЛЖ <50%) выявлена только у пациентов 2-ой группы: у всех носителей мутаций в генах *DSP* и DSC2. При этом у пациента с гомозиготной мутацией в гене *DSC2* наблюдалась еще и дилатация ПЖ (иКДО ПЖ >123 мл/м^2). Дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ <45%) зафиксирована у 89% пациентов независимо от генотипа: у 3 (75%) лиц с мутациями в гене *PKP2* и у всех пациентов 2-й группы. Наличие фиброза миокарда выявлено у всех пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *PKP2* и *DSP*.

ИКД были имплантированы 3 (75%) пациентам с мутациями в гене *PKP2* и 4 (80%) пациентам с вариантами в других генах, т.е. необходимость в ИКД также не зависела от локализации мутации в генах.

При сравнении клинических проявлений заболевания среди пациентов с мутациями в гене *PKP2* (табл. 3) наиболее тяжелая форма наблюдалась у пациентов 17м и 18м с нонсенс-мутациями p.Arg413* и p.Gln638* в гене *PKP2*. Наряду с манифестацией заболевания остановкой сердца с успешной реанимацией с последующей имплантацией ИКД, в семейном анамнезе обоих пациентов значилась ВСС близких родственников. По данным МРТ сердца дилатации ЛЖ (иКДО ЛЖ 73 мл/м^2) и нарушений глобальной (ФВ ЛЖ 53%) сократимости ЛЖ не выявлено. Наблюдался региональный гипокинез средних боковых сегментов миокарда ЛЖ. ПЖ не расширен (иКДО ПЖ 109 мл/м^2). Однако обнаружено снижение глобальной сократимости ПЖ (ФВ 42% и 40% соответственно) и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде регионарного дискинеза перитрикуспидальной зоны и мелких аневризматических выпячиваний свободной стенки и выносящего тракта ПЖ.

У двух пациентов (коды 707с и 793с), также имеющих патогенные варианты в гене *PKP2* (делецию, приводящая к образованию стоп-кодона, - c.1057_1058del (p.Leu353Glyfs*33) и мутацию сайта сплайсинга - c.2014-1G>C, rs193922674), течение заболевания было сравнительно менее тяжелым. По данным МРТ сердца у обоих пациентов определялась нормальная функция ЛЖ и ПЖ, однако выявлены участки субэпикардиального накопления контрастного вещества в базальных и средних сегментах ЛЖ и в боковых и средних сегментах ПЖ (рис. 1). У пациента 707с с делецией p.Leu353Glyfs*33 заболевание манифестировало частыми ЖЭС из выходного тракта ПЖ и однократным синкопальным состоянием. При проведении эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭЭФИ) индуцирована мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) и выполнена радиочастотная аблация (РЧА) ЖТ. У второго пациента (код 793с), с мутацией сайта сплайсинга - c.2014-1G>C, rs193922674), дебют заболевания приходился на возраст 26 лет. Основными клиническими проявлениями были устойчивые пароксизмы мономорной ЖТ (рис. 2) с синкопальными состояниями, требующие госпитализации. С целью первичной профилактики ВСС, пациенту был имплантирован ИКД, на фоне многократных мотивированных срабатываний которого произошел электрический шторм. Было принято решение провести ЭЭФИ с РЧА ЖТ с целью устранения симптомов и облегчения состояния пациента.

У 2 пациентов (коды 6м и 778с) с патогенными мутациями, приводящими к преждевременной остановке синтеза белка, в гене *DSP* по сравнению с носителями вариантов в других генах доминировало пора-

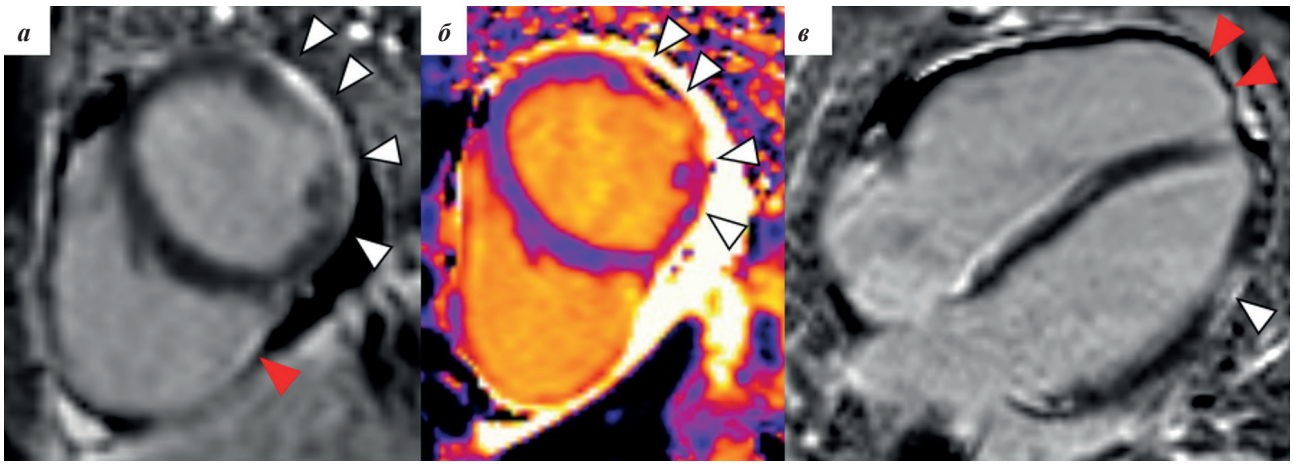

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография сердца пациента 793с. с изображениями сердца в последовательности отсроченного контрастного усиления: конечно-диастолическая фаза, в проекции по короткой оси (а), нативное Т1-картирование (б) и в четырёхкамерной проекции (в); участки субэпикардиального и трансмурального фиброзно-жирового замещения миокарда боковой стенки левого желудочка (белые головки стрелок), участки фиброза миокарда нижней стенки и верхушки правого желудочка (красные головки стрелок).

жение ЛЖ. Так, у пациента (код 6м) с новой делецией c.3494delA (p.Lys1165Argfs*10) в гене *DSP* по данным МРТ сердца определена дилатация ЛЖ (иКДО ЛЖ 109 мл/м^2), систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ 49%), тогда как дилатация ПЖ (КДО ПЖ 95 мл) и выраженная систолическая дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 41%) отсутствовали. Выявлено обширное субэпикардиальное накопление контрастного вещества в боковых и средних сегментах ЛЖ и трансмуральное накопление в базальном и среднем сегментах ПЖ. У 40-летней пациентки (код 778с) с нонсенс-мутацией c.5212C>T (p.Arg1738*, rs794728124) в гене *DSP* не обнаружено выраженной дилатации ЛЖ и ПЖ, однако определена дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 37%) и субэпикардиальное накопление контрастного вещества по задней стенке ПЖ. При отсутствии выраженной систолической дисфункции ЛЖ наблюдалось субэпикардиальное накопление контрастного вещества по нижней стенке ЛЖ и трансмуральное накопление в базальном сегменте передне-боковой стенки ЛЖ. Наличие внутримиокардиальной жировой инфильтрация, прилегающей к фиброзу миокарда выявлено в этих же сегментах.

У обоих пациентов заболевание манифестировало аритмическими событиями: у пациентки 778с с нонсенс-мутацией - остановкой сердца из-за развития ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и последующей имплантацией ИКД с целью вторичной профилактики ВСС; у пациента 6м с делецией - развитием устойчивых пароксизмов ЖТ с синкопальными состояниями, требующих имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС. На фоне многократных мотивированных срабатываний ИКД у 6м произошел электрический шторм и было проведено ЭЭФИ с РЧА ЖТ с целью устранения симптомов.

У 2 пациентов (коды 4м и 801с) с вариантами VUS в гене *DSC2* и инверсией зубца Т в прекордиальных отведениях V1-V6 (рис. 3) в сравнении с другими пациентами с диагнозом АКПЖ наблюдалось наиболее тяжелое течение заболевания, характеризующееся развитием жизнеугрожающих аритмий, требующих имплантации ИКД и последующим прогрессированием СН, требующим ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Так, пациентка 801с с заменой p.Thr163Lys в гене *DSC2* была реанимирована после остановки сердца, вызванной эпизодом устойчивой ЖТ/ФЖ, с последующей имплантацией ИКД в возрасте 33 года. По данным МРТ сердца выявлена выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ 21%), дилатация ЛЖ (иКДО ЛЖ 104 мл/м^2) и незначительная систолическая дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 44%). Выявлено обширное субэпикардиальное накопление контрастного вещества по нижней стенке ЛЖ и в базальном сегменте передне-боковой стенки ЛЖ (рис. 4).

Ввиду прогрессирования ХСН, требующей постоянной инотропной поддержки, пациентке была проведена ОТС в возрасте 34 года. У 32-летнего пациента 4м с гомозиготным вариантом в гене *DSC2* и дополнительной заменой в гене *DSP* на момент госпитализации клиническая картина была представлена симптомами СН III функционального класса по NYHA. Из анамнеза известно, что в возрасте 27 лет ему был имплантирован ИКД с целью первичной профилактики ВСС. По данным МРТ сердца определена выраженная дилатация ЛЖ и ПЖ (КДО ЛЖ 217 мл, КДО ПЖ 448 мл) и систолическая дисфункция обоих желудочков (ФВ ЛЖ 26%, ФВ ПЖ 10%); трансмуральное накопление контрастного вещества в ЛЖ и ПЖ. Ввиду частых госпитализаций по причине

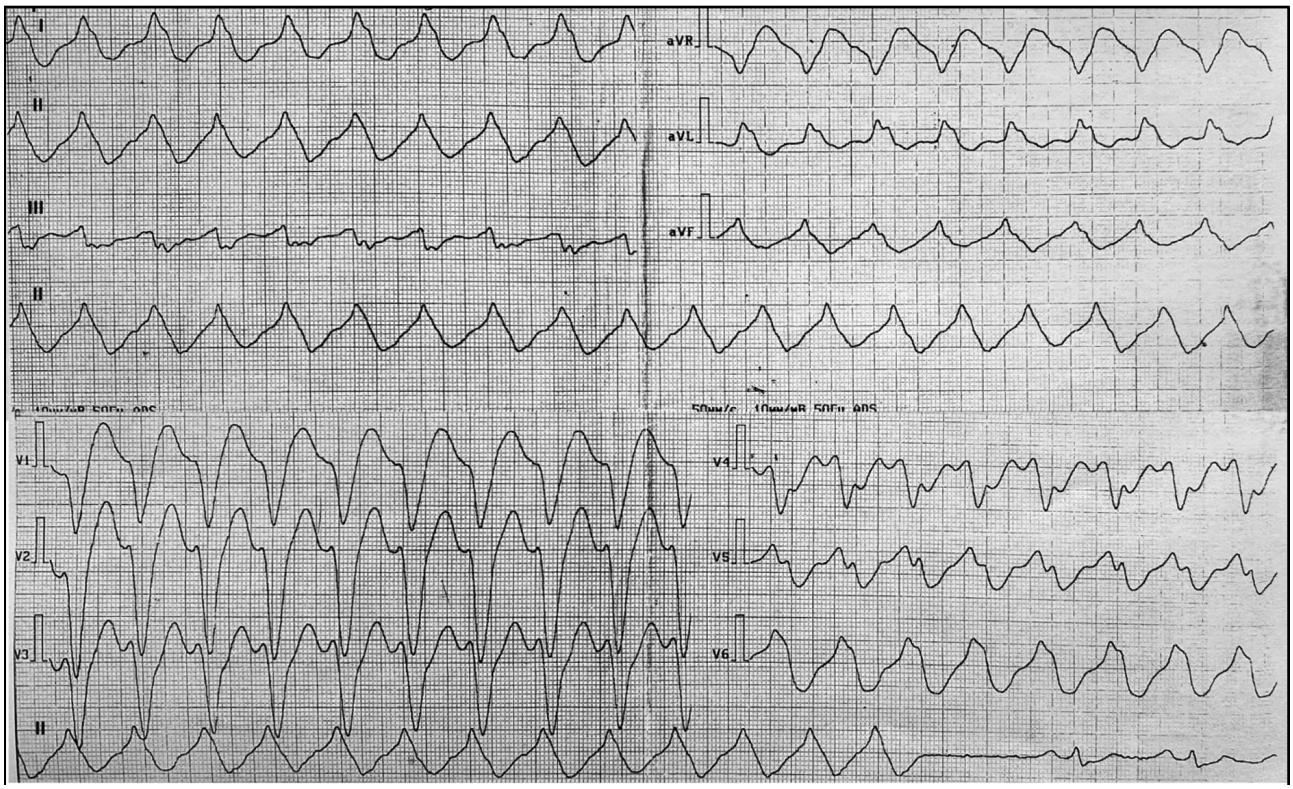

Рис. 2. ЭКГ-12 пациента 793с.: устойчивая желудочковая тахикардия с ЧСС 200 уд/мин, с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса с восстановлением синусового ритма.

прогрессирования СН, требующей инотропной поддержки, было принято решение о проведении ОТС. Пациент был внесен в лист ожидания, однако через 1 месяц случился летальный исход.

У 36-летнего пациента 798с патогенной мутацией c.137G>A (p.Arg46Gln, rs121913008) в гене *DSG2* заболевание манифестировало частой ЖЭС и многократными эпизодами неустойчивой ЖТ. На ЭКГ была зарегистрирована инверсия зубца Т в отведениях V1-V3. По данным МРТ сердца была выявлена систолическая дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 40%), дилатации желудочков сердца не отмечено. Было принято решение провести ЭЭФИ, в ходе которого была индуцирована полиморфная ЖТ. Пациенту был имплантирован ИКД с целью вторичной профилактики ВСС.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании мы охарактеризовали клиническое течение, развитие неблагоприятных событий и исходов, провели анализ фенотипических проявлений в зависимости от генотипа у пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ. Показано, что такие пациенты подвержены высокому риску остановки сердца, устойчивой ЖТ и развитию сердечной недостаточности. В нашем наблюдении пациенты с генотипом *DSP* и *DSC2* имели более тяжелое клиническое течение заболевания с неблагоприятным исходом, чем пациенты с генотипом *PKP2*, что согласуется с наблюдениями в других когортных исследованиях [9, 14].

Рис. 3. Низкоамплитудная ЭКГ-12 пациента 4м: инверсия зубца Т в отведениях V1-V6.

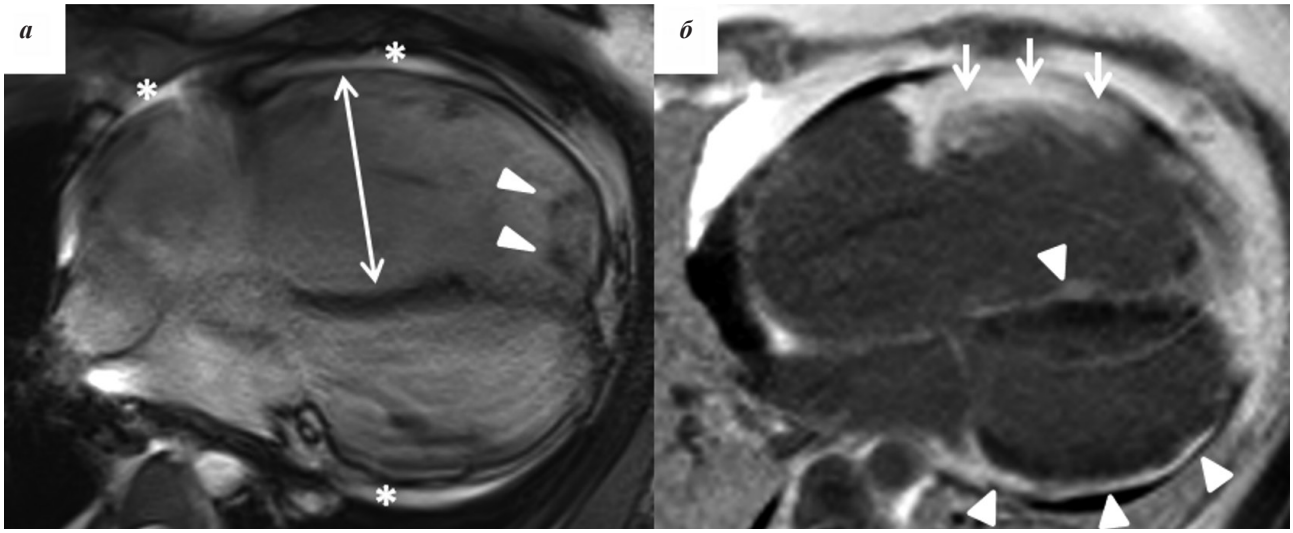

Рис. 4. Магнитно-резонансная томография сердца пациента 4м: изображения сердца в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу. Кино-изображение (а): выраженное расширение полости правого желудочка (тонкая белая стрелка), тромб в полости правого желудочка (белые головки стрелок), выпот в полости перикарда (белые звездочки). Отсроченное контрастное усиление (б): трансмуральный фиброз миокарда боковой стенки правого желудочка (белые стрелки), субэпикардиальный фиброз миокарда боковой стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (белые головки стрелок).

Показано, что носители патогенных нонсенс-мутаций p.Arg413*, p.Gln638* и делеции p.Leu353Glyfs*33, приводящих к преждевременному появлению стоп-кодона в гене *PKP2*, были ассоциированы с более ранним развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий с необходимостью имплантации ИКД. У носителей делеций p.Lys1165Argfs*10 и p.Arg1738* в гене *DSP*, приводящим к преждевременной остановке синтеза белка, преобладала более выраженная дисфункция и дилатация ЛЖ по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2.* У пациентов с вариантами III класса патогенности (VUS) в гене *DSC2* наблюдалось наиболее неблагоприятное клиническое течение заболевания с ранним появлением первой устойчивой ЖТ и большей вероятностью развития ЖТ/ФЖ и увеличением риска развития тяжелой дисфункции ЛЖ и СН, требующей ОТС, чем у носителей мутаций в других генах. Следует отметить, что у одного из пациентов вариант в гене *DSC2* был в гомозиготном состоянии, и, в дополнение к этому, у пациента имелась новая замена, патогенная по предикторам in silico, в гене *DSP*, что могло усугублять фенотипические проявления заболевания.

У наблюдаемых нами пациентов с бивентрикулярным вариантом АКПЖ снижение ФВ ЛЖ <35% и дисфункция правого желудочка были ассоциированы с высоким риском устойчивой ЖТ. С другой стороны, среди пациентов с ФВ ЛЖ >50% у 5 из 9 пациентов была устойчивая ЖТ, требовавшая имплантации ИКД независимо от генотипа. В целом, стратификация риска ВСС среди пациентов с бивентрикулярным вариантом АКПЖ остается неуточненной и требует доработки.

При бивентрикулярной АКПЖ поражены оба желудочка сердца с развитием систолической дисфункции и дилатацией желудочков, что сопровождается развитием сердечной недостаточности прогрессирующего характера, требующей ОТС. В нашем наблюдение носители генотипов *DSP*, *DSC2* были связаны с прогрессированием СН в молодом возрасте.

Наконец, результаты нашего наблюдения показывают, что модифицированные критерии ITF 2010 [2] не позволяют диагностировать бивентрикулярную форму АКПЖ, так как нет разработанных критериев для ЛЖ. В этом случае более диагностически точные Падуанские критерии 2020 г. [4], включающие морфофункциональные изменения обоих желудочков. Следовательно, не рекомендуется полагаться исключительно на критерии ITF 2010 при диагностике бивентрикулярной АКПЖ.

Варианты в генах *LMNA* и $FLNC_{LOF}$ также, как и десмосомные гены, были признаны потенциальной причиной бивентрикулярной формы АКПЖ и ассоциированы с систолической дисфункцией ЛЖ и обширным субэпикардиальным фиброзом миокарда (своеобразный «кольцевидный» паттерн), предрасполагающим к жизнеугрожающим аритмиям и ВСС, а также прогрессирующим нарушением проводимости при мутациях в гене *LMNA* [15, 16].

Представленные результаты подчеркивают важность генетического тестирования не только для пациентов с подозрением на АКПЖ, но также для случаев с бивентрикулярным поражением желудочков сердца, частыми желудочковыми аритмиями и развитием симптомов СН в молодом возрасте.

Таким образом, бивентрикулярная форма АКПЖ представляет собой заболевание с широкой выраженностью клинических проявлений, варьирующееся от практически бессимптомных пациентов до тяжелых случаев с летальным исходом в результате ВСС или развитием сердечной недостаточности, требующей трансплантации сердца или имплантации ИКД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в когорте пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ демонстрируют определенную связь генотипа с клиническим течением и выраженностью заболевания. Показано, что критерии ITF 2010 имеют ограниченную диагностическую ценность для бивентрикулярного варианта АКПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *European Heart Journal*. 2023;44(37): 3503-3626. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194.

2. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *European Heart Journal.* 2010;31(7): 806-814. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025.

3. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *European Heart Journal*. 2020;41(14): 1414-1429. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669.

4. Corrado D, Perazzolo Marra M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International Journal of Cardiology*. 2020;319: 106-114. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005.

5. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000;355(9221): 2119-2124. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5.

6. Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genetics*. 2004;36(11): 1162-1164. https://doi.org/10.1038/ng1461.

7. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in Human Desmoplakin Domain Binding to Plakoglobin Causes a Dominant Form of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2002;71(5): 1200-1206.

8. Awad MM, Dalal D, Cho E, et al. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1): 136-142. https://doi.org/10.1086/504393.

9. Syrris P, Ward D, Evans A, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mu-

tations in the desmosomal gene desmocollin-2. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(5): 978-984. https://doi.org/10.1086/509122.
10. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *European Heart Journal*. 2015;36(14): 847-855. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu509.
11. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 17. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1.
12. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al. Reference ranges ('normal values') for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 87. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00683-3.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5): 405-424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30.
14. Reza N, de Feria A, Chowns JL, et al. Cardiovascular Characteristics of Patients with Genetic Variation in Desmoplakin (DSP). *Cardiogenetics*. 2022;12(1): 24-36. https://doi.org/10.3390/cardiogenetics12010003.
15. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2021;23(8): 1381-1390. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3.
16. Carruth ED, Qureshi M, Alsaid A, et al. Loss-of-Function FLNC Variants Are Associated With Arrhythmogenic Cardiomyopathy Phenotypes When Identified Through Exome Sequencing of a General Clinical Population. *Circulation. Genomic and Precision Medicine*. 2022;15(4): e003645. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003645.

https://doi.org/10.35336/VA-1289 https://elibrary.ru/QIOTVM

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕФРАЛОНА И АМИОДАРОНА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Д.А.Гаглоева[1], Н.Ю.Миронов[1,2], Х.М.Дзаурова[1], М.А.Зельберг[1], Ю.А.Юричева[1], С.Ф.Соколов[1], С.П.Голицын[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а;
[2]ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В.Плеханова», Россия, Москва, Стремянный переулок, д.36.

Цель. Сравнительная оценка эффективности и безопасности медикаментозной кардиоверсии (МКВ) рефралоном и амиодароном при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП).

Материал и методы исследования. Включены 60 больных (32 мужчины и 28 женщин) с пароксизмами ФП/ТП, которым на базе ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России была осуществлена попытка МКВ рефралоном или амиодароном. До выполнения МКВ участники исследования проходили обследование с целью исключения противопоказаний. Восстановление синусового ритма (СР) проводилось в блоке интенсивной терапии. Формирование групп рефралона (30) и амиодарона (30) осуществлялось с помощью метода конвертной рандомизации. Обе группы сопоставимы по основным клинико-инструментальным характеристикам. МКВ рефралоном состояла из четырех последовательных введений препарата в дозах 5-5-10-10 мкг/кг массы тела с интервалами по 15 минут. МКВ амиодароном начинали с введения препарата в дозе 5 мг/кг массы тела в течение 20-60 минут в зависимости от переносимости. При сохранении аритмии через 60 мин от начала МКВ продолжалась инфузия амиодарона со скоростью 100 мг/час до восстановления СР или достижения суммарной дозы 1200 мг/сут. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 24 часов.

Результаты. При МКВ рефралоном СР восстановлен у 96,7% (29 из 30) больных, а при МКВ амиодароном у 53,3% (16 из 30) больных ($p<0,001$). Минимальная доза рефралона 5 мкг/кг была эффективна у 56,7% (17 из 30) больных. Медиана времени восстановления СР в группе рефралона составила 14 [7;23] мин, в группе амиодарона - 150 [82;240] мин ($p<0,001$). Спустя 60 минут от начала МКВ восстановление СР регистрировалось у 26 больных в группе рефралона и только у 4 больных в группе амиодарона ($p<0,001$). По избранным критериям безопасности статистически значимых различий в группах не выявлено.

Выводы. Рефралон продемонстрировал преимущества перед амиодароном не только по частоте восстановления СР, но и в быстроте достижения этого результата. При этом, более чем у половины больных купирование пароксизмов ФП/ТП происходит после введения наименьших доз рефралона, что способствует повышению безопасности кардиоверсии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; трепетание предсердий; рефралон; амиодарон; медикаментозная кардиоверсия; антиаритмические препараты III класса

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: Работа проведена в рамках государственного задания по теме НИР 121031700336-7 «Интегральные подходы использования высокотехнологичных интервенционных методов и современных антиаритмических препаратов в лечении больных с нарушениями ритма и блокадами сердца». Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-30012.

Рукопись получена: 15.11.2023 **Исправленная версия получена:** 27.11.2023 **Принята к публикации:** 30.11.2023

Ответственный за переписку: Гаглоева Диана Артуровна**,** E-mail: gagloeva3005@gmail.com

Д.А.Гаглоева - ORCID 0000-0002-9295-6813, Н.Ю.Миронов - ORCID 0000-0002-6086-6784, Х.М.Дзаурова - ORCID 0000-0003-4291-1040, М.А.Зельберг - ORCID 0000-0002-9295-6813, Ю.А.Юричева - ORCID 0000-0002-5532-6345, С.Ф.Соколов - ORCID 0000-0001-5418-7796, С.П.Голицын - ORCID 0000-0001-9913-9974

Для цитирования: Гаглоева ДА, Миронов НЮ, Дзаурова ХМ, Зельберг МА, Юричева ЮА, Соколов СФ, Голицын СП. Результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности применения рефралона и амиодарона для восстановления синусового ритма у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 63-70. https://doi.org/10.35336/VA-1289.

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY COMPARING EFFICACY AND SAFETY OF REFRALON AND AMIODARONE FOR CARDIOVERSION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER

D.A.Gagloeva[1], N.Yu.Mironov[1,2], Kh.M.Dzaurova[1], M.A.Zelberg[1], Yu.A.Yuricheva[1], S.F.Sokolov[1], S.P.Golitsyn[1]

[1]FSBI «NMRC Of Cardiology» named after academician E.I.Chazov of the MH RF, Russia, Moscow, 15a, 3rd-Cherepkovskaya str.; [2]FSBI of Higher Education «Plekhanov Russian University of Economics» Russia, Moscow, 36 Stremyannoy ln.

Aim. To compare efficacy and safety of refralon and amiodarone for cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter (AF/AFL).

Methods. The study included 60 patients (32 men and 28 women) with symptomatic paroxysmal AF/AFL. All patients underwent a preliminary examination to exclude contraindications to cardioversion. The procedure of pharmacological cardioversion was carried out in the intensive care unit. By the method of envelope randomization, patients were divided into equal groups of refralon and amiodarone, 30 participants each. Both groups did not differ significantly in terms of main clinical characteristics. Cardioversion with refralon consisted of four subsequent iv injections: 5-5-10-10 μg/kg of body weight at intervals of 15 minutes. Patients of the second group were intravenously administered amiodarone at a dose of 5 mg/kg of body weight for 20-60 minutes, depending on the tolerability of the drug. In case of AF/AFL maintaining after 60 minutes from the start of administration, the infusion of amiodarone 100 mg/h continued until restoration of sinus rhythm (SR) or until the maximal total dose of 1200 mg/day was reached. Patients were observed for 24 hours.

Results. SR restored in 96.7% (29 of 30) of patients in the refralon group, of which 56.7% (17 of 30) - after a dose of 5 μg / kg. In the amiodarone group SR restored in 53.3% (16 of 30) patients ($p<0.001$). Median time to arrhythmia conversion in refralon group was 14 [7;23] min, while in amiodarone group it was 150 [82;240] min ($p<0.001$). Within 60 minutes SR was restored in 26 patients in group of refralon and only in 4 patients in group of amiodarone ($p<0.001$). There were no statistically significant differences in the incidence of major adverse cardiac events, bradyarrhythmias, lowering of blood pressure, and QT prolongation between the groups.

Conclusion. In randomized trial Refralon demonstrated higher rate of successful AF/AFL conversion and shorter time to SR restoration than amiodarone. The most of patients restored SR after administration of the lowest dose of refralon, that ensures the safety of cardioversion.

Key words: atrial fibrillation; atrial flutter; refralon; amiodarone; pharmacological cardioversion; class III antiarrhythmic drugs

Conflict of interest: none.

Funding: The work was funded by governmental assignment №121031700336-7. The research was supported with grant №23-75-30012 from the Russian Science Foundation.

Received: 15.11.2023 **Revision received:** 27.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023

Corresponding author: Diana Gagloeva, E-mail: gagloeva3005@gmail.com

D.A.Gagloeva - ORCID 0000-0002-9295-6813, N.Yu.Mironov - ORCID 0000-0002-6086-6784, Kh.M.Dzaurova - ORCID 0000-0003-4291-1040, M.A.Zelberg - ORCID 0000-0002-9295-6813, Yu.A.Yuricheva - ORCID 0000-0002-5532-6345, S.F.Sokolov - ORCID 0000-0001-5418-7796, S.P.Golitsyn - ORCID 0000-0001-9913-9974

For citation: Gagloeva DA, Mironov NYu, Dzaurova KhM, Zelberg MA, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP. Results of a prospective randomized study comparing efficacy and safety of refralon and amiodarone for cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 63-70. https://doi.org/10.35336/VA-1289.

Нарушения ритма сердца являются широко распространенными клиническими состояниями и остаются одной из актуальнейших проблем здравоохранения и современной кардиологии. Среди сердечных аритмий чаще всего встречаются фибрилляция (ФП) и трепетание (ТП) предсердий. Частота выявления ФП/ТП в общей взрослой популяции составляет около 2%. Прогнозируется рост заболеваемости ФП/ТП, обусловленный не только увеличением продолжительности жизни и старением населения, но и увеличением распространенности факторов риска развития ФП. Так, согласно результатам различных популяционных исследований частота выявления ФП/ТП может возрасти к 2050 году в 3 раза [1-3].

По данным литературных источников, частота выявления пароксизмальной формы ФП/ТП составляет от 25% до 62%. Однако, реальные значения распространенности этой формы аритмии существенно выше, поскольку большинство эпидемиологических исследований проводит оценку только симптомной ФП/ТП, не учитывая бессимптомные формы аритмии, выявляемые при длительном мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) [4, 5].

В ведении больных с ФП/ТП существуют две основные стратегии, включающие контроль частоты сердечных сокращений и контроль ритма. Для восстановления синусового ритма (СР) успешно применяют как электрическую, так и медикаментозную кардиоверсии

(МКВ) [1]. Фармакологическая кардиоверсия, в сравнении с электрической, позволяет не только купировать аритмию, но и предотвратить развитие ранних ее рецидивов после успешного восстановления СР. Также преимуществами МКВ являются проведение процедуры без седации и отсутствие возможной электрической травмы сердца.

Выбор антиаритмического препарата для купирования пароксизмов ФП/ТП зависит от ряда факторов, среди которых имеющаяся сердечно-сосудистая и сопутствующая патология, анамнестические сведения о ранее использованных антиаритмических средствах, а также необходимо учитывать прием сопутствующей медикаментозной терапии. Согласно действующим клиническим рекомендациям в Российской Федерации для восстановления синусового ритма используются антиаритмические препараты IC (прокаинамид, пропафенон) и III класса (амиодарон, рефралон).

Среди перечисленных препаратов наиболее широко применяется амиодарон. Эффективность препарата колеблется в диапазоне от 30% до 90%. При этом наиболее высокие показатели восстановления ритма достигаются путем введения больших доз (более 1500 мг/сут). Однако, в реальной клинической практике амиодарон чаще всего применяется в виде болюса (5-7 мг/кг массы тела) и восстановление СР при этом регистрируется в 34-69% случаев. Кроме того, использование амиодарона в клинической практике нередко ограничивается выраженными нежелательными эффектами и широким спектром взаимодействий с другими лекарствами [6, 7].

С 2020 года в Национальные клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых», утвержденные Минздравом России, включен отечественный антиаритмический препарат III класса - рефралон [8]. Результаты проведенных исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность использования препарата. При кардиоверсии рефралоном (от 10 мкг/кг до 30 мкг/кг) восстановление СР было зарегистрировано более чем у 90% больных с персистирующей формой ФП/ТП [9].

Важно отметить, что восстановление СР с использованием рефралона у больных пароксизмальной формой ФП/ТП малоизучено. Среди больных с пароксизмальным течением этих аритмий могут ожидаться более высокие, по сравнению с персистирующей формой, показатели восстановления СР. Также можно ожидать, что купирование аритмии будет происходить с использованием меньших доз препарата, что, вероятно, поспособствует снижению частоты развития нежелательных явлений. Для обоснования более широкого применения отечественного антиаритмического препарата у больных пароксизмальной ФП/ТП важное значение имеет сравнительная оценка применения рефралона и амиодарона для МКВ при пароксизмах ФП и ТП в ходе проспективного рандомизированного исследования.

Целью исследования стало проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности МКВ рефралоном и амиодароном у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ТП.

Таблица 1.

Клинико-инструментальная характеристика участников исследования

Показатель	Все (n=60)	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Возраст, годы	65±11	63±13	67±8	0,151
Пол (муж/жен), лет	32/28	15/15	17/13	0,605
Рост, см	173±10	173±11	173±8	0,979
Вес, кг	88 [78;100]	90 [80;100]	85 [75;100]	0,371
Индекс массы тела, кг/м^2	29 [26;33]	30 [26;35]	28 [26;33]	0,574
Форма аритмии (ФП/ТП), n	54/6	28/2	26/4	0,671
ДП ФП/ТП, часы	36 [23;126]	60 [21;144]	24 [24;72]	0,135
ДП ФП/ТП > 24 ч, n (%)	33 (55%)	19 (63,3%)	14 (46,7%)	0,194
ДП ФП/ТП < 24 ч, n (%)	27 (45%)	11 (36,7 %)	16 (53,3%)	0,194
Гипертоническая болезнь, n (%)	54 (90,0%)	27 (90,0%)	27 (90,0%)	1,000
ИБС, n (%)	11 (18,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)	1,000
СКА в анамнезе, n (%)	8 (13,3%)	4 (13,3%)	4 (14,3%)	1,000
Перенесённый ИМ, n (%)	4 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000
ХСН, n (%)	11 (18,3%)	5 (16,7%)	6 (20,0%)	1,000
I ФК ХСН по NYHA, n (%)	4 (6,7%)	1 (3,3%)	3 (10%)	0,782
II ФК ХСН по NYHA, n (%)	7 (11,7%)	4 (13,3%)	3 (10%)	
ИИ в анамнезе, n (%)	4 (6,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)	0,612
Сахарный диабет, n (%)	8 (13,3%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	0,052
ХОБЛ, n (%)	7 (11,7%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)	1,000
СОАС, n (%)	6 (10%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0,671
Сумма баллов CHA_2DS_2Vasc, n	3 [2;3]	3 [2;4]	2 [1;3]	0,121
Объем ЛП, мл	77±21	79±18	75±24	0,484
Передне-задний размер ЛП, см	4±0	4±0	4±1	0,871
Фракция выброса ЛЖ, %	60 [56;60]	60 [60;60]	60 [55;60]	0,114

Примечание: здесь и далее данные представлены как n - абсолютное количество наблюдений, Me - медиана, [25;75] - 25-й и 75-й перцентиль, M±SD - средние величины и стандартные отклонения; ФП - фибрилляция предсердий; ТП - трепетание предсердий; ДП - длительность пароксизма; ИБС - ишемическая болезнь сердца; СКА - стентирование коронарных артерий; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; ИИ - ишемический инсульт; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СОАС - синдром обструктивного апноэ сна; ЛП - левое предсердие; ЛЖ - левый желудочек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 60 пациентов (32 мужчины и 28 женщин) с пароксизмами ФП/ТП, у которых имелись показания к восстановлению синусового ритма, и которым на базе ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И.Чазова» Минздрава России была предпринята попытка МКВ рефралоном или амиодароном. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Как видно, средний возраст, включенных в исследование больных, составил 65±11 лет. У 54 больных аритмия была представлена ФП (90,0%), у 6 пациентов - ТП (10,0%). Длительность купируемого эпизода аритмии составила 36 [23;126] часов. В исследование включались пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями такими, как гипертоническая болезнь (90,0%), ишемическая болезнь сердца (18,3%), хроническая сердечная недостаточность (18,3%) (табл. 1). На моменты включения в исследование больные не получали медикаментозной антиаритмической терапии. Тактика проводимой антикоагулянтной терапии определялась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [7]. Структура исследования и этапы его выполнения представлены на рис. 1.

Для выявления критериев исключения всем больным проводили предварительное обследование в объеме: регистрация ЭКГ, биохимическое исследование крови, эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография (в случае длительности пароксизма более 48 часов). В исследование не включались пациенты с пароксизмами, требующими немедленного восстановления СР, брадисистолической формой аритмии, интервалом QT>440 мс, электролитными нарушениями и противопоказаниями к кардиоверсии. В случае отсутствия критериев исключения участники исследования способом конвертной рандомизации были распределены в группы рефралона (n=30) и амиодарона (n=30). Достоверных различий по представленным характеристикам (табл. 1) среди сформированных групп не выявлено.

МКВ проводилась в условиях блока интенсивной терапии (рис. 1). Кардиоверсия рефралоном проводилась по четырехэтапной схеме введения препарата, в соответствии с которой выполняли два введения в дозе 5 мкг/кг и два введения в дозе 10 мкг/кг. Интервал между введениями составлял 15 минут. Максимальная суммарная доза препарата - 30 мкг/кг. МКВ амиодароном осуществлялась в два этапа. На первом этапе в течение 20-60 минут (по переносимости) препарат вводился в дозе 5 мг/кг. В случае сохранения аритмии через 60 минут проводили второй этап - продлённую инфузию амиодарона 100 мг/час до восстановления СР или суммарной дозы 1200 мг.

Введение препаратов останавливали в случае возникновения проаритмических эффектов, брадикардии <50 уд/мин, увеличения длительности интервала QT>500 мс, и при любых изменениях, безотлагательно требующих дополнительных медицинских манипуляций. Наблюдение за пациентами после МКВ, а также оценка критериев эффективности (см. табл. 2) и безопасности (см. табл. 3), осуществлялась в течение 24

Рис. 1. Дизайн исследования, где ФП - фибрилляция предсердий, ТП - трепетание предсердий, СР - синусовый ритм, БИТ - блок интенсивной терапии.

Таблица 2.

Показатели эффективности медикаментозной кардиоверсии

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
ВСР в течение 24 часов, n (%)	29 (96,7%)	16 (53,3%)	< 0,001*
ВСР в течение 60 минут, n (%)	26 (86,7%)	4 (13,3%)	< 0,001*
Время до ВСР, мин	14 [7;23]	150 [82;240]	< 0,001**
Устойчивые рецидивы аритмии#, n	3/29	0/16	0,237

Примечание: ВСР - восстановление синусового ритма ритм; * - использован точный критерий Фишера; ** - использован U-критерий Манна-Уитни; # - на число ВСР.

часов. Подробное описание материалов и методов исследования (критерии включения, невключения и исключения, протоколы кардиоверсий) представлено на сайте www.ClinicalTrials.gov (идентификатор исследования NCT05445297).

Исследование выполнено в соответствии с государственным стандартом «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» и было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» МЗ РФ. Подробная характеристика критериев эффективности и безопасности, использованные методы статистического анализа и обработки данных, а также предварительные результаты исследования были опубликованы ранее [10].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности

При МКВ рефралоном в течение 24 ч восстановление СР было зарегистрировано у 96,7% (29 из 30) пациентов, а при МКВ амиодароном - у 53,3% (16 из 30) пациентов; p<0,00 1 (табл. 2). Введение рефралона в дозе 5 мкг/кг купировало аритмию у 17 из 30 (56,7%) больных. После повторного введения препарата (суммарная доза 10 мкг/кг) СР регистрировался у 24 больных (80%). Купирование аритмии после введения рефралона в суммарной дозе 20 мкг/кг отмечено у 26 больных (86,7%). Введение максимальной дозы препарата 30 мкг/кг позволило восстановить СР у 29 из 30 пациентов. Таким образом, накопленная эффективность рефралона составила 96,7% (рис. 2). Необходимо отметить, что в течение 60 минут от начала введения рефралона удалось восстановить СР 86,7% пациентам (26 из 30) (рис. 3).

В группе МКВ амиодароном в течение 60 минут от начала введения препарата в дозе 5 мг/кг восстановление СР зарегистрировано у 4 из 30 больных (13,3%) (рис. 2-3). На следующем этапе продлённой инфузии амиодарона купирование аритмии произошло у 12 больных, благодаря чему кумулятивная эффективность амиодарона достигла 53,3% (16 из 30 пациентов; рис. 2; табл. 2). Скорость восстановления СР при использовании рефралона значительно превосходит скорость купирования аритмии при введении амиодарона. Различия по времени достижения антиаритмического эффекта более чем десятикратны. Так, при МКВ рефралоном медиана времени до момента купирования была 14 [7;23] мин, а при МКВ амиодароном - 150 [82;240] мин (p<0,001; табл. 2). Рецидивы ФП были зарегистрированы у 3 из 29 (10,3%) восстановивших СР пациентов в группе рефралона. В группе амиодарона рецидивы не отмечались (p=0,237; табл. 2).

Оценка безопасности

Острые сердечно-сосудистые осложнения, летальные исходы в ходе исследования не отмечались. Пароксизмальные желудочковые нарушения ритма в ходе исследования не зарегистрированы (табл. 3). Увеличение продолжительности интервала QT более 500 мс зарегистрировано с равной вероятностью в 6,7% (у двух больных; p=1,00; см. табл. 3) в каждой из исследуемых групп. При использовании рефралона максимальные значения интервала QT (510 мс и 520 мс) регистрировались после введения препарата в дозах 20 мкг/кг (сразу после восстановления СР) и 30 мкг/кг (на фоне сохранения ФП, которая в дальнейшем купировалась через 3 часа), соответственно.

В группе амиодарона значимое нарастание длительности интервала QT отмечалось у двух пациентов при продлённой инфузии препарата. У первого пациента максимальное значение интервала QT (520 мс) регистрировалось сразу после купирования аритмии. У второй пациентки максимальное значение QT достигло 570 мс на фоне сохранения ФП после введения максимальной суточной дозы амиодарона (1200 мг). Продолжительность интервала QT в обоих случаях нормализовалась к концу 24 часов наблюдения.

При анализе влияния рефралона и амиодарона на динамику интервалов QT и

Таблица 3.

Показатели безопасности медикаментозной кардиоверсии

Критерий	Рефралон (n=30)	Амиодарон (n=30)	p
Пароксизмальные желудочковые аритмии, n	-	-	-
Длительность интервала QT > 500 мс, n (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000
Брадикардия с ЧСС <50 уд/мин, n (%)	-	1 (3,3%)	1,000
Артериальная гипотензия, n (%)	-	2 (6,7%)	0,492

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений; p - Точный критерий Фишера.

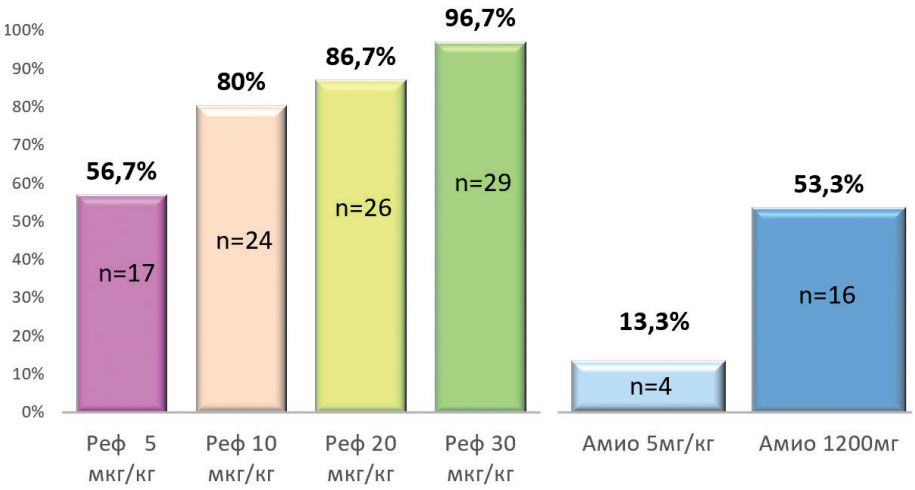

Рис. 2. Накопленная эффективность рефралона (реф) и амиодарона (амио).

QTc в течение суток после кардиоверсии, по данным ХМ-ЭКГ, выявлены различные закономерности в двух группах лечения. При введении рефралона удлинение QT/QTc относительно исходных значений происходит преимущественно в первые часы от начала МКВ и имеет тенденцию к постепенному снижению в течение 24 часов. В случае введения амиодарона картина иная: длительности интервалов QT/QTc относительно исходных точек нарастают более медленно и достигают максимальных значений к середине 24-часового промежутка (рис. 4).

У 1 пациента (3,3%) после завершения первого этапа инфузии амиодарона (суммарная доза 400 мг) на фоне сохраняющейся ФП развилась брадисистолия, из-за чего введение препарата было прекращено. Брадисистолия не сопровождалась клиническими проявлениями и разрешилась самостоятельно. В группе рефралона брадиаритмии зарегистрированы не были (p=1,000; табл. 3).

Артериальная гипотензия с минимальным значениями АД 90/60 мм рт.ст. и 86/62 мм рт.ст. отмечена у 2 пациентов (6,7%) после завершения первого этапа инфузии амиодарона (введено 450 мг и 500 мг). Дальнейшее введение препарата было прекращено. Восстановления СР в течение 24 часов у этих больных не произошло. В группе рефралона снижение АД не регистрировалось (p=0,492; см. табл. 3).

Полученные результаты продемонстрировали значительное превосходство эффективности кардиоверсии отечественным антиаритмическим препаратом перед амиодароном. Более половины пациентов (56,7%) восстановило СР после введения минимальной дозы рефралона 5 мкг/кг. Таким образом, эффективность наименьшей исследованной нами дозы, достигнутая в течение 15 минут, оказалась сопоставимой с максимальной эффективностью амиодарона, накопленной в течение 24 часов (53,3%; p=0,795) (рис. 2). Суммарная эффективность рефралона в дозе до 30 мкг/кг, накопленная в течение 24 часов, составила 96,7% (29 из 30) и достоверно превзошла эффективность амиодарона в максимальной суточной дозе до 1200 мг (ОШ = 0,039; 95%; ДИ: 0,005 - 0,328; p<0,001). Немаловажным является превосходство рефралона над амиодароном и в скорости купирования аритмии. Так, СР был успешно восстановлен в течение 60 мин от начала введения рефралона более чем у 80% больных (рис. 2-3).

Известно, что во многих случаях пароксизмы ФП и ТП купируются самостоятельно. Вместе с тем спонтанное купирование наиболее вероятно в течение первых 24 ч от момента возникновения пароксизма [11]. Среди включенных в исследование больных медиана длительности текущего пароксизма составляла 36 [21;138] часов и достоверно не различалась в группах сравнения. Количество больных, имевших длительность пароксизма менее 24 ч и более 24 ч в анализируемых группах также было сопоставимо (см. табл. 1). Таким образом, хотя спонтанное восстановление СР у ряда включенных больных и возможно, мы считаем влияние данного фактора на показатели эффективности несущественным.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования демонстрируют, что при более высокой эффективности, рефралон не уступает амиодарону по использованным критериям безопасности. В ходе исследования жизнеугрожающие осложнения не зарегистрированы ни у одного больного. В связи с воздействием на кальциевые каналы и бета-адреноблокирующей активностью амиодарона развитие брадисистолии при фармакологической кардиоверсии является нередким. Частота возникновения брадикардии на фоне введения препарата достигает 20% [12]. В ходе нашего исследования также прослеживалась ритмурежающая способность препарата, а

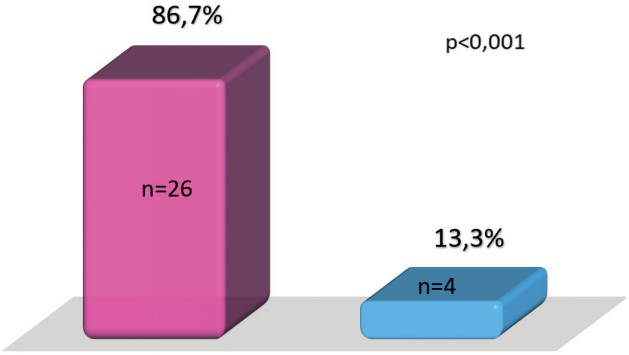

Рис. 3. Сравнительная эффективность восстановления СР рефралоном и амиодароном в течение 60 минут.

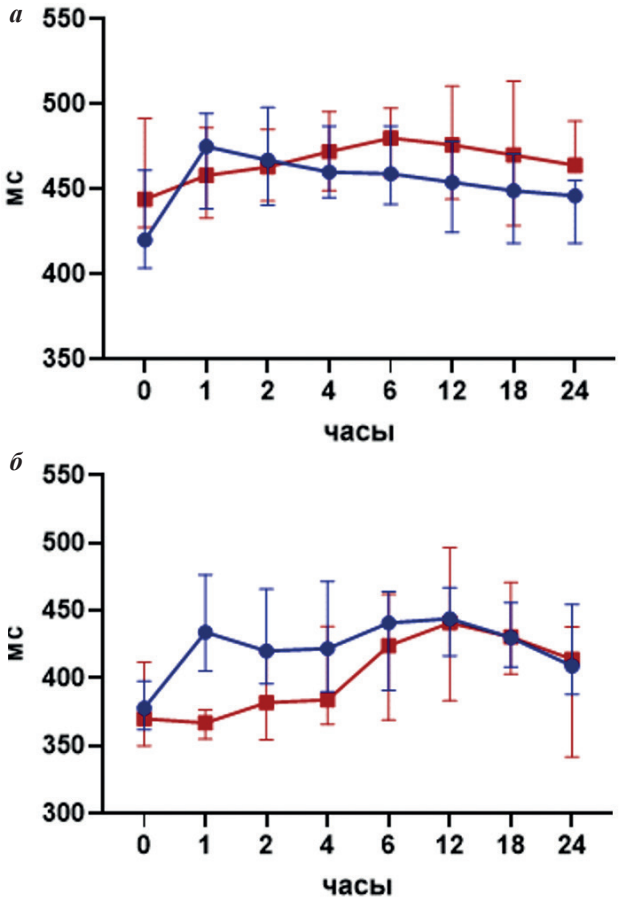

Рис. 4. Динамика интервала QTc (а) и QT (б), где синяя линия - рефралон, красная линия - амиодарон.

развитие клинически значимой брадисистолии (<50 уд/мин) было зарегистрировано у одного пациента (3,3%). По данным предшествующих исследований, брадиаритмии являются наиболее частым нежелательным эффектом и при использовании рефралона, но все случаи брадиаритмий отмечались после купирования ФП и были представлены постконверсионными паузами и/или периодами синусовой брадикардии, ни одного эпизода чрезмерного снижения ЧСС на фоне сохранения ФП, потребовавшего прекращения введения препарата, на сегодняшний день не описано [13].

Помимо снижения частоты желудочковых сокращений при использовании амиодарона частым осложнением является артериальная гипотензия, обусловленная отрицательным инотропным и вазодилатирующим эффектами. Частота встречаемости артериальной гипотензии при внутривенном введении амиодарона достигает 30% случаев [14]. В нашем исследовании у 2 (6,7%) пациентов было отмечено снижение артериального давления на 1 этапе (быстрой) инфузии препарата. Отсутствие влияния на артериальное давление при медикаментозной кардиоверсии, несомненно, является важнейшим преимуществом рефралона. Внимания заслуживает тот факт, что отмеченные нежелательные эффекты определили необходимость прекращения инфузии препарата и, тем самым, обусловили меньшую эффективность амиодарона.

Учитывая принадлежность рефралона и амиодарона к III классу антиаритмических средств, удлинение интервала QT было ожидаемым нежелательным явлением. Так, чрезмерное удлинение интервала QT >500 мс в группах сравнения отмечалось с одинаковой вероятностью 6,7%. В группе рефралона удлинение QT>500 мс отмечалось после введения препарата в дозах 20 мкг/кг и 30 мкг/кг. Как известно, чрезмерное удлинение интервала QT приводит к увеличению риска возникновения опасной желудочковой тахикардии типа TdP. Согласно литературным данным, при внутривенном введении амиодарона развитие желудочковых аритмий встречается редко, в пределах 1% случаев, однако даже после однократной инфузии препарат способен значительно удлинять интервал QT [14, 15]. При использовании рефралона также происходит удлинение данного интервала, при этом частота возникновения серьезных желудочковых побочных явлений составляет 1,7% [13].

Исходя из этого, для выявления повышенного риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий в определенное время был проведен анализ влияния рефралона и амиодарона на динамику интервалов QT и QTc в течение суток после кардиоверсии. Существенное значение имеет и то, что удлинение интервала QT происходит в первые часы после введения рефралона, поскольку это указывает на наибольшую вероятность проявления нежелательных явлений в самом начале процедуры МКВ и снижении риска их развития к концу 24 часов наблюдения.

Различия в динамике интервалов QT/QTc также указывают и на потенциально меньшую вероятность неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными препаратами при назначении поддерживающей антиаритмической терапии для длительного удержания восстановленного СР после введения рефралона по сравнению с амиодароном, однако подтверждение данного предположения требует проведения соответствующего клинического исследования.

Необходимо подчеркнуть, что при использовании рефралона в минимальной дозе 5 мкг/кг ни у одного пациента не были зарегистрированы нежелательные явления, избранные в качестве критериев безопасности, при этом эффективность данной дозы составила 56,7%. Высокая эффективность при достаточной безопасности наименьшей дозы дает возможность изучения использования препарата на догоспитальном этапе лечения, однако для подтверждения данного предположения необходимо провести отдельное клиническое исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о превосходстве рефралона над амиодароном не только в отношении частоты восстановления СР, но и в отношении времени купирования пароксизмов ФП/ТП.
2. Безопасность проведения МКВ при использовании рефралона не уступает кардиоверсии амиодароном, что дает основание для расширения применения отечественного антиаритмического препарата при пароксизмах ФП и ТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021; 42(5): 373-498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2020;17(2): 74-84. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.
3. Lip GY, Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2001;94(12): 665-678. https://doi.org/10.1093/qjmed/94.12.665.
4. Turakhia MP, Guo JD, Keshishian A, et al. Contemporary prevalence estimates of undiagnosed and diagnosed atrial fibrillation in the United States. *Clinical Cardiology*. 2023;46(5): 484-493. https://doi.org/10.1002/clc.23983.
5. Tuseth V, Jaatun HJ, Dickstein K. Amiodarone infusion in the treatment of acute atrial fibrillation or flutter: high versus low dose treatment. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(7): 964-965. https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049171.
6. Cybulski J, Kułakowski P, Budaj A, et al. Intravenous amiodarone for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2003;26(7): 329-335. https://doi.org/10.1002/clc.4950260707.
7. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др.

Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (7): 190-260. [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 190-260. (In Russ.)] https://doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.

8. Миронов НЮ, Юричева ЮА, Влодзяновский ВВ, и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2): 193-199. [Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and effectiveness of pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: results of multicenter trial. part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2): 193-199. (In Russ.)] https://doi:10.20996/1819-6446-2021-03-05.

9. Гаглоева ДА, Дзаурова ХМ, Зельберг МА, и др. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4): 3527. [Gagloeva DA, Dzaurova HM, Zelberg MA, et al. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3527 (In Russ.)] https://doi:10.15829/1728-8800-2023-3527.

10. Pluymaekers N a. HA, Dudink E a. MP, Weijs B, et al. Clinical determinants of early spontaneous conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Netherlands Heart Journal*. 2021;29(5): 255-261. https://doi.org/10.1007/s12471-020-01528-5.

11. Леонова МВ. Лекарственно-индуцированные аритмии. Медицинский Совет. 2021;(21): 26-40. [Leonova MV. Drug-induced arrhythmias. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21): 26-40. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.

12. Миронов НЮ, Юричева ЮА, Влодзяновский ВВ, и др. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(5): 668-673. [Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5): 668-673 (In Russ.)] https://doi.org/:10.20996/1819-6446-2021-10-06.

13. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, et al. Intravenous amiodarone. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(6): 1190-1198. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00069-7.

14. Friedman A, Miles J, Liebelt J, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus*. 13(1): e12895. https://doi.org/10.7759/cureus.12895.

https://doi.org/10.35336/VA-1294 https://elibrary.ru/TCDEEA

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ И ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА КАК ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АРИТМОГЕНЕЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.А.Афанасьев[1], В.А.Корепанов[1], Н.П.Бабушкина[2], Т.Ю.Реброва[1], Э.Ф.Муслимова[1], М.В.Голубенко[2], А.А.Гарганеева[1], Т.А.Атабеков[1]

[1]НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Россия Томск, ул. Киевская, д. 111А; [2]НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, Россия, Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10.

Цель. Исследовать функциональную состоятельность митохондрий и полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК) у пациентов с ишемической болезнью (ИБС), имеющих жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (НРС).

Материал и методы исследования. Исследовали венозную кровь 45 пациентов с неосложненной ИБС и 120 пациентов, имеющих ИБС с НРС. Определяли скорости потребления кислорода митохондрий лейкоцитов в состояниях V3 и V4 в пируват-малатном и сукцинатном буферах, а также присутствии пальмитиновой кислоты (ПК). У пациентов с осложнённой ИБС определяли гаплогруппу мтДНК и замены в генах, кодирующих белки комплексов дыхательной цепи и рРНК митохондрий. Статистический анализ результатов проводили, используя тест Манна-Уитни, критерий Вилкоксона и критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Результаты. Скорость потребления кислорода интактных митохондрии при неосложненной ИБС и ИБС с НРС достоверно не различались ни в пируват-малатном, ни в сукцинатном буферах. При неосложненной ИБС, добавление ПК увеличивает скорость потребления кислорода митохондриями и в сукцинатном, и пируват-малатном буфере. Большинство (41%) пациентов, имеющих ИБС с НРС, являлись носителями гаплогруппы «Н» и по этому показателю рассматриваемая выборка не отличалась от пациентов с неосложнённой ИБС. Однако мтДНК пациентов с осложнённой ИБС характеризовались более частым сочетанным носительством двух и более миссенс-замен в генах дыхательной цепи и рРНК.

Выводы. Митохондрии пациентов с ишемической болезнью и жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца имеют сниженный функциональный резерв. Распределение частот основных гаплогрупп мтДНК пациентов, имеющих ишемическую болезнь с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, соответствует популяционному. Для мтДНК таких пациентов характерна высокая частота носительства сочетанных полиморфизмов в генах белков электрон-транспортной цепи и рРНК.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; нарушение ритма сердца; митохондрии; митохондриальная ДНК; полиморфизмы; гаплогруппа

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: отсутствует.
Рукопись получена: 04.04.2023 **Исправленная версия получена:** 19.10.2023 **Принята к публикации:** 04.12.2023
Ответственный за переписку: Корепанов Вячеслав Андреевич, E-mail: vakorep41811@gmail.com

С.А.Афанасьев - ORCID ID 0000-0001-6066-3998, В.А.Корепанов - ORCID ID 0000-0002-2818-1419, Н.П.Бабушкина - ORCID ID 0000-0001-6133-8986, Т.Ю.Реброва - ORCID ID 0000-0003-3667-9599, Э.Ф.Муслимова - ORCID ID 0000-0001-7361-2161, М.В.Голубенко - ORCID ID 0000-0002-7692-9954, А.А.Гарганеева - ORCID ID 0000-0002-9488-6900, Т.А.Атабеков - ORCID ID 0000-0003-2645-4142

Для цитирования: Афанасьев СА, Корепанов ВА, Бабушкина НП, Реброва ТЮ, Муслимова ЭФ, Голубенко МВ, Гарганеева АА, Атабеков ТА. Функциональная состоятельность митохондрий и полиморфизм митохондриального генома как факторы, влияющие на аритмогенез при хронической ишемической болезни сердца. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 71-76. https://doi.org/10.35336/VA-1294.

FUNCTIONAL ABILITY OF MITOCHONDRIA AND MITOCHONDRIAL GENOME POLYMORPHISM AS FACTORS AFFECTING ARRHYTHMOGENESIS IN CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

S.A.Afanasiev[1], V.A.Korepanov[1], N.P.Babushkina[2], T.Yu.Rebrova[1], E.F.Muslimova[1], M.V.Golubenko[2], A.A.Garganeeva[1], T.A.Atabekov[1]

[1]Cardiology RI of the Tomsk NRMC of the RAS, Russia, Tomsk, 111A Kievskaya str.; [2]RI of Medical Genetics of the Tomsk NRMC of the RAS, Russia, Tomsk, 10 Ushayka river Qy.

Aim. To investigate functional state of mitochondria and mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism in coronary artery disease (CAD) patients with life-threatening cardiac rhythm disorders (CRD).

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

Methods. We investigated venous blood samples of 45 patients with uncomplicated CAD and 120 CAD patients with CRD. Oxygen consumption rate of mitochondrias of leukocytes in V3 and V4 states were determined in pyruvate-malate and succinate buffers, as well as in the presence of palmitic acid (PA). In patients with complicated CAD, mtDNA haplogroup and substitutions in gene encoding proteins of the respiratory chain complexes and mitochondrial rRNA were determined. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney, Wilcoxon tests and Chi-square test with Yates' correction.

Results. In CAD and CAD with CRD, oxygen consumption rate of intact mitochondria did not different in either pyruvate-malate or succinate buffers. In uncomplicated CAD, PA supplementation increases oxygen consumption rate by mitochondria in both succinate and pyruvate-malate buffers. The majority of patients (41%) with CAD and CRD were carriers of the haplogroup «H» and, in this indicator, the sample did not differ from patients with uncomplicated CAD. However, mtDNA of patients with complicated CAD was characterized by a more frequent combined carriage of two and more missense substitutions in genes of respiratory chain and rRNA.

Conclusion. Mitochondria of patients with coronary artery disease and life-threatening cardiac rhythm disorders have reduced functional reserve. The distribution of frequencies of main mtDNA haplogroups of patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders corresponds to the population. The mtDNA of such patients is characterized by a high frequency of carriage of combined polymorphisms in gene of electron transport chain proteins and rRNA.

Key words: coronary artery disease; cardiac arrhythmia; mitochondria; mitochondrial DNA; polymorphisms; haplogroup

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 04.04.2023 **Revision received:** 19.10.2023 **Accepted:** 04.12.2023
Corresponding author: Viacheslav A. Korepanov, E-mail: vakorep41811@gmail.com

S.A.Afanasiev - ORCID ID 0000-0001-6066-3998, V.A.Korepanov - ORCID ID 0000-0002-2818-1419, N.P.Babushkina - ORCID ID 0000-0001-6133-8986, T.Yu.Rebrova - ORCID ID 0000-0003-3667-9599, E.F.Muslimova - ORCID ID 0000-0001-7361-2161, M.V.Golubenko - ORCID ID 0000-0002-7692-9954, A.A.Garganeeva - ORCID ID 0000-0002-9488-6900, T.A.Atabekov - ORCID ID 0000-0003-2645-4142

For citation: Afanasiev SA, Korepanov VA, Babushkina NP, Rebrova TYu, Muslimova EF, Golubenko MV, Garganeeva AA, Atabekov TA. Functional ability of mitochondria and mitochondrial genome polymorphism as factors affecting arrhythmogenesis in chronic coronary artery disease. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 71-76. https://doi.org/10.35336/VA-1294.

Нарушения ритма сердца (НРС) представляют собой одно из грозных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Именно они часто становятся причинами внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. Цикличность процесса электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах обеспечивается благодаря энергии аденозинтрифосфата, синтез которого осуществляется электрон-транспортной цепью митохондрий. Кодирование части белков электрон-транспортной цепи (13 субъединиц, входящих в четыре ферментных комплекса) определяется митохондриальной ДНК (мтДНК). Кроме того, мтДНК кодирует 2 гена рРНК и 22 гена тРНК, необходимых для осуществления трансляции в митохондриях [3]. В популяциях человека мтДНК характеризуется выраженным полиморфизмом. Наследуемые сочетания вариантов мтДНК объединены в отдельные гаплогруппы. Носительство таких генетических вариантов может определять функциональные возможности дыхательной цепи митохондрий. Это обстоятельство отражается на энергетике клеток и целых органов, внося негативный вклад в развитие патологии сердечно-сосудистой системы [4].

Цель данного исследования - изучить функциональную состоятельность митохондрий и полиморфизм мтДНК у пациентов с ишемической болезнью сердца, имеющих нарушения ритма сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 45 пациентов с диагнозом ИБС без НРС и перенесенного инфаркта миокарда и 120 пациентов, имеющих ИБС с НРС в форме желудочковой тахиаритмии (фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия (ЖТ)) и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД). Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст старше 40 лет, наличие документированной ИБС, функциональный класс сердечной недостаточности I-III по NYHA, подписанное информированное согласие; для пациентов с ИБС и НРС дополнительно - наличие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Имплантацию ИКД осуществляли в целях первичной или вторичной профилактики ВСС. Пациенты, которым имплантацию ИКД осуществляли в целях первичной профилактики ВСС, входили в группу высокого риска развития ВСС. Пациенты, которым ИКД имплантировали в целях вторичной профилактики ВСС имели в анамнезе эпизоды устойчивой ЖТ и/или фибрилляции желудочков, наличие симптоматики развития нарушений ритма сердца (синкопе, зарегистрированные на ЭКГ желудочковые

тахиаритмии), перенесенную ВСС. Согласно клиническим рекомендациям устойчивость ЖТ оценивали по ее продолжительности: устойчивыми считались ЖТ при их продолжительности 30 и более секунд; неустойчивыми - при продолжительности ЖТ менее 30 сек. Критериями исключения стали: перенесенный инфаркт миокарда (для пациентов с ИБС без НРС), каналопатии (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада и пр.), наличие онкологических заболеваний, беременность, наличие неврологических расстройств или психоэмоциональных состояний, которые потенциально могли помешать проведению исследования. Также в исследование не включались пациенты, которые являлись кандидатами на трансплантацию сердца, либо отказавшиеся от участия в исследовании на любом из этапов. Нарушения ритма сердца (ЖТ, фибрилляция желудочков) у пациентов верифицировали по данным записи ЭКГ, 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ и по данным записи эндограмм ИКД. Все пациенты, включенные в исследование, имели стабильную ИБС без показаний к реваскуляризации миокарда. Перед имплантацией ИКД всем пациентам с ИБС и НРС проводилась коронароангиография с целью исключения показаний к реваскуляризации. Имплантация ИКД проводилась на ранее, чем через 3 месяца после перенесенного инфаркта миокарда, и не ранее, чем через 6 месяцев после стентирования или шунтирования. Краткая клинико-анамнестическая картина пациентов обеих групп приведена в табл. 1. Для 81 пациента с осложнённым течением ИБС было проведено генотипирование мтДНК. Пациенты наблюдались в профильных отделениях НИИ Кардиологии Томского НИМЦ. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (протокол №219 от 26.10.2021).

Забор венозной крови у пациентов с ИБС без НРС производили на контрольном визите, у пациентов с ИБС и НРС - либо перед операцией имплантации ИКД, либо на контрольном визите пациента для плановой проверки параметров ИКД. Кровь забиралась в вакутейнеры с антикоагулянтом ЭДТА. Лейкоциты периферической крови выделяли на градиенте плотности Histopaque-1077 (США). Кольцо выделенных клеток отмывали в фосфатно-солевом буфере (pH=7.4) (Sigma, США). Клеточный осадок переносили в сахарозную среду (0,25 М) с ЭДТА и проводили лизис мягким пипетированием. Митохондрии лейкоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте сахарозы (0,25 М) [5]. Содержание митохондрий в исследуемых образцах контролировали по концентрации общего белка, оцениваемого методом Лоури. Для инкубации изолированных митохондрий использовали среду следующего состава (в мМ): сахароза - 250,0; KCI - 10,0; KH_2PO_4 - 5,0; $MgCI_2$ - 1,25; HEPES - 5,0; пируват - 6; малат - 8, или сукцинат - 5; pH = 7,35-7,40. В качестве дополнительного метаболического субстрата использовали пальмитиновую кислоту, добавляемую в инкубационную среду в концентрации - 20 мкМ/л [6]. После оксигенации инкубационной среды в неё добавляли суспензию митохондрий (0,5-1 мг белка). Содержание кислорода оценивали полярографическим методом, используя электрод Кларка, в термостатируемой камере объемом 1 мл при температуре 25 °С и постоянном перемешивании. Скорость поглощения кислорода рассчитывали в нМ O_2/мин/мг белка. Расчет коэффициента дыхательного контроля (ДК) производили по формуле V3/V4, где V3 - скорость поглощения кислорода в присутствии субстрата окисления (сукцинат или смесь пирувата и малата) и субстрата фосфорилирования (200 мкМ АДФ), а V4 - по исчерпании АДФ [7].

Выделение геномной ДНК производили из мононуклеарных клеток периферической крови фенол-хлороформным методом [8]. Измерение концентрации полученной ДНК осуществляли на спектрофотометре «Nanodrop-2000C» (Thermo Fisher Scientific, США). Для установления

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ИБС без НРС (n=45)	Пациенты с ИБС с НРС (n=120)	p
Возраст, лет	67,0 (63,0; 70,8)	64,0 (59,0; 72,0)	0,13
Пол, мужской, % (n)	21 (46,7)	92 (76,7)	<0,001
Инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	72 (60,0)	
I ФК СН (NYHA), n (%)	19 (42,2)	16 (13,3)	<0,001
II ФК СН (NYHA), n (%)	19 (42,2)	65 (54,2)	0,17
III ФК СН (NYHA), n (%)	7 (15,6)	39 (32,5)	0,03
Неустойчивые ЖТ, n (%)	0 (0)	93 (77,5)	
Устойчивые ЖТ, n (%)	0 (0)	17 (14,2)	
ФЖ, n (%)	0 (0)	10 (8,3)	
АГ, n (%)	44 (97,8)	112 (93,3)	0,25
Ожирение, n (%)	25 (59,5)	48 (40,0)	0,07
ИМТ, кг/м^2	31,2 (27,0; 34,5)	28,4 (25,6; 32,5)	0,05
иАПФ, БРА, n (%)	34 (75,6)	70 (58,3)	0,04
БАБ, n (%)	26 (57,8)	102 (85,0)	0,02
Антикоагулянты, n (%)	10 (22,2)	50 (41,7)	0,07
Антиагреганты, n (%)	30 (66,6)	75 (62,5)	0,26
Статины, n (%)	39 (86,7)	91 (75,8)	0,16

Примечания: ИБС - ишемическая болезнь сердца; НРС - нарушения ритма сердца; ФК СН (NYHA) - функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ЖТ - желудочковые тахикардии; ФЖ - фибрилляция желудочков; АГ - артериальная гипертензия; ИМТ - индекс массы тела; иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА - блокаторы рецептора ангитензина II; БАБ - бета-адреноблокаторы.

принадлежности изучаемых образцов к конкретной гаплогруппе мтДНК проводили секвенирование первого гипервариабельного сегмента (ГВС1) D-петли мтДНК и генотипирование отдельных полиморфных сайтов рестрикции, по ранее описанному протоколу [9]. Для каждого пациента определяли гаплотип в виде перечня замен по сравнению с референсной последовательностью мтДНК человека [10]. На основании этой информации мтДНК пациентов распределяли по гаплогруппам и подтверждали принадлежность к этим гаплогруппам с помощью рестрикции. Для классификации и для поиска миссенс-замен в отдельных гаплогруппах использовали базу данных и родословное древо мтДНК человека mtDNA tree Build 17 [11].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 13.0. Проверку на подчинение распределения количественных переменных нормальному закону выполняли при помощи теста Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых групп данных применяли непараметрический тест Манна-Уитни, для зависимых переменных - критерий Вилкоксона. Значения представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (Q1; Q3). Качественные данные представлены в виде частот и процентных долей, сравнения проводили с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Критический уровень значимости p принят за $p<0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование скорости поглощения кислорода митохондриями пациентов с ИБС, неосложненной НРС, и ИБС с НРС выявило следующее: интактные изолированные митохондрии пациентов этих групп, в пируват-малатном буфере в состоянии V3 имели схожие (p=0,44) скорости потребления кислорода 127,7 (85,3; 196,4) и 119,1 (82,6; 174,0) нМ O_2/мин/мг белка, соответственно. В состоянии V4 скорости потребления кислорода тоже практически не отличались (p=0,29), составляя 46,6 (38,5; 56,3) и 43,7 (27,5; 66,7) нМ O_2/мин/мг белка, соответственно. При использовании сукцинатного буфера, в состоянии V3 скорости потребления кислорода для групп ИБС и ИБС с НРС составляли, соответственно, 125,5 (64,4; 172,3) и 112,0 (65,0; 165,0) нМ O_2/мин/мг белка (p=0,50), а в состоянии V4 - 44,2 (27,5; 71,9) и 40,2 (21,1; 68,7) нМ O_2/мин/мг белка, соответственно (p=0,58). Степени сопряженности процессов окисления и фосфорилирования (коэффициент ДК) при неосложнённой и осложнённой ИБС также не имели значимых различий, составляя, соответственно, 2,5 (2,0; 3,3) и 2,4 (2,1; 2,7) - для пируват-малатного буфера (p=0,50), а для сукцинатного буфера - 2,7 (2,33; 3,22) и 2,6 (2,1; 2,8) (p=0,34).

Добавление в инкубационную среду пальмитиновой жирной кислоты в разной степени отразилось на потреблении кислорода митохондриями рассматриваемых групп пациентов. Так, в группе пациентов, не имеющих НРС, на фоне пальмитиновой кислоты, скорость потребления кислорода в пируват-малатном буфере для состояния V3 характеризовалась статистически значимым (p=0,04) увеличением до 198,3 (162,7; 234,9) нМ O_2/мин/мг белка. В состоянии V4 скорость потребления кислорода тоже была статистически значимо (p=0,02) выше и составляла 64,4 (60,3; 87,7) нМ O_2/мин/мг белка. В сукцинатном буфере, для этой группы пациентов, увеличение скорости потребления кислорода в состояниях V3 и V4 не достигало статистически значимых величин (p=0,07), составляя, соответственно, 184,3 (47,3; 406,3) и 86,1 (36,9; 159,4) нМ O_2/мин/мг белка. Напротив, в группе ИБС с НРС добавление пальмитиновой кислоты не отразилось на скорости потребления кислорода в состояниях V3 и V4 и ДК при использовании как пируват-малатного, так и сукцинатного буферов.

При генотипировании мтДНК пациентов с ИБС и НРС установлено, что преобладающей гаплогруппой в исследуемых образцах является мтДНК ветви H (41%) (рис. 1). Кроме показанных на рисунке гаплогрупп в изученной нами выборке были зарегистрированы единичные случаи носительства мтДНК гаплогрупп A, X, U7, U8a1, N1b1, R1a, R0a, N2a.

Результаты оценки носительства миссенс-полиморфизмов генов, кодирующих белки электрон-транспортной цепи митохондрий (замены аминокислот в белках), а также генов рРНК и тРНК, у пациентов с ИБС, имеющих жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, представлены на рис. 2. Эти результаты оказались практически аналогичны тем, что были показаны ранее при анализе мтДНК пациентов с ИБС без жизнеугрожающих нарушений ритма [9]. Другая ситуация сложилась при оценке частоты сочетанной встречаемости двух и более миссенс-замен в генах различных комплексов электрон-транспортной цепи, а также одновременно в генах 12S и 16S рРНК. На рис. 3 показано, что в отличии от пациентов с неосложнённой ИБС, в нашем исследовании мтДНК пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца в 1,5

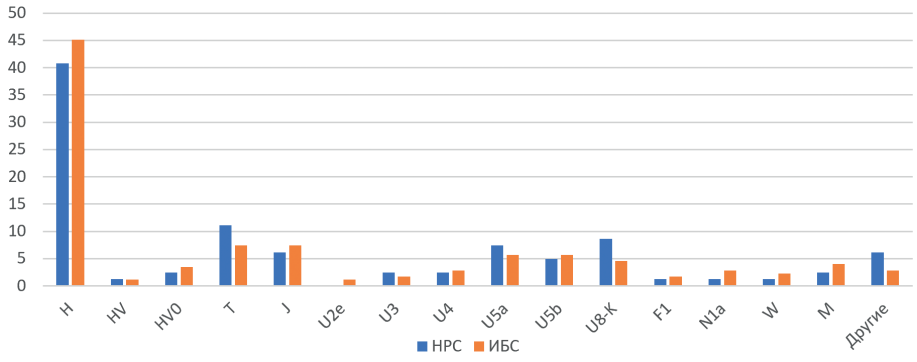

Рис. 1. Распределение частот основных гаплогрупп мтДНК среди пациентов, где по оси ординат - частота гаплогрупп (в процентах); по оси абсцисс - основные гаплогруппы мтДНК человека; здесь и далее НРС - пациенты с ИБС, имеющие жизнеугрожающие нарушения ритма сердца; ИБС - пациенты с неосложнённой ИБС (по ранее опубликованным данным) [9].

раза чаще имели множественные миссенс-полиморфизмы в генах белков, относящихся к двум различным комплексам электрон-транспортной цепи. Для генов с миссенс-заменами в трех комплексах электрон-транспортной цепи, а также с заменами одновременно в 12S и 16S рРНК, эти различия оказались ещё более выраженными и составили 1,6 и 1,7 раза, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании полученных данных можно говорить, что в отличие от пациентов с неосложненной ИБС, пациенты группы с осложнённым течением ИБС характеризуются сниженной функциональной возможностью митохондрий. Поскольку эти различия получены при исследовании митохондрий, выделенных из лейкоцитов, а не из кардиомиоцитов, то их нельзя рассматривать как результат влияния специфических патологических факторов, характерных для ИБС. Скорее, можно предполагать наследственную природу таких различий. В частности, учитывая возможную роль митохондрий в аритмогенезе [12], причиной может быть влияние полиморфизма мтДНК на функциональные особенности кодируемых ею компонентов электрон-транспортной цепи.

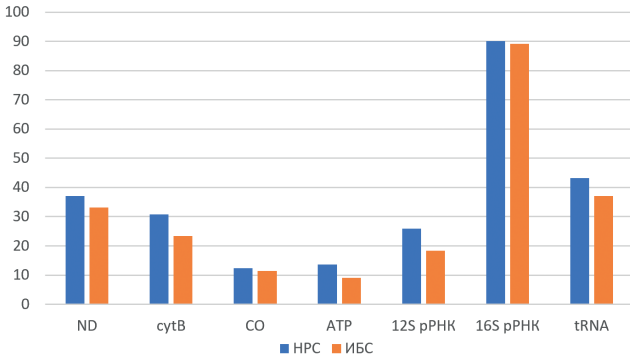

Рис. 2. Распространенность миссенс-полиморфизмов генов, кодирующих белки электрон-транспортной цепи митохондрий, а также в генах РНК, локализованных в мтДНК, где по оси ординат - число пациентов в %, имеющих соответствующий полиморфизм; по оси абсцисс - гены мтДНК, кодирующие белки комплексов дыхательной цепи, рРНК и тРНК; ND-гены НАДН дегидрогеназы; cytB-ген цитохрома В; CO-гены цитохром С оксидазы; ATP-гены - АТФ синтазы; 12S рРНК, 16S рРНК, tRNA - гены РНК.

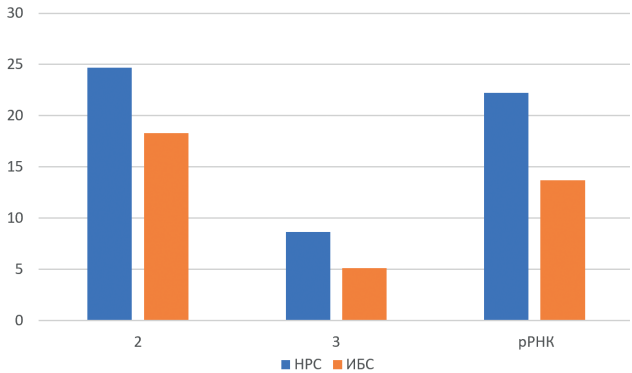

Рис. 3. Частота сочетанного носительства двух и более миссенс-полиморфизмов в генах электрон-транспортной цепи и рРНК, локализованных в мтДНК, где по оси ординат - пациенты в %, по оси абсцисс - множественные миссенс-полиморфизмы в генах (2 - в двух комплексах электрон-транспортной цепи, 3 - в трех комплексах электрон-транспортной цепи; рРНК - в двух генах рРНК).

Для проверки этого предположения мы выполнили генотипирование мтДНК пациентов, имеющих НРС, с целью определения гаплогрупп, к которым относятся индивидуальные мтДНК. Результаты сравнивали с ранее опубликованными данными, полученными для пациентов с ИБС без жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [9]. На рис. 1 видно, что преобладающей гаплогруппой в исследуемых образцах является мтДНК ветви H (41%). Кроме показанных на рисунке гаплогрупп в изученной нами выборке были зарегистрированы единичные случаи носительства мтДНК гаплогрупп A, X, U7, U8a1, N1b1, R1a, R0a, N2a. Такие результаты хорошо согласуются с литературными данными. Так, известно, что гаплогруппа H является превалирующей среди европеоидов [13]. Более того, показана ассоциация носительства гаплогруппы H мтДНК с ИБС или с обусловленными ИБС фенотипами [9, 14, 15].

Хорошо известно, что принадлежность мтДНК каждого человека к определенной гаплогруппе означает, что она является носителем всех нуклеотидных замен, последовательно возникавших в истории этой гаплогруппы и отражённых в филогенетической схеме мтДНК человека [11].

Мы оценили носительство и встречаемость в рассматриваемой выборке миссенс-полиморфизмов генов, кодирующих белки электрон-транспортной цепи митохондрий (замены аминокислот в белках), а также генов рРНК и тРНК. На рис. 2 представлены данные, отражающие распространённость таких замен у пациентов с ИБС, имеющих жизнеугрожающие нарушения ритма сердца. Эти результаты оказались практически аналогичны тем, что были показаны при анализе мтДНК пациентов с ИБС без жизнеугрожающих нарушений ритма [9]. Другая ситуация сложилась при оценке частоты сочетанной встречаемости двух и более миссенс-замен в генах различных комплексов электрон-транспортной цепи, а также одновременно в генах 12S и 16S рРНК. Как видно на рис. 3, в отличии от пациентов с неосложнённой ИБС, в нашем исследовании мтДНК пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца в 1,5 раза чаще имели множественные миссенс-полиморфизмы в генах белков, относящихся к двум различным комплексам электрон-транспортной цепи. Для генов с миссенс-заменами в трех комплексах электрон-транспортной цепи, а также с заменами одновременно в 12S и 16S рРНК, эти различия оказались ещё более выраженными и составили 1,6 и 1,7 раза, соответственно.

Полученные нами результаты согласуются с ранее опубликованными данными о роли метаболической составляющей в аритмогенезе при ишемической болезни сердца [16]. Выявленная нами более высокая частота носительства сочетанных замен аминокислот в

белках электрон-транспортной цепи, а также 12S и 16S рРНК, требует проведения дальнейших генетических исследований. Это позволит повысить точность прогнозирования развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца при ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Митохондрии пациентов с ишемической болезнью и жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца имеют сниженный функциональный резерв.
2. Распределение частот основных гаплогрупп мтДНК пациентов с ишемической болезнью и жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца соответствует популяционному.
3. Пациенты с ишемической болезнью сердца, имеющие жизнеугрожающие нарушения ритма, характеризуются высокой частотой носительства сочетанных полиморфизмов в генах мтДНК, кодирующих белки электрон-транспортной цепи митохондрий и митохондриальные рРНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия ОЛ, Биниашвили МБ. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. Анналы аритмологии. 2013;10(2): 69-79 [Bockeria OL, Biniashvili MB. Sudden cardiac death and ischemic heart disease. *Annaly Aritmologii*. 2013;10(2): 69-79. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15275/annaritmol.2013.2.2.
2. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125(4): 620-637. https://doi.org/0.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838.
3. D'Souza AR, Minczuk M. Mitochondrial transcription and translation: overview. *Essays in Biochemistry*. 2018;62(3): 309-320. https://doi.org/10.1042/EBC20170102
4. Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human radiation and disease. *Cell*. 2015; 63(1): 33-8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.067.
5. Егорова МВ, Афанасьев СА. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(11): 22-28 [Egorova MV, Afanas'ev SA. Isolationof mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(11): 22-28. (In Russ.).]
6. Егорова МВ, Афанасьев СА. Регуляторная роль свободных жирных кислот в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца при экспериментальной ишемии миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(3): 31-37 [Egorova M.V., Afanasiyev S.A. Regulatory role of free fatty acids in maintain of membrane homeostasis in heart mitochondria at experimental myocardial ischaemia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(3): 31-37. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-31-37.
7. Rebrova TY, Korepanov VA, Afanasiev SA. Age Peculiarities of Respiratory Activity and Membrane Microviscosity of Mitochondria from Rat Cardiomyocytes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;170 (3): 368-370. https://doi.org/10.1007/s10517-021-05069-8.
8. Маниатис Т, Фрич Э, Сэмбрук Дж. В кн. Молекулярное клонирование. Москва 1984: 479 [Maniatis T, Fritsch E, Sambrook J. In the book. Molecular cloning. Moscow 1984: 479. (In Russ.)].
9. Голубенко МВ, Шумакова ТВ, Макеева ОА, и др. Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы Н. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(4): 70-77 [Golubenko MV, Shumakova TV, Makeeva OA, et al. Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: Association of haplogroup H with heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4): 70-77. (In Russ.)]. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77.
10. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nature Genetics*. 1999;23(2):147. https://doi.org/10.1038/13779.
11. van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Human Mutation*. 2009;30(2): 386-394. https://doi.org/10.1002/humu.20921.
12. Gambardella J, Sorriento D, Ciccarelli M, et al. Functional Role of Mitochondria in Arrhythmogenesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;982: 191-202. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_10.
13. Achilli A, Rengo C, Magri C, et al The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(5): 910-8. https://doi.org/10.1086/425590.
14. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J, Rego-Pérez I, et al. Mitochondrial haplogroups H and J: Risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012;7(8): e44128. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044128.
15. Palacín M, Alvarez V, Martín M, et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011;11(1): 176-181. https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.09.004.
16. Афанасьев СА, Егорова МВ, Кондратьева ДС, и др. К вопросу о возможной метаболической составляющей аритмогенной резистентности миокарда при сочетанном развитии постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы и сахарного диабета. Вестник аритмологии. 2010;60: 65-69 [Afanasyev SA, Egorova MV, Kondratyeva DS, et al. Contribution to a potential metabolic component of arrhythmogenic ressitance of myocardium in simultaneous development of post-infarction myocardial remodeling and diabetes mellitus. *Journal of Arrhythmology*. 2010;60: 65-69. (In Russ.)].

https://doi.org/10.35336/VA-1213 https://elibrary.ru/TINHEE

ЭКГ-СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Д.А.Степанов, А.А.Татаринова
ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Стратификация риска внезапной сердечной смерти и потенциально фатальных желудочковых аритмий до сих пор является актуальной проблемой современной кардиологии. Развитие технологий электрокардиографии (ЭКГ) и мониторирования ЭКГ позволяет выявлять и изучать потенциальные ЭКГ-риск-предикторы, основанные на новых методах анализа ЭКГ-данных.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; желудочковые нарушения ритма; ЭКГ-предикторы; угол QRS-T; фрагментация QRS; поздние потенциалы желудочков; альтернация зубца Т; вариабельность сердечного ритма; турбулентность сердечного ритма; новые ЭКГ-маркеры

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000126-0)
Рукопись получена: 16.05.2023 **Исправленная версия получена:** 26.08.2023 **Принята к публикации:** 23.09.2023
Ответственный за переписку: Данила Александрович Степанов, E-mail: daniel36611b@gmail.com

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

Д.А.Степанов - ORCID ID 0000-0001-7032-8800, А.А.Татаринова - ORCID ID 0000-0001-5955-2529

Для цитирования: Степанов ДА, Татаринова АА. ЭКГ-стратификация риска внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии.* 2024;31(1): e1-e15. https://doi.org/10.35336/VA-1213.

ECG-BASED RISK STRATIFICATION OF SUDDEN CARDIAC DEATH AND LIFE-THREATENING VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

D.A.Stepanov, A.A.Tatarinova
FSBI "Almazov NMRC" of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova st.

Risk stratification of sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias remains an unsolved problem of modern cardiology. Technological progress in the field of electrocardiography and cardiac monitoring enables discovering and researching potential ECG risk predictors based on novel methods of ECG data analysis.

Key words: sudden cardiac death; ventricular arrhythmias; ECG predictors; QRST angle; fragmented QRS; ventricular late potentials; T-wave alternans; heart rate variability; heart rate turbulence; novel ECG markers

Conflict of interest: none.
Funding: The study was funded by government contract of the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 123021000126-0)
Received: 16.05.2023 **Revision received:** 26.09.2023 **Accepted:** 23.09.2023
Corresponding author: Danila A. Stepanov, E-mail: daniel36611b@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

D.A.Stepanov - ORCID ID 0000-0001-7032-8800, A.A.Tatarinova - ORCID ID 0000-0001-5955-2529

For citation: Stepanov DA, Tatarinova AA. ECG-based risk stratification of sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1): e1-e15. https://doi.org/10.35336/VA-1213.

Согласно данным, полученным с помощью холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ), в большинстве случаев (80%) непосредственной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) является устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [1]. Вследствие

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

этого в научных работах, посвященных тематике ВСС, данные желудочковые аритмии (ЖА) именуются «жизнеугрожающими» (ЖЖА), и их регистрация часто рассматривается как конечная точка исследования наряду с непосредственно внезапной смертью.

ЖА является проявлением электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), однако далеко не все они жизнеопасны. Поэтому современный подход к изучению ЖА является комплексным: в его рамках рассматриваются субстрат аритмии, представленный основным заболеванием, ее клинико-электрокардиографические и электрофизиологические (ЭФ) характеристики (в том числе, связь с провоцирующими (триггерными) факторами) и ЭКГ-показатели ЭНМ (общепризнанные и новые ЭКГ-маркеры), призванные значимо дополнить прогнозирование потенциальной возможности трансформации различных форм ЖА в ЖЖА (рис. 1).

Субстратом для развития ЖЖА являются патологические изменения в сердце на тканевом и клеточном уровне, приводящие к нарушениям электрической стабильности миокарда: участки фиброза и рубцовой ткани [2], участки проводящей системы (ЖТ с циркуляцией по ножкам пучка Гиса, более характерная для пациентов со структурным поражением сердца, интерфасцикулярная ЖТ, фасцикулярная ЖТ, предположительно связанная с аномальными ЭФ свойствами участка волокон Пуркинье) [3, 4], каналопатии (синдромы Бругада [5], удлиненного QT (LQTS) [6], короткого QT (SQTS) [7], катехоламинергическая полиморфная ЖТ [8]). Триггерными факторами ЖА являются ишемия миокарда, воспаление, нарушение симпато-вагального или электролитного баланса, психогенные факторы.

Исследователи применяют различные варианты категоризации ЭКГ-маркеров ЭНМ: по фазам ЭКГ-цикла - деполяризации и реполяризации (рис. 2), характеризуемому компоненту аритмогенеза - субстрату и триггеру (рис. 3) и методике оценки - отражающие морфологию элементов кардиосигнала и интегральные, то есть требующие накопления ЭКГ-данных с последующей обработкой (рис. 4).

Целью данного обзора является изучение состояния зарубежных и отечественных исследований применения ЭКГ-показателей ЭНМ для предикции и стратификации риска ЖЖА и ВСС и оценка новых направлений в изучении данной проблемы. В обзоре рассмотрены результаты крупных исследований и мета-анализов за 2010-2023 гг. и отражено представление показателей в современных клинических рекомендациях. Базовая стратегия поиска представлена в табл. 1. При сравнительном анализе результатов поиска отмечается значительное количественное преобладание зарубежных исследований, для которых характерны более крупные выборки (порядка тысяч пациентов) и многоцентровой характер, что повышает достоверность полученных результатов. По результатам обзора сформирована интегративная табл. 2, в которой представлены ЭКГ-параметры и пороговые значения, ассоциированные с повышенным риском ВСС.

Длительность интервала PR

Изменения длительности интервала PR, отражающие ускорение или замедление атриовентрикулярной (АВ) проводимости, могут ассоциироваться с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, в том числе ВСС. Увеличение длительности интервала PR (АВ-блокада 1 степени) у молодых лиц без значимой сопутствующей патологии обычно связано с влиянием парасимпатической нервной системы, тогда как у лиц старшего возраста оно с большей вероятностью является симптомом структурного поражения сердца. Это объясняет выявленную некоторыми исследователями ассоциацию с повышенной смертностью у таких пациентов. В целом результаты исследований противоречивы. Так, R.Crisel et al. (2011) при исследовании интервала PR у пациентов со стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) (n = 938) выявили ассоциацию его удлинения с повышением сердечно-сосудистой смертности в 2,33 раза (p = 0,005), независимо от ЧСС, принимаемой терапии и среднесуточной длительности эпизодов ишемии [9].

С другой стороны, крупные когортные исследования J.Magnani et al. - NHANES (2011, n = 7486) и Health-ABC (2013, n = 2722) не выявили ассоциации удлинения интервала PR с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, в том числе у пациентов с ИБС [10, 11]. Исследование F.Holmqvist et al. (2015, n = 9637) также не обнаружило ассоциации удлинения PR с повышенной смертностью, включая ВСС [12]. C.Kwok et al. (2016) в мета-анализе, в который вошли 14 исследований (n = 400750), обнаружили ассоциацию АВ-блокады 1 степени с повышенной общей смертностью (относительный риск (ОР) = 1,31) и увеличенным риском развития фибрилляции предсердий (ФП) (ОР =

Рис. 1. Комплексный подход к изучению аритмогенеза желудочковых аритмий (ЖА), здесь и далее ВСС - внезапная сердечная смерть, ЖТ - желудочковая тахикардия, УИР - ускоренный идиовентрикулярный ритм.

1,47), однако различия в смертности от сердечно-сосудистых причин были незначимыми. Авторы мета-анализа воздержались от категоричных выводов, объясняя противоречивость имеющихся исследований гетерогенностью выборок и методик исследований и утверждая о необходимости дополнительного изучения проблемы [13]. Стоит отметить, что различия полученных в исследованиях результатов могут быть связаны с разной причиной удлинения интервала PR. Исследование E.Soliman et al. (2014, n = 7501) не выявило у лиц с длительностью PR >200 мс значимого повышения смертности, однако внутри этой группы достоверно большая смертность (ОР = 2,00) была отмечена у лиц с большим значением отношения длительности волны P к длительности интервала PR. Согласно авторам, это соотносится с результатами ранее проведенных исследований, связывавших риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с длительностью волны P, то есть с нарушением внутрипредсердной проводимости - включая упомянутое ранее NHANES [14].

Исследования, посвященные изучению удлинения PR как предиктора риска непосредственно ЖА и ВСС, немногочисленны. Представляет интерес работа Y.Li et al. (2019), выявившая ассоциацию увеличения корригированного интервала PR (рассчитываемого как отношение PR/RR) с повышенным риском развития ЖА (ОР 2,230, p <0,001) и ВСС (ОР = 2,105, p = 0,024) у пациентов с имплантированным кардивертер-дефибрилляторами (ИКД) / устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Авторы отмечают, что помимо связи удлинения PR с наличием структурного поражения миокарда, повышающим риск развития ЖА, причиной ассоциации может являться применение коррекции длительности PR на ЧСС, поскольку тахикардия в покое также ассоциирована с повышенным риском ЖА и ВСС [15].

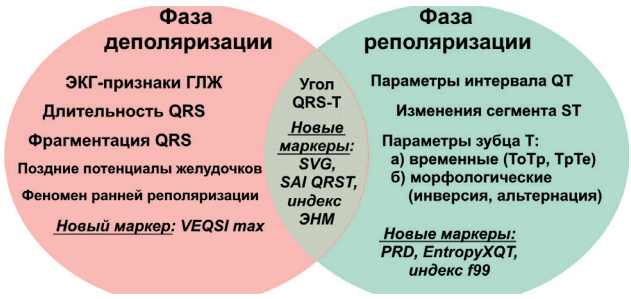

Рис. 2. Категоризация маркеров ЭНМ согласно фазам ЭКГ-цикла, здесь и далее ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка, EntropyXQT - энтропия реполяризации, f99 - индекс фрагментации реполяризации, PRD - периодическая динамика реполяризации, SAI - площадь под кривой QRST, SVG - вектор пространственного градиента, VEQSI max - максимальная длительность желудочкового эктопического комплекса.

Рис. 3. Категоризация маркеров ЭНМ согласно отражаемому компоненту аритмогенеза ЖА, здесь и далее ЭНМ - электрическая нестабильность миокарда.

В отличие от удлинения, укорочение интервала PR достаточно давно признано маркером повышенного риска ВСС. Этот ЭКГ-феномен характерен для синдромов предвозбуждения: Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) и Лауна-Ганонга-Левина (LGL; существование признается не всеми исследователями). Типичная для этих синдромов аритмия - АВ-реципрокная тахикардия - обычно не приводит к летальному исходу, однако развитие ФП у таких пациентов может быть жизнеугрожающим из-за возможности проведения 1:1 по дополнительным путям, вызывающего крайне высокую частоту сокращений желудочков, потенциально переходящую в ФЖ. Хотя у пациентов с синдромом WPW встречаемость ФП выше, чем в среднем по популяции - до 30%, ассоциированное повышение риска ВСС у них невелико и составляет около 0,6% в год. Исследователи проблемы ВСС у пациентов с синдромом WPW предпринимают попытки повысить выявляемость пациентов более высокого риска. В качестве дополнительных предикторов рассматриваются короткий (<250 мс) эффективный рефрактерный период дополнительного пути проведения, наличие множественных дополнительных путей или их септальная локализация и возможность индукции любой наджелудочковой тахикардии при ЭФ исследовании (ЭФИ) [16].

Опасностью для жизни обусловлен выбор тактики ведения пациентов с синдромами предвозбуждения и ФП (применение кардиоверсии, выбор антиаритмических средств, аблация дополнительных путей быстрого проведения), что отражено в отечественных и зарубежных рекомендациях, посвященных ФП [17-19]. Таким образом, можно утверждать, что укорочение интервала PQ является признанным маркером повышенного риска ВСС, однако в отношении удлинения (АВ-блокады 1 степени) научный консенсус еще не достигнут.

Длительность комплекса QRS

Длительность комплекса QRS отражает время охвата миокарда желудочков волной деполяризации. Ее увеличение связано с нарушением этого процесса вследствие структурной или функциональной неоднородности миокарда. По результатам исследования, выполненного D.Morin et al (2009) на базе исследования LIFE (включавшего пациентов с артериальной гипертензией, n = 9193), увеличение длительности QRS на каждые 10 мс ассоциировалось с 22% повышением риска ВСС независимо от наличия блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [20].

В ходе ретроспективного исследования H.Terho et al. (2018, n=9511) у лиц без документированной кардиальной патологии удлинение QRS>110 мс было значимым фактором риска ВСС. В 10-летнем периоде наблюдения удлинение QRS ассоциировалось с повышением риска ВСС в 3,09 раз (p=0,013) при анализе с учетом клинико-анамнестических данных и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако в 30-летнем периоде удлинение QRS ассоциировалось с повышением риска ВСС (в 2,2 раза) только при одномерном анализе (p = 0,003) [21].

Схожие данные были получены в исследовании A.Holkeri et al. (2020, n=6830), посвященном предикции риска ВСС в общей популяции на основе ЭКГ-маркеров. Удлинение QRS >110 мс при одномерном анализе ассоциировалось с увеличением риска ВСС в 10-летнем периоде в 2,05 раз (p=0,006) при многомерном анализе с учетом других ЭКГ-маркеров. Удлинение QRS вошло в пятерку самых значимых ЭКГ-маркеров, на основе которых была разработана риск-стратификационная модель [22].

В действующих клинических рекомендациях, посвященных ЖА, ВСС, ХСН и применению имплантируемых устройств, расширение комплекса QRS рассматривается только с позиции отбора пациентов на СРТ: QRS >150 мс и >130 мс (для рекомендаций МЗ РФ и ESC [23, 24]) или >120 мс (для рекомендаций AHA/ACC [25]) является одним из критериев, оцениваемым при принятии решении об имплантации СРТ и СРТ-Д пациентам с ХСН, с классом рекомендаций I у пациентов с БЛНПГ и II - без нее.

Признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)

В исследовании D.Morin et al (2009) наличие ГЛЖ ассоциировалось с увеличенным риском ВСС: в многомерном анализе с учетом клинико-анамнестических данных, факторов риска ССЗ и наличия БЛНПГ при оценке по критерию Соколова-Лайона увеличение значения критерия на каждый 1 мм ассоциировалось с 32% повышением риска ВСС (p<0,001). При этом Корнелльский вольтажный критерий ГЛЖ и Корнелльское произведение не достигли статистической достоверности различий [20].

Исследование H.Terho et al. (2018) также установило ценность ЭКГ-признаков ГЛЖ как маркера риска ВСС: при оценке по критерию Соколова-Лайона или Ромхильта-Эстеса наличие ГЛЖ ассоциировалось с повышением риска ВСС в 10-летнем периоде в 2,67 раз при многомерном анализе (p=0,002). В 30-летнем периоде ассоциированное повышение риска ВСС составило 1,5 раза для многомерного анализа (p=0,007) [21].

По результатам исследования A.Holkeri et al. (2020) признаки ГЛЖ по критерию Соколова-Лайона также ассоциировались с увеличенным риском ВСС в 1,73 раза (p=0,009) при многомерном анализе. Признаки ГЛЖ, как и удлинение QRS, вошли в пятерку самых значимых ЭКГ-маркеров повышенного риска ВСС. Однако, авторы предлагают в дальнейшем все же применять комбинированный критерий на основе нескольких показателей ГЛЖ [22].

Отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ЖА и ВСС упоминают оценку ЭКГ-признаков гипертрофии ЛЖ как простой и доступный скрининговый метод выявления пациентов повышенного риска ВСС (гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), болезнь Фабри и т.д.) для дальнейшего углубленного обследования [23, 26, 28].

Угол QRS-T

Этот показатель отражает абсолютное значение разности между направлением векторов деполяризации и реполяризации. Различается пространственный угол QRS-T, определяемый по векторкардиограмме, и фронтальный, вычисляемый по обычной ЭКГ-записи. Исследование типа «случай-контроль», выполненное K.Chua et al. (2016) на основе базы данных Oregon SUDS, выявило сильную корреляцию расширения фронтального угла QRS-T и риска ВСС: при значении угла >97° риск ВСС был выше в 2,5 раза, также угол QRS-T >90° был связан с повышенным риском ВСС вне зависимости от наличия нарушений внутрижелудочкового проведения и после коррекции с учетом клинико-анамнестических факторов риска СС заболеваний. Согласно выводам авторов, фронтальный угол QRS-T является приемлемой заменой пространственного угла и показывает прогностическую ценность (ПЦ) в отношении ВСС даже при отклонении электрических осей, связанных с внутрижелудочковыми блокадами [27].

Исследование H.Terho et al. (2018) также продемонстрировало ассоциацию расширения угла QRS-T >100° с повышением риска ВСС. В 10-летнем периоде при многомерном анализе риск ВСС у пациентов с широким углом QRS-T был выше в 3,4 раза (p=0,009). В 30-летнем периоде ассоциированное повышение риска ВСС составило 1,5 раза для многомерного анализа (p=0,007) [21]. В исследовании A.Holkeri et al. (2020) расширение фронтального угла QRS-T >90° ассоциировалось с увеличением риска ВСС в 3,14 раз при одномерном анализе (p<0,001), однако в многомерном анализе с учетом других ЭКГ-маркеров различия риска ВСС не достигли статистической достоверности, вследствие чего этот показатель не был включен в модель стратификации риска [22]. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по ЖА и ВСС определение угла QRS-T не упоминается.

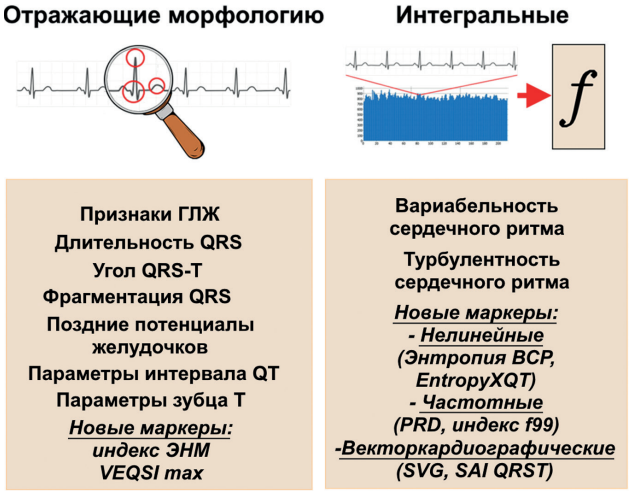

Рис. 4. Категоризация маркеров ЭНМ согласно методологии оценки, здесь и далее ВСР - вариабельность сердечного ритма.

Фрагментация комплекса QRS (fQRS)

FQRS, проявляющаяся в виде зазубрин или дополнительных зубцов R', известна исследователям с 60-х годов XX в. Этот показатель отражает нарушение распространения волны деполяризации, и, согласно первоначальной теории, является признаком постинфарктного кардиосклероза или фиброза миокарда. В дальнейшем была предложена альтернативная теория возникновения fQRS, согласно которой роль играет не только структурная, но и функциональная неоднородность электрических свойств миокарда, связанная с каналопатиями и нарушениями автономной регуляции [30].

Критерии fQRS были сформулированы M.Das et al. в 2006 г. для узкого комплекса QRS как наличие в двух смежных отведениях одного или более дополнительных зубцов R', зазубрин восходящего колена зубца R или нисходящего - зубца S [31]. В 2008 г. также M.Das et al. были предложены критерии для широкого комплекса QRS: наличие в двух смежных отведениях более двух дополнительных зубцов R' или зазубрин зубцов R или S, либо двух дополнительных зубцов R' на расстоянии более 40 мс друг от друга [32]. В этих исследованиях была подтверждена применимость fQRS как маркера перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и установлена корреляция наличия fQRS с повышенной смертностью у пациентов с широким QRS. Впоследствии этот показатель активно изучался в популяциях пациентов с различными клинико-анамнестическими характеристиками, и по результатам исследований было выполнено несколько мета-анализов и обзоров.

Так, по результатам мета-анализа G.Luo et al. (2020), в который вошли 19 исследований (n = 6914), было установлено, что у пациентов с ИМ наличие fQRS ассоциировалось с повышенным риском возникновения серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, то есть смерти от сердечно-сосудистых причин или развития нефатального ИМ или острого нарушения мозгового кровообращения (отношение шансов (ОШ) = 2,48, p <0,0001 для периода госпитализации, ОШ = 3,81, p <0,00001 для отдаленного периода) и развития ЖЖА (ОШ = 2,76, p <0,0001) [33].

Мета-анализ N.Engstrom et al. (2022, 10 исследований, n = 3885) установил, что у пациентов с ХСН на фоне ИБС или неишемических кардиомиопатий (КМП) и показаниями для ИКД для первичной профилактики ВСС наличие fQRS ассоциировалось с повышенным риском ЖЖА, разрядов и антитахикардитической стимуляции ИКД (ОР = 1,51, p=0,04) и увеличенной смертностью от всех причин (ОР = 1,68, p=0,01). Авторы отмечают значительную гетерогенность выборок исследований, вошедших в мета-анализ, что объясняет невысокие значения достоверности [34].

Некоторые мета-анализы были посвящены более подробному изучению ценности fQRS как маркера риска ВСС у пациентов с КМП. Так, в результате мета-анализа J.Goldberger et al. (2014, 45 исследований, n=6088) было выявлено, что у пациентов с дилатационной КМП (ДКМП) наличие fQRS ассоциировалось с более, чем шестикратным повышением риска ВСС, развития ЖЖА и обоснованных срабатываний ИКД (ОР = 6,73, p <0,001) [35]. А мета-анализ P.Rattanawong et al. (2018, 5 исследований, n=673) установил, что у пациентов с ГКМП наличие fQRS также ассоциировано с достоверным увеличением риска ВСС и устойчивой ЖТ (ОР = 7,29, p <0,01) [36].

FQRS упоминается в европейских клинических рекомендациях по ЖА и ВСС как маркер риска у пациентов, перенесших операцию по поводу тетрады Фалло, и как один из показателей, позволяющих заподозрить наличие ИБС при обследовании пациента с впервые возникшей устойчивой ЖТ [26]. В отечественных и американских рекомендациях fQRS не представлена. В целом, fQRS может считаться ценным маркером высокого риска общей смертности, ВСС и развития ЖЖА у пациентов с ИБС, ХСН и неишемическими КМП. Представляется актуальным дальнейшее изучение этого ЭКГ-показателя в группах пациентов с ИКД и каналопатиями.

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ)

Впервые ППЖ были описаны в 1980-х гг. как маркер наличия участков невозбудимой ткани, нарушающих распространение волны деполяризации. Со-

Таблица 1.

Стратегия поиска публикаций в наукометрических базах

Язык	Средства поиска	Комбинации ключевых слов	
Английский	Наукометрические базы PubMed, Google Scholar, Scopus	Основная	(SCD OR Sudden cardiac death OR Sudden arrhythmic death) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors)
		Уточняющая	(Ventricular AND (Arrhythmia OR Dysrhythmia)) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors)
		Уточняющая	(Название заболевания) AND (Название ЭКГ-маркера)
Русский	Наукометрические базы Google Scholar, eLibrary, электронная библиотека Cyberleninka	Основная	ВСС ИЛИ Внезапная сердечная смерть ИЛИ Внезапная аритмическая смерть) И (ЭКГ ИЛИ Электрокардиографические) И (Маркеры ИЛИ Предикторы)
		Уточняющая	(Желудочковые И (Аритмии ИЛИ Нарушения ритма)) И (ЭКГ ИЛИ Электрокардиографические) И (Маркеры ИЛИ Предикторы)
		Уточняющая	(Название заболевания) И (Название ЭКГ-маркера)

гласно современным представлениям, ППЖ могут отражать не только органическую, но и функциональную неоднородность электрических свойств миокарда - аналогично описанной выше fQRS. Для оценки ППЖ применяется методика сигнал-усредненной ЭКГ с измерением временных и амплитудных параметров сигнала усредненного фильтрованного комплекса QRS. Параметры и критерии диагностики ППЖ представлены на рис. 5.

Ранние исследования ППЖ после перенесенного ИМ выявили их связь с более легкой индуцируемостью ЖТ при ЭФИ и повышенным риском развития ЖЖА и ВСС [37]. С распространением применения реваскуляризации и рациональной фармакотерапии при ИМ исследования ППЖ у пациентов с ИМ демонстрировали неоднозначные результаты: некоторые из них отмечали уменьшение [38] или отсутствие ПЦ [39, 40], другие не выявили значимого снижения чувствительности и специфичности этого показателя в отношении опасных ЖА и ВСС [41]. Исходя из этого, авторы J.Waks и A.Buxton (2018) в обзоре, включающем более 100 исследований, сделали вывод, что результаты ранних исследований ППЖ не могут экстраполироваться на современную популяцию пациентов с ИМ. В среднем чувствительность ППЖ в отношении ЖА и ВСС у этой группы пациентов составляет около 60%, оценка специфичности затруднена из-за малого количества работ, дифференцирующих внезапную и не-внезапную сердечную смерть. Характерной особенностью ППЖ остается низкая прогностическая ценность положительного результата (ПЦ ПР) и крайне высокая (>90%) прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦ ОР), то есть можно утверждать о потенциальной применимости ППЖ для идентификации пациентов с низким риском ЖА [42]. У пациентов с хронической ИБС наиболее достоверным предиктором аритмической и СС смертности является комбинация ППЖ и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <30% [43].

Исследования ПЦ ППЖ проводились также у пациентов с неишемическими КМП. Мета-анализ G.Bazoukis et al. (2019, 7 исследований при аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), n = 672) выявил значимо более высокий риск развития ЖА и ВСС у пациентов с ППЖ (ОШ = 2,38, p=0,002) [44]. Несмотря на повышенную встречаемость ППЖ при ГКМП, исследования не продемонстрировали ценность ППЖ как риск-маркера ЖА и ВСС и в целом имели противоречивые результаты: в то время как T.Gavaghan et al. (1986) не отметили достоверных различий встречаемости ППЖ у пациентов с выявленными при ХМ эпизодами ЖТ и без них [45], T.Cripps et al. (1990) выявили значимую корреляцию наличия ППЖ с эпизодами неустойчивой ЖТ во время ХМ, но не с анамнезом синкопе и семейным анамнезом ВСС [46]. Более поздние исследования этого вопроса немногочисленны. Исследование Â.Chaves-Markman et al. (2020) не выявило достоверной корреляции наличия ППЖ с синкопальными состояниями, ЖА и семейным анамнезом ВСС у пациентов с семейной ГКМП [47]. У пациентов с ДКМП

Таблица 2.

ЭКГ-параметры - потенциальные предикторы риска ВСС

ЭКГ-параметр	Значения параметра, связанные с повышенным риском ВСС
Длительность интервала PQ	<120 мс, >200 мс
Длительность комплекса QRS	>110 мс
ЭКГ-признаки ГЛЖ	SV1 + RV5/6 >35 мм по критерию Соколова-Лайона >5 баллов по шкале Ромхильта-Эстеса
Угол QRS-T	>90-100°
fQRS	Наличие fQRS по критериям Das et al
Поздние потенциалы желудочков	Наличие ППЖ на сигнал-усредненной ЭКГ
Длительность интервала QTc	<330 мс, >500 мс
Длительность компонентов QTc	Увеличение времени нарастания и спада зубца Т
Альтернация зубца Т	Наличие макро- и микро альтернации зубца Т
Инверсия зубца Т	Наличие инверсии зубца Т у перенесших ИМ, при КМП, синдроме Бругада, LQTS, в составе паттерна систолической перегрузки ЛЖ. Изолированная инверсия зубца Т в общей популяции.
Турбулентность сердечного ритма	Аномальные начало (TO ≥0%) и наклон (TS <2,5мс) турбулентности. Мощность замедления ритма (DC) ≤4,5 мс
Вариабельность сердечного ритма	Снижение SDNN и LF
«Новые» ЭКГ-параметры	Повышение информационной энтропии ЭКГ-сигнала, периодическая динамика реполяризации, патологические значения параметров глобальной электрической гетерогенности миокарда, сдвиг частотной картины процессов реполяризации в область высоких частот.

Примечание: ВСС - внезапная сердечная смерть; ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; fQRS - фрагментации QRS; ИМ - инфаркт миокарда; КМП - кардиомиопатия; ЛЖ - левый желудочек; SDNN - стандартное отклонение R-R интервалов; LF - комплексы низкой частоты спектра.

также была выявлена частая встречаемость этого феномена, однако, в целом, ПЦ ППЖ была недостаточной для применения в риск-стратификации [48].

Оценка ППЖ отражена в отечественных и европейских рекомендациях как критерий улучшения диагностики АКМП у пациентов с ЖА (класс IB) [23, 26]. В 2020 г. в ходе пересмотра критериев диагностики АКМП международной группой экспертов (D.Corrado et al.) этот показатель не был включен в критерии вследствие низкой диагностической ценности [29].

Длительность интервала QT и его компонентов

Хорошо известна связь аномального удлинения интервала QT с повышенным риском развития ЖА и ВСС. В 1960-х гг. авторами A.Jervell и F.Lange-Nielsen, позднее C.Romano et al. и O.Ward были описаны наследственные синдромы, включающие синкопальные состояния при физической или эмоциональной нагрузке, высокий риск ранней внезапной смерти и удлинение интервала QT [49, 50, 51]. Эти исследования положили начало изучению LQTS.

В работе I.Gussak et al. (2000) был впервые описан противоположный случай - синдром идиопатического короткого QT [52]. Наследственная природа, аритмогенный потенциал SQTS и его связь с ВСС были подробнее описаны в 2003 г. F.Gaita et al. [53]. SQTS встречается значительно реже, чем LQTS.

В качестве ЭКГ-маркеров риска ВСС изучается не только интервал QT, но и его составные компоненты, представленные на рис. 5. Крупное проспективное когортное исследование W.O'Neal et al. (2017), выполненное на основе базы данных исследования ARIC (n = 12241), было посвящено анализу взаимосвязи длительности компонентов интервала QT (длительность сегмента ST, нарастания (ToTp) и спада (TpTe) зубца T) и риска ВСС. В связи с нередко возникающей трудностью определения начала зубца T был также проведен анализ интервала от окончания зубца R до вершины зубца T (ReTp). Использованная модель помимо ЭКГ-показателей включала известные факторы риска ССЗ. Несмотря на значимую и известную связь удлинения QT с риском ВСС, только длительность ToTp сохраняла статистическую значимость после включения в модель всех составных компонентов интервала QT. Удлинение интервала ReTp также коррелировало с повышенным риском ВСС, что позволяет использовать данный интервал вместо более сложного в измерении времени нарастания зубца T. Авторы заключают, что в их исследовании связь удлиненного QT с риском ВСС была обусловлена только одним компонентом этого интервала - длительностью ToTp, и что переход от оценки всего интервала QT в пользу его компонентов (временных характеристик зубца T) может повысить точность стратификации риска ВСС. Результаты более ранних исследований, в которых с риском ВСС была ассоциирована длительность TpTe (отражающая трансмуральную дисперсию реполяризации), авторы объясняют возможными различиями в выборке и дизайне исследований. Изменения длительности TpTe чаще встречаются у людей с врожденным LQTS и ГКМП и могут быть ценным маркером риска ВСС именно у этой группы, тогда как увеличение длительности ToTp (отражающее замедленную реполяризацию субэпикардиальных слоев) может быть более прогностически важным маркером у лиц без каналопатий и гипертрофии миокарда, однако данная гипотеза требует проверки [54].

Оценка длительности интервала QT в ходе стандартной ЭКГ является важным диагностическим методом (I класс) у пациентов с зарегистрированными ЖА или подозрением на них, а изучение длительности и динамики QT в ходе провокационных проб необходимо у пациентов с подозрением на LQTS, что отражено в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [23, 26, 28]. Оценка отдельных компонентов интервала QT (ToTp, TpTe, ReTp и т.д.) в рекомендациях не представлена.

Микровольтная альтернация зубца T (МВАЗТ)

Ранние разработки методики оценки МВАЗТ датируются 1988 г., когда предложенный J.Smith et al. индекс альтернации ЭКГ-морфологии (AEMI), отражающий спектральную мощность микровольтных колебаний кардиосигнала, продемонстрировал корреляцию с риском индукции ЖТ у пациентов в ходе ЭФИ [55]. Впоследствии методика расчета этого индекса, модифицированная D.Rosenbaum et al. (1994), продемонстрировала значимую корреляцию с риском ЖТ при ЭФИ (чувствительность 81%, специфичность 84%) независимо от наличия структурного поражения сердца [56]. Алгоритм оценки МВАЗТ с помощью спектрального анализа различий между 128 идущими подряд зубцами T стал первым наиболее широко применяемым способом оценки этого показателя; его сущность отражена на рис. 6. В 2002 г. B.Nearing и R.Verrier был предложен новый метод оценки МВАЗТ, основанный на вычислении различий между усредненными зубцами T в четных и нечетных кардио-

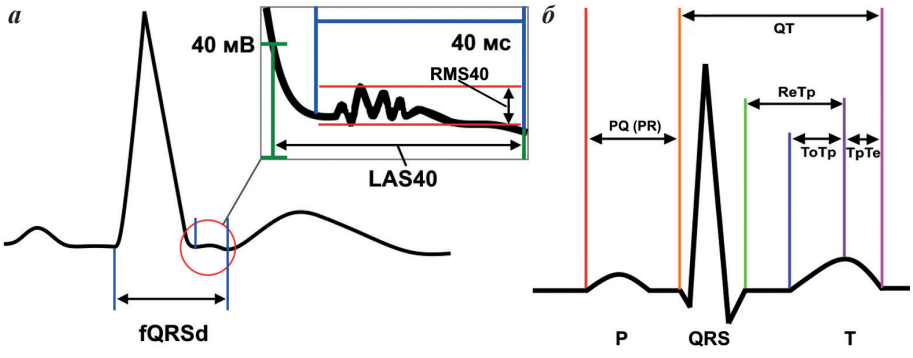

Рис. 5. Оценка поздних потенциалов желудочков (а) и компонентов интервала QT (б), где fQRSd - длительность усредненного QRS, LAS40 - длительность терминальных колебаний амплитудой <40 мВ, RMS40 - среднеквадратичная амплитуда терминальных колебаний за последние 40 мс комплекса QRS. Критерии ППЖ: fQRS >114 мс, LAS40 >38 мс, RMS40 <20 мВ.

циклах и получивший название модифицированного скользящего среднего (ММА), также представленный на рис. 7. Метод был протестирован на экспериментальной модели ишемизации и реперфузии миокарда in vivo. Рассчитанные по методу ММА показатели МВАЗТ были достоверно выше у животных с развившейся на фоне ишемии ФЖ [57].

МВАЗТ как предиктору ЖЖА и ВСС были посвящены многочисленные исследования, в том числе у пациентов с ИБС и ИМ. В ходе серии исследований, выполненных в 2000-2010 гг. у пациентов с ИМ, T.Ikeda et al. показали высокие чувствительность (93%) и ПЦ ОР (98%), но низкую ПЦ ПР (28%) МВАЗТ в отношении развития у них ЖА, а также установили ассоциацию наличия МВАЗТ в острой стадии ИМ с 6-кратным увеличением риска ВСС или ФЖ у пациентов со сниженной или сохранной ФВ ЛЖ [58-60]. Однако другие крупные исследования продемонстрировали противоположные результаты. Так, в исследованиях M.Gold et al. (2008, SCD-HeFT) и H.Huikuri et al. (2009, CARISMA) не были получены значимые различия по ВСС, срабатыванию ИКД и бессобытийной выживаемости между группами с МВАЗТ и без нее, вне зависимости от наличия ИБС [61, 62]. Исследование MASTER, выполненное T.Chow et al. (2008) на выборке пациентов с ИМ в анамнезе и ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), также не выявило между группами с МВАЗТ и без нее значимых различий в ежегодной вероятности развития ВСС или срабатывания ИКД, но у пациентов с МВАЗТ была достоверно выше смертность от всех причин [63].

Изучению причины различий в результатах исследований МВАЗТ был посвящен мета-анализ, выполненный S.Hohnloser et al. (2009). Согласно гипотезе авторов, МВАЗТ имеет ценность как предиктор опасных ЖА у пациентов с показаниями к имплантации ИКД для первичной профилактики ВСС, однако не может достоверно предсказывать риск срабатывания устройства у пациентов с уже имплантированным ИКД. После изучения данных исследований ABCD, MASTER, MADIT-II и SCD-HeFT авторы установили, что количество пациентов с обоснованным срабатыванием ИКД значительно выше, чем количество пациентов, у которых это срабатывание предотвращает развитие ВСС, причем эти «избыточные» срабатывания примерно одинаково встречаются у пациентов с МВАЗТ и без нее, снижая ПЦ МВАЗТ, то есть срабатывание ИКД не может рассматриваться как аналог ВСС. У пациентов без МВАЗТ имплантация ИКД не оказывает влияния на смертность, тогда как у пациентов с ИБС, ФВ ЛЖ <35% и положительным или неопределенным результатом теста на МВАЗТ имплантация ИКД позволяет добиться значимого снижения смертности. Авторы предлагают рассматривать результат теста на МВАЗТ при принятии решения об имплантации ИКД у пациентов с ФВ ЛЖ <35% и при направлении пациентов с ФВ ЛЖ >35%, но с перенесенным ИМ или эпизодами неустойчивой ЖТ на углубленное аритмологическое обследование [64].

В 2011 г. экспертная группа Международного общества ХМ и неинвазивной электрокардиологии выпустила консенсусные рекомендации, посвященные МВАЗТ. По утверждениям авторов, методы оценки МВАЗТ были испытаны и продемонстрировали свою ценность в стратификации риска развития ЖА более, чем у 12000 пациентов, а перспективными направле-

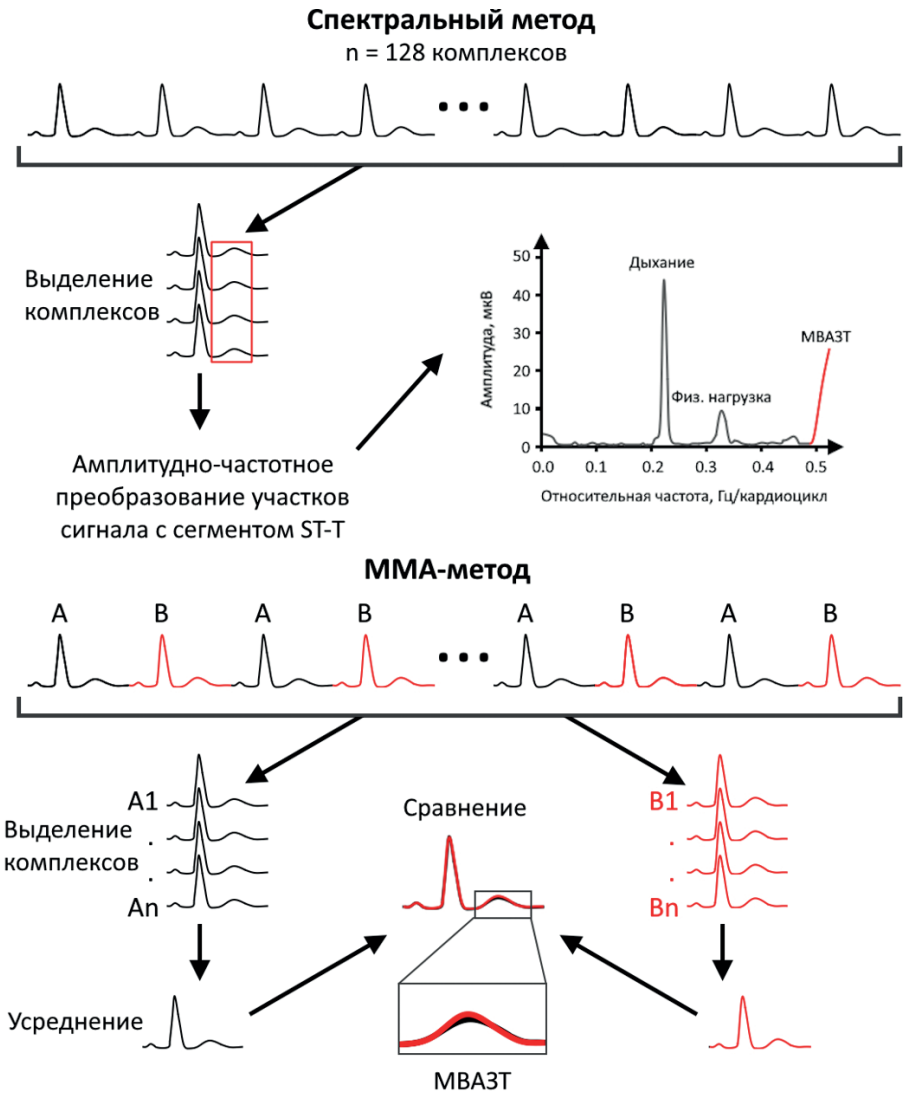

Рис. 6. Методики оценки микровольтной альтернации зубца Т, где единица «Гц/кардиоцикл» означает, что колебания с частотой N Гц/КЦ происходят каждые 1/N кардиоциклов. Таким образом, МВАЗТ имеет частоту 0,5 Гц/КЦ, между 2 соседними волнами Т.

ниями для дальнейшего изучения данного показателя являются его оценка как предиктора риска развития аритмий у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и как показателя для выбора и направления терапии [65].

Вариабельность ПЦ МВАЗТ, зависящая от характеристик исследуемой популяции, стала причиной выполнения мета-анализа A.Gupta et al. (2012). В отличие от большинства ранее проведенных исследований, вместо оценки ПЦ ПР/ОР, сильно зависящих от распространенности заболевания в исследуемой популяции, авторы выполнили тест отношения правдоподобия (ОП, likelihood ratio/LR), который, как и его компоненты (чувствительность и специфичность) не имеют такой особенности. Задачей мета-анализа было определение возможности теста на МВАЗТ улучшать риск-стратификацию ЖЖА и ВСС. В результате анализа 20 исследований (n = 5945), в том числе, после изучения популяций «MADIT-II-подобных» (перенесенный ИМ и ФВ ЛЖ <30%) и «SCD-HeFT-подобных» (ХСН II и III класса по NYHA и ФВ ЛЖ <35%) пациентов были получены достаточно скромные результаты теста ОП МВАЗТ. Так, считающееся значимым ОП ПР >5 не было достигнуто (лишь в 1 исследовании был получен результат ОП ПР >3). Для ОП ОР результаты были несколько лучше: значение <0,2 было достигнуто в 8 из 17 исследований, что в целом сходится с характерной для МВАЗТ высокой ПЦ ОР. Риск-стратифицирующая способность МВАЗТ была невысокой также и в дополнительно изученных популяциях. Среди «MADIT-II-подобных» пациентов с ежегодным риском ВСС 6% отрицательный тест на МВАЗТ выделял группу с 4,3% ежегодным риском ВСС, а положительный или неопределенный - с 7,1%. В популяции «SCD-HeFT-подобных» пациентов с ежегодным риском ВСС 2,95% выделенная по результатам теста группа высокого риска имела риск ВСС 3,9%, а низкого - 2,6%. При замене конечной точки с ВСС на развитие желудочковой тахиаритмии значимых отличий в стратификации получено не было. Согласно выводам авторов, такое слабое улучшение стратификации с помощью теста на МВАЗТ, вряд ли позволит значительно улучшить отбор пациентов, направляемых на профилактическую имплантацию ИКД [66].

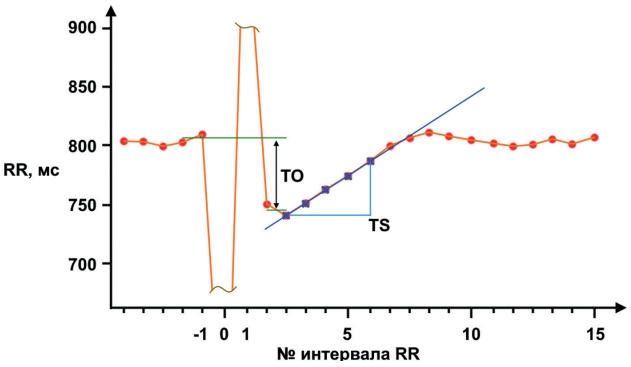

Рис. 7. Параметры турбулентности сердечного ритма, где TO - начало турбулентности (отражает ускорение ритма после ЖЭ), TS - наклон турбулентности (отражает скорость замедления ритма после первоначального ускорения). В норме TO <0%, TS >2,5 мс/RR.

Таким образом, противоречия результатов исследований и мета-анализов поддерживают интерес к изучению МВАЗТ: как с точки зрения потенциала ее клинического применения у различных групп пациентов, так и с точки зрения лежащих в ее основе ЭФ механизмов [67].

Посвященные ЖА и ВСС клинические рекомендации Американской кардиологической ассоциации от 2017 г. утверждают об отсутствии научного консенсуса относительно этого ЭКГ-показателя [28]. В отечественных и европейских рекомендациях МВАЗТ не фигурирует, однако макроАЗТ упоминается среди критериев диагностики LQTS [23, 26].

Инверсия зубца Т (ИЗТ)

ИЗТ, то есть изменение нормальной для рассматриваемого отведения полярности зубца Т на противоположную, является неспецифическим ЭКГ-феноменом и может быть как вариантом нормы (к примеру, в правых грудных отведениях у детей), так и патологическим признаком. Патологическая ИЗТ проявляется при гипертрофии желудочков (включая ГКМП), АКМП, КМП такоцубо, блокадах НПГ, синдроме Бругада и некоторых вариантах LQTS, электролитных нарушениях, передозировке сердечных гликозидов и психостимуляторов, ишемии миокарда, ТЭЛА, внутричерепной гипертензии. Кардиомиопатии представляют собой важную причину внезапной смерти, в особенности у лиц молодого возраста, вследствие чего большое число исследований было посвящено ИЗТ при кардиомиопатиях. ИЗТ также изучалась у постинфарктных пациентов, в составе паттерна систолической перегрузки при гипертрофии ЛЖ и просто как изолированный ЭКГ-феномен в общей популяции.

В исследовании B.Milovanović et al. (2006), выполненном на выборке из 881 перенесшего ИМ пациента, наличие ИЗТ в ортогональном отведении X было одним из достоверных предикторов повышенного риска общей смертности и ВСС (ОР 1,9, p = 0,012) [68]. Рандомизированное исследование P.Okin et al. (2014), включившее 7409 пациентов с артериальной гипертензией из выборки исследования LIFE, имело целью оценку ПЦ динамики паттерна систолической перегрузки. Результаты исследования были ожидаемыми: появление на фоне антигипертензивной терапии ЭКГ-признаков систолической перегрузки ассоциировано с худшим прогнозом, в том числе в отношении ВСС (ОР = 2,19, p = 0,035) [69].

Изучению ИЗТ как предиктора риска ВСС в общей популяции были посвящены крупные когортные исследования финских авторов. Так, J.Laukkanen et al. (2014) было выполнено исследование на когорте из 1951 мужчины (средний возраст 55,6 лет), в котором изучалась изолированная ИЗТ в отсутствие депрессии сегмента ST или блокад НПГ. Наличие такой ИЗТ ассоциировалось с повышением риска ВСС в 20-летнем периоде наблюдения в 3,3 раза (p <0,001) при одномерном анализе и улучшало реклассификацию по IDI-методике (IDI-индекс 0,014, p = 0,036) при добавлении к модели, основанной на клинико-анамнестических факторах [70]. В другом, уже упоминавшемся популяционном исследовании, выполненном A.Holkeri et

al. (2020)., ИЗТ была одним из наиболее значимых ЭКГ-маркеров риска ВСС (ОР = 2,29, p = 0,005) и вошла в итоговую комбинированную риск-стратификационную модель [22].

Достаточно пристально ИЗТ изучается как предиктор риска ВСС у пациентов с АКМП. T.Agbaedeng et al. (2022) по результатам мета-анализа 52 исследований по данной теме (n = 5485 чел.) было выявлено, что ИЗТ у таких пациентов ассоциирована с повышением риска ВСС в 1,12 раза (p <0,05). Другими важными факторами были мужской пол (ОР = 2,08), дисфункция правого желудочка (ОР = 6,99) и fQRS (ОР 6,55) [71].

ИЗТ упоминается в современных рекомендациях, посвященных ЖА и ВСС. В европейских рекомендациях оценка ИЗТ входит в алгоритм обследования пациента с впервые возникшей устойчивой ЖТ. Утверждается о перспективности для применения этого маркера в риск-стратификационных моделях [26]. В рекомендациях Американской кардиологической ассоциации ИЗТ представлена как диагностический признак синдрома Бругада, ассоциированного с повышенным риском ВСС у молодых лиц [28]. Отечественные рекомендации не упоминают ИЗТ как «отдельный» ЭКГ-феномен [23].

Турбулентность сердечного ритма (ТСР)

Феномен краткосрочных колебаний длительностей RR-интервалов после желудочковой экстрасистолы был впервые описан G.Schmidt et al. (1999) у пациентов, перенесших ИМ, и впоследствии лег в основу понятия о ТСР [72]. ТСР характеризуется параметрами начала (ТО) и наклона турбулентности (TS), отражающими выраженность изменения ЧСС после ЖЭ и скорость ее восстановления. Данные параметры представлены на рис. 7.

Целесообразно представить крупный систематический обзор и мета-анализ M.Disertori et al. (2016), посвященный оценке аномальной ТСР как предиктора развития ЖЖА и ВСС у пациентов, перенесших ИМ, и у пациентов с ХСН (20 исследований, n = 12832) [73]. Кроме изучения стандартных параметров ТСР, были включены работы, посвященные показателю мощности замедления сердечного ритма (deceleration capacity, DC). Этот маркер, рассчитываемый на основе рядов RR-интервалов, отражает усредненную «выраженность» эпизодов замедления сердечного ритма на протяжении длительной записи ЭКГ и, по утверждению авторов методики, характеризует активность парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС). Аномальная ТСР имела высокую специфичность (70-90%) в отношении общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и развития аритмических событий как у пациентов с ХСН (ОР ВСС = 3,73, ОР ЖА = 2,51), так и у пациентов после ИМ (ОР ВСС = 4,82, ОР ЖА = 4,48), причем наличие сниженной DC дополнительно повышало риск. При изучении нарушений ТСР в комбинации с МВАЗТ мета-анализ данных выполнен не был из-за значительной гетерогенности данных. Авторы отмечают ценность аномальной ТСР как предиктора риска сердечно-сосудистой и аритмической смерти (отношение подобия ПР 4,1 и 2,7 соответственно) у постинфарктных пациентов и предлагают рассмотреть оценку ТСР как дополнительный метод выявления среди таких пациентов группы высокого риска по ЖА с целью имплантации ИКД, однако указывают на недостаток данных для постинфарктных пациентов с ФВ ЛЖ <30% и более низкую ПЦ в группе пациентов с ХСН. Также авторы предлагают обратить внимание на комбинацию ТСР и МВАЗТ как улучшающую прогностическую ценность. В действующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по ЖА и ВСС упоминаний ТСР нет.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР)

Систематическое изучение ВСР началось в 1960-х годах XX века и было связано с развитием методов обработки ЭКГ-сигнала и изобретением ХМ. Аномальная ВСР, отражающая нарушения автономной регуляции физиологических процессов, является предиктором повышенной смертности в популяциях пациентов с кардиологическими (ИМ, ХСН) и иными заболеваниями.

S.C.Fang et al. (2019) был выполнен мета-анализ исследований ВСР у пациентов с ССЗ (28 работ, n=3094). Оценивалась корреляция параметров временных и частотных параметров ВСР с показателями смертности от всех причин и сердечно-сосудистыми событиями (в том числе, ЖЖА и ВСС). Было установлено, что у пациентов с ИМ низкие показатели ВСР ассоциированы с повышенной смертностью от всех причин (ОР = 2,27, p <0,01) и риском развития СС событий, включая ВСС (ОР = 1,41, p <0,01), тогда как у пациентов со стабильной ИБС и ХСН различия не достигли уровня достоверности. Среди показателей ВСР наиболее значимыми были низкие значения SDNN и мощности низкочастотной части спектра (LF). Авторы отмечают, что полученные ими данные не противоречат результатам предыдущего мета-анализа от 2009 г., продемонстрировавшего корреляцию сниженного SDNN с высокой смертностью у постинфарктных пациентов. Отсутствие достоверной корреляции параметров ВСР и риска СС событий у пациентов со стабильной ИБС и ХСН авторы объясняют комплексностью нарушений гемодинамики и автономной регуляции сердечной деятельности при хроническом течении заболевания, затрудняющей однозначное выделение конкретных маркеров.

С другой стороны, согласно заключению авторов, изучение параметров ВСР у пациентов с ССЗ может быть рассмотрено со стороны отслеживания прогрессирования нарушений автономной регуляции сердечной деятельности [74]. Также остается перспективным изучение применимости оценки ВСР для предикции и стратификации риска ВСС в общей популяции и у пациентов без тяжелой СС и сопутствующей патологии: исследования, посвященные этому вопросу, пока относительно немногочисленны.

Отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ЖА и ВСС пока не регламентируют применение ВСР для стратификации риска ВСС, однако европейские рекомендации 2022 г. утверждают о потенциальной перспективности результатов проведенных исследований [26].

Модели риск-стратификации на основе комбинаций ЭКГ-показателей

Помимо аналитического поиска новых ЭКГ-маркеров с высокими чувствительностью, специфичностью и ПЦ ряд авторов применяет синтетический подход, то есть определение комбинаций различных показателей, связанных с наибольшим увеличением ОР и ПЦ.

Знаковым в этом направлении стало исследование REFINE авторов D.Exner et al. (2007), посвященное комбинированной оценке субстрата ЖА и влияния АНС. В ходе изучения ЭКГ-маркеров у перенесших ИМ пациентов (n = 322) были выделены TCP и MBAЗТ как ассоциированные с наиболее высоким ОР и имеющие лучшие значения классификации при ROC-анализе (receiver operating curve). Также в модель была включена ФВ ЛЖ как признанный маркер риска ВСС. Комбинированная модель показала чувствительность 62%, специфичность 74%, ПЦ ПР 19% и ПЦ ОР 95%. Такая низкая ПЦ ПР является характерной особенностью TCP и MBAЗТ [75].

В ходе упомянутого исследования A.Holkeri et al. (2019) была разработана комбинированная модель на основе наиболее достоверных ЭКГ-маркеров риска ВСС. В нее вошли ЧСС >80/мин, длительность PR >220 мс, длительность QRS >110 мс, признаки ГЛЖ и инверсия зубца Т. Наличие 3 и более баллов ассоциировалось с 10-кратным повышением риска ВСС (ОР 10,23, p <0,001). Использование ЭКГ-модели в дополнение к стандартной, основанной на клинико-анамнестических и лабораторных параметрах, позволило добиться улучшения ПЦ; при оценке с помощью С-индекса Харрелла (повышение на 0,028, p <0,05), NRI (0,397, p <0,001) и IDI-статистики (0,037, p <0,001). Совместное применение обеих моделей обоснованно реклассифицировало 21,1% случаев ВСС в группу высокого риска и 4,0% случаев без ВСС - в группу низкого риска [22]

А.Фролов и др. (2019) предложили новую комбинированную модель ЭКГ-стратификации риска ЖЖА на основе индекса ЭНМ. Индекс рассчитывался с помощью регрессионной модели, учитывающей наличие fQRS, угла QRST >105°, длительности QT >394 мс и MBAЗТ >23 мкВ с индивидуальными коэффициентами весов компонентов. Показатели были выбраны по наиболее высокому уровню достоверности различий. Индекс «сбалансированно» отражает фазы деполяризации и реполяризации и включает показатели, характеризующие субстрат и триггеры ЖА. По результатам исследования у пациентов с СС заболеваниями (n = 1014) была показана чувствительность 75%, специфичность 78%, ПЦ ПР 77% и ПЦ ОР 76%. Также стандартизированная формула расчета делает индекс ЭНМ удобным для автоматизированной оценки [76].

Н.Илов и др. (2021) представили первые результаты продолжающегося проспективного российского исследования, посвященного предикции риска ЖЖА у пациентов с ХСНнФВ (n = 165). По результатам анализа ряда ЭКГ-маркеров ЭНМ была построена регрессионная модель, включившая длительность зубца Р, интервала TpTe и значение Корнелльского произведения. Модель показала чувствительность 61,1%, специфичность 59,6% и диагностическую эффективность 60%. Особенностью данной модели является включение в нее параметра зубца Р, поскольку связь ремоделирования предсердий с риском ВСС также изучается. Авторы отмечают невысокий уровень значимости различий и ожидают повышения его в процессе накопления данных продолжающегося исследования [77].

Несмотря на перспективные результаты проведенных исследований, в клинических рекомендациях по ЖА и ВСС пока не представлены шкалы и калькуляторы риска ВСС на основе комбинированных ЭКГ-моделей.

Новые ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда

Новые подходы к изучению ЭКГ-данных с применением теории информации, нелинейной динамики и новых методов анализа сигналов позволили разработать индексы и критерии, отражающие особенности частотной картины, динамику, самоподобие и хаотичность процессов электрической активности сердца и вегетативной регуляции сердечной деятельности. К этой группе относятся энтропийные параметры ВСР [78], периодическая динамика реполяризации (PRD) [79, 80, 81], параметры глобальной электрической гетерогенности (GEH) [82], энтропия интервала QT [83], индекс f99 [84, 85]. В исследованиях эти показатели демонстрировали потенциальную применимость в качестве маркеров риска общей и сердечно-сосудистой смертности и развития ЖЖА, в том числе, у пациентов с ИБС, ИМ, ХСНнФВ. Энтропийные параметры ВСР также изучались на предмет краткосрочной (в течение минут и часов) предикции ВСС и показали потенциальную перспективность.

Особенностью многих новых интегральных ЭКГ-показателей является их неочевидная и сложная объяснимость, в том числе, клиническая. Несмотря на продемонстрированную ПЦ, авторская методика оценки параметра часто представляет собой «черный ящик», а предполагаемая связь с физиологическими механизмами основывается на необычных или новых теориях (фрактальная динамика электрических процессов миокарда, связь периодической залповой активности симпатической нервной системой с колебаниями вектора реполяризации и т.п.). Новые ЭКГ-маркеры предстоит еще активно изучать, но, возможно, именно они смогут помочь еще более глубокому пониманию патогенеза жизнеугрожающих аритмий и сделать значительные шаги в направлении решения проблемы первичной профилактики ВСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка ЭКГ-моделей риск-стратификации ВСС остается важной нерешенной проблемой современной медицины. Помимо поиска новых ЭКГ-маркеров также представляет интерес сравнительный анализ ПЦ давно изучаемых, но неизученных окончательно, «общепризнанных» показателей и синтез результатов исследований, но эту задачу крайне усложняет гетерогенность исследуемых популяций и применяемых методик (конечных точек исследо-

ваний, выбранных пороговых значений для ЭКГ-маркеров). Так, различные мета-анализы продемонстрировали, что ценность ЭКГ-предикторов значимо зависит от основного заболевания, в связи с чем их изучение для оценки риска ВСС может быть более перспективным не в общей популяции, а в привязке к конкретным нозологиям и с учетом клинико-анамнестических факторов риска ССЗ. Кроме того, нередко наблюдаемая противоречивость результатов исследований отдельных ЭКГ-маркеров может свидетельствовать о перспективности изучения и оценки не столько отдельных показателей, как их комбинаций, связанных с наиболее сильным повышением риска ВСС и отражающих разные «грани» патогенеза ЖА (субстрат и триггер, нарушения деполяризации и реполяризации) и разработки риск-стратификационных моделей на этой основе.

Важными задачами являются стандартизация подходов к выполнению тестов и интерпретации результатов, проверка новых методов и моделей в проспективных рандомизированных исследованиях.

Специфической тенденцией в современных научных работах по данной проблеме является синтез медицинских, математических знаний и информационных технологий, требующий мультидисциплинарного подхода, поскольку многие новые ЭКГ-показатели требуют применения сложных, «наукоемких» методов и алгоритмов оценки.

Обширность и неоднородность популяции с факторами риска ВСС, сложная многофакторность аритмогенеза и огромный клинический потенциал результатов исследований дают основание именовать проблему ЭКГ-стратификации риска ВСС одним из «святых Граалей» кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *American Heart Journal*. 1989;117: 151-9. https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90670-4.
2. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98: 2334-51. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2334.
3. Mazur A, Kusniec J, Strasberg B. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2005;5(2): 86-95.
4. Andrade FR, Eslami M, Elias J, et al. Diagnostic clues from the surface ECG to identify idiopathic (fascicular) ventricular tachycardia: correlation with electrophysiologic findings. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1996;7: 2-8. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00454.x.
5. Grant AO. Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16 Suppl 1: 3-7. https://doi.org/10.1111/j.1540 8167.2005.50104.x.
6. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT syndrome and electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019;8(2): 122-30. https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.
7. Zhilin Qu, Weiss JN. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annual Review of Physiology*. 2015;77: 29-55. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071622.
8. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103: 196-200. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.196.
9. Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, et al. First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *European Heart Journal*. 2011;32(15): 1875-80. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr139.
10. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm*. 2011;8(1): 93-100. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.020.
11. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, et al. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(1): 84-90. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.975342.
12. Holmqvist F, Thomas KL, Broderick S, et al. Clinical outcome as a function of the PR-interval-there is virtue in moderation: data from the Duke Databank for cardiovascular disease. *Europace*. 2015;17(6): 978-85. https://doi.org/10.1093/europace/euu211.
13. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, et al. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(9): 672-80. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308956.
14. Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: the role of P-duration contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm*. 2014;11(1): 93-8. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.003.
15. Li YQ, Zhao S, Chen KP, et al. Heart rate-adjusted PR as a prognostic marker of long-term ventricular arrhythmias and cardiac death in ICD/CRT-D recipients. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(3): 259-264. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.001.
16. Мамчур СЕ, Ардашев АВ. Внезапная сердечная смерть и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Вестник аритмологии*. 2014;(76): 30-36 [Mamchur SE, Ardashev AV. Sudden cardiac death and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2014;(76): 30-36. (In Russ.)].
17. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130: e199-e267. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040.
18. 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. *European Heart Journal*. 2021;42(5): 373-498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
19. 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4594. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594.
20. Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. *European Heart Journal*. 2009;30(23): 2908-14. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp321.
21. Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä TV, et al. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. 2018;20: 50-5. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.08.002.
22. Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, et al. Predicting sudden cardiac death in a general population using an electrocardiographic risk score. *Heart*. 2020;106(6): 427-433. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315437.
23. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминущий НМ, и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.
24. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy. *European Cardiology*. 2021;16: e55. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364.
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145: e895-e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.
26. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2022;43(40): 3997-4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262.
27. Chua KC, Teodorescu C, Reinier K, et al. Wide QRS-T angle on the 12-lead ECG as a predictor of sudden death beyond the LV Ejection Fraction. *Journal Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(7): 833-9. https://doi.org/10.1111/jce.12989.
28. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138: e272-e391. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000548.
29. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy. *Journal of American Heart Association*. 2021;10: e021987. https://doi.org/10.1161/jaha.121.021987.
30. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118(17): 1697-704. https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.770917.
31. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113: 2495-501. https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.595892.
32. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1: 258-68. https://doi.org/10.1161/circep.107.763284.
33. Luo G, Li Q, Duan J, et al. The predictive value of fragmented QRS for cardiovascular events in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Frontires in Physiology*. 2020;11: 1027. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01027.
34. Engstrom N, Dobson G, Ng K, et al. Fragmented QRS is associated with ventricular arrhythmias in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27(1): e12910. https://doi.org/10.1111/anec.12910.
35. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology*. 2014;63(18): 1879-89. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.021.
36. Rattanawong P, Riangwiwat T, Kanitsoraphan C, et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(4): e12533. https://doi.org/10.1111/anec.12533.
37. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1986;74: 731-45. https://doi.org/10.1161/01.cir.74.4.731.
38. Malik M, Kulakowski P, Odemuyiwa O, et al. Effect of thrombolytic therapy on the predictive value of signal-averaged electrocardiography after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1992;70: 21-5. https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91383-f.
39. Hohnloser SH, Franck P, Klingenheben T, et al. Open

infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation*. 1994;90: 1747-56. https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1747.
40. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *European Heart Journal*. 2005;26: 755-61. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi101.
41. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age and myocardial infarct location. *Circulation*. 1997;96: 202-13. https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.202.
42. Waks JW, Buxton AE. Risk stratification for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Annual Review of Medicine*. 2018;69: 147-164. https://doi.org/10.1146/annurev-med-041316-090046.
43. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2001;104: 436-41. https://doi.org/10.1161/hc2901.093197.
44. Bazoukis G, Letsas KP, Thomopoulos C, et al. Predictors of adverse outcomes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a meta-analysis of observational studies. *Cardiology Reviews*. 2019;27(4): 189-97. https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000220.
45. Gavaghan TP, Kelly RP, Kuchar DL, et al. The prevalence of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: role of ambulatory monitoring and signal-averaged electrocardiography. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1986;16(5): 666-70. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1986.tb00009.x.
46. Cripps TR, Counihan PJ, Frenneaux MP, et al. Signal-averaged electrocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology*. 1990;15(5): 956-61. https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90223-c.
47. Chaves-Markman Â, Markman M, Santos-Veloso MAO, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: late potentials and other prognostic markers. *Cureus*. 2020;12(1): e6530. https://doi.org/10.7759/cureus.6530.
48. Milaras N, Dourvas P, Doundoulakis I, et al. Noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy: is ambulatory electrocardiography still relevant? *Heart Failure Reviews* [Preprint]. 2023. https://doi.org/10.1007/s10741-023-10300-x.
49. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *American Heart Journal*. 1957;54(1): 59-68. https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0.
50. Romano C, Genrme G, Pongiglione R, et al. [Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr*. 1963;45: 656-683. (In Italian)].
51. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *Irish Medical Journal*. 1964;54: 103.
52. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94(2): 99-102. https://doi.org/10.1159/000047299.
53. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003;108(8): 965-70. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085071.28695.C4.
54. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death. The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(10): e005485. https://doi.org/10.1161/circep.117.005485.
55. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*. 1988;1: 110-21. https://doi.org/10.1161/01.cir.77.1.110.
56. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *The New England Journal of Medicine*. 1994;330: 235-41. https://doi.org/10.1056/nejm199401273300402.
57. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92: 541-9. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00592.2001.
58. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35: 722-30. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00590-2.
59. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-Wave Alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2002;89: 79-82. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02171-3.
60. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48: 2268-74. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.075.
61. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial substudy. *Circulation*. 2008;118: 2022-8. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748962.
62. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30: 689-98. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn537.
63. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T-wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52: 1607-15. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.018.
64. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm*. 2009;6: 36-44. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.10.011.

65. Verrier RL, Klingenheben T, Malik M, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility - consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(13): 1309-24. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.029.
66. Gupta A, Hoang DD, Karliner L, et al. Ability of microvolt T-wave alternans to modify risk assessment of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2012;163(3): 354-64. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.021.
67. You T, Luo C, Zhang K, et al. Electrophysiological mechanisms underlying T-Wave Alternans and their role in arrhythmogenesis. *Frontires in Physiology*. 2021;12: 614946. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.614946.
68. Milovanović B, Krotin M, Vuković D, et al. [Early risk predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction: results of follow up of 881 patients. *Serbian Archives of Medicine*. 2006;134(11-12): 482-7. (In Serbian)]. https://doi.org/10.2298/sarh0612482m.
69. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation*. 2009;119(14): 1883-91. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812313.
70. Laukkanen JA, Di Angelantonio E, Khan H, et al. T-wave inversion, QRS duration, and QRS/T angle as electrocardiographic predictors of the risk for sudden cardiac death. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(7): 1178-83. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.026.
71. Agbaedeng TA, Roberts KA, Colley L, et al. Incidence and predictors of sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a pooled analysis. *Europace*. 2022;24(10): 1665-1674. https://doi.org/10.1093/europace/euac014.
72. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *The Lancet*. 1999;353: 1390-6. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08428-1.
73. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Heart rate turbulence is a powerful predictor of cardiac death and ventricular arrhythmias in postmyocardial infarction and heart failure patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(12): e004610. https://doi.org/10.1161/circep.116.004610.
74. Fang SC, Wu YL., Tsai PS. Heart Rate Variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Biological Research for Nursing*. 2020;22(1): 45-56. https://doi.org/10.1177/1099800419877442.
75. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINE study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(24): 2275-84. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.042.
76. Фролов АВ, Вайханская ТГ, Мельникова ОП, и др. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12): 55-61 [Frolov AV, Vaykhanskaya TG, Melnikova OP, et al. Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12): 55-61. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-55-61.
77. Илов НН, Сурикова ОН, Бойцов СА, и др. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахиаритмий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12): 4661 [Ilov NN, Surikova ON, Boytsov SA, et al. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12): 4661. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4661.
78. Shi M, He H, Geng W, et al. Early detection of sudden cardiac death by using ensemble empirical mode decomposition-based entropy and classical linear features from heart rate variability signals. *Frontires in Physiology*. 2020;11: 118. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00118.
79. Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(4): 1770-80. https://doi.org/10.1172/jci70085.
80. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *European Heart Journal*. 2017;38(27): 2110-8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx161.
81. Rizas KD, Doller AJ, Hamm W, et al. Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study. *Heart Rhythm*. 2019;16(8): 1223-31. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.024.
82. Perez-Alday EA, Bender A, German D, et al. Dynamic predictive accuracy of electrocardiographic biomarkers of sudden cardiac death within a survival framework: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1): 255. https://doi.org/10.1186/s12872-019-1234-9.
83. DeMazumder D, Limpitikul WB, Dorante M, et al. Entropy of cardiac repolarization predicts ventricular arrhythmias and mortality in patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace*. 2016;18(12): 1818-28. https://doi.org/10.1093/europace/euv399.
84. Giuliani C, Agostinelli A, Fioretti S, et al. Abnormal repolarization in the acute myocardial infarction patients: a frequency-based characterization. *The Open Biomedical Engineering Journal.* 2014;11(8): 42-51. https://doi.org/10.2174/1874120701408010042.
85. Giuliani C, Swenne CA, Man S, et al. Predictive power of f99 Repolarization Index for the occurrence of ventricular arrhythmias. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(2): 152-60. https://doi.org/10.1111/anec.12274.

https://doi.org/10.35336/VA-1224 https://elibrary.ru/XNXADC

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРИГГЕРОВ И МОДУЛЯТОРОВ ЖЕЛУДОЧКОВОГО АРИТМОГЕНЕЗА ПРИ СТАБИЛЬНЫХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е.В.Шляхто, Е.А.Рыньгач, А.А.Татаринова, Т.В.Трешкур
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Желудочковые аритмии часто ассоциированы с ишемической болезнью сердца. В то же время при данном заболевании желудочковый аритмогенез может быть инициирован многообразием триггерных факторов. Разнообразен и субстрат аритмий при различных нозологических формах стабильной ишемической болезни сердца. Так, очевидно, что у пациентов со стенокардией напряжения без выраженного фиброза и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с формированием обширных рубцовых полей, прогностическое значение желудочковых аритмий будет несхожим. Таким образом, для успешного лечения аритмий, в том числе, как компонента профилактики внезапной сердечной смерти, первостепенное значение имеет индивидуализированный патогенетический подход. Целью данной обзорной статьи является анализ и клиническая интерпретация результатов крупных и пилотных исследований (1970-2023 гг.), в которых рассматриваются этиологические, патофизиологические, патоморфологические характеристики и прогностическое значение желудочковых аритмий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: желудочковые аритмии; ишемическая болезнь сердца; внезапная сердечная смерть; стабильная ишемическая болезнь сердца; триггер и модулирующий фактор; субстрат

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000126-0).
Рукопись получена: 23.06.2023 **Исправленная версия получена:** 25.09.2023 **Принята к публикации:** 28.09.2023
Ответственный за переписку: Елена Александровна Рыньгач, E-mail: panochkaru@yandex.ru

Е.В.Шляхто - ORCID ID 0000-0003-2929-0980, Е.А.Рыньгач - ORCID ID 0000-0003-2795-5774, А.А.Татаринова - ORCID ID 0000-0001-5955-2529, Т.В.Трешкур - ORCID ID 0000-0002-7976-5588

Для цитирования: Шляхто ЕВ, Рыньгач ЕА, Татаринова АА, Трешкур ТВ. Клиническое значение триггеров и модуляторов желудочкового аритмогенеза при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Вестник аритмологии.* 2024;31(1):e16-e26. https://doi.org/10.35336/VA-1224.

CLINICAL ROLE OF TRIGGERS AND MODULATION FACTORS OF VENTRICULAR ARRHYTHMOGENESIS IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

E.V.Shlyakhto, E.A.Ryngach, A.A.Tatarinova, T.V.Treshkur
FSBI «Almazov NMRC» of MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Ventricular arrhythmias are more commonly associated with coronary artery disease. However, ventricular arrhythmogenesis can be initiated by various trigger factors against its background. The substrate of arrhythmias in various nosological forms of stable coronary heart disease is heterogeneous. The patient may have stable exertional angina without severe fibrosis or have a history of myocardial infarction with significant scarring. Therefore the predictive value and prognostic significant of ventricular arrhythmias is not always unambiguous. Thus, for the successful treatment of arrhythmias as a main component of the prevention of sudden cardiac death, an individualized pathogenetic approach is the most important. The purpose of this article is to analyze and clinically interpret the results of studies, publications for 1980-2023, in which the authors describe the etiological, pathophysiological, pathomorphological characteristics of ventricular arrhythmias and their predictive value and prognostic significant for patients with stable coronary artery disease.

Key words: ventricular arrhythmias; coronary artery disease; sudden cardiac death; chronic coronary artery disease; triggers and modulation factors of arrhythmias; substrate

Conflict of interest: none.
Funding: The study was funded by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 123021000126-0).
Received: 23.06.2023 **Revision received:** 25.09.2023 **Accepted:** 28.09.2023
Corresponding author: Elena A. Ryngach, E-mail: panochkaru@yandex.ru

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

E.V.Shlyakhto - ORCID ID 0000-0003-2929-0980, E.A.Ryngach - ORCID ID 0000-0003-2795-5774, A.A.Tatarinova - ORCID ID 0000-0001-5955-2529, T.V.Treshkur - ORCID ID 0000-0002-7976-5588

For citation: Shlyakhto EV, Ryngach EA, Tatarinova AA, Treshkur TV. Clinical role of triggers and modulation factors of ventricular arrhythmogenesis in stable coronary artery disease. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1):e16-e26. https://doi.org/10.35336/VA-1224.

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике, диагностике и лечении ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из главных причин внезапной сердечной смерти (ВСС), а с увеличением возраста пациента её доля достигает 85-90% случаев [1, 2]. Доказано, что наиболее частый непосредственный механизм ВСС, это фатальные желудочковые тахиаритмии: мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) с переходом в фибрилляцию желудочков (ФЖ) - в 62,4% случаев, ЖТ типа «torsades de pointes» - в 12,7%, первичная ФЖ - в 8,3% [3, 4]. Результаты фундаментальных и клинических исследований в области патогенеза желудочковых аритмий (ЖА) свидетельствуют о том, что для их возникновения требуется сочетание нескольких факторов, предрасполагающих к электрической нестабильности миокарда (ЭНМ). При прочих равных условиях, качественные и количественные характеристики ЖА могут в значительной степени отличаться по их прогностическому значению в зависимости от сочетания субстрата, модулирующего и триггерного фактора (табл. 1).

Субстрат ЖА может быть на клеточном и тканевом уровне, фиксированным и динамическим, локальным и диффузным. Фактически, субстрат - патоморфологическая составляющая основного заболевания. Триггерные факторы - непосредственно пусковые факторы развития аритмии. Модулирующие факторы могут быть внутренними, развивающимися на фоне основного заболевания, и внешними. Они способны трансформировать последствие влияния триггерных факторов таким образом, что одно и то же триггерное воздействие может оказать разное влияние на развитие аритмии. Результат взаимодействия модулирующих и триггерных факторов с субстратом всегда зависит от конкретной клинической ситуации, что обязательно нужно принимать во внимание. Именно поэтому ЖА нельзя расценивать как обособленный электрокардиографический (ЭКГ) феномен, подразумевающий однозначное прогностическое значение и универсальную тактику ведения больных. Так как наш обзор посвящен ЖА при стабильной ИБС то субстрат, триггерные и модулирующие факторы будут рассматриваться в рамках ее возможных клинических сценариев, преимущественно, при сохранной и умеренно сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Далее будут рассмотрены наиболее прогностически опасные и/или часто встречающиеся варианты субстрата, триггерных и модулирующих факторов, в том числе, их взаимодействие, с учетом риска возникновения жизнеопасных аритмий и возможных направлений воздействия на них.

Для стратификации ЖА по степени потенциальной опасности, было предложено несколько классификаций. модулирующих в 1971 году B.Lown и M.Wolf впервые разработали систему градаций ЖА для пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), состоящую из 5 пунктов [5]. Позднее M.Ryan (1975) модифицировал ее для пациентов со стабильной ИБС, где 3-5 градации относились к «высоким» и рассматривались как потенциально опасные [6]. Это представление было основано на исследованиях, показавших, что у больных ИБС при проведении электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца ФЖ всегда развивалась после парных экстрастимулов, которые способствовали укорочению рефрактерности и формированию ЭНМ. А дальнейшее прогрессирование аритмии до ЖТ еще в большей степени уменьшало рефрактерность сердечной мышцы, способствуя развитию фатальных ЖА.

Риск-стратификация, предложенная J.T.Bigger в 1984 г., разделяет ЖА на неопасные для жизни, потенциально опасные и опасные в зависимости от клинических проявлений, а также наличия структурной патологии сердца [7]. Более поздняя классификация, разработанная R.G.Myerburg (1984, 2001) также объединяла только количественные и качественные характеристики аритмий, по-прежнему, без учета конкретной клинической ситуации появления ЖА, субстрата, триггерных факторов и модуляторов аритмогенеза. Таким образом, в отсутствии комплексного подхода к системе стратификации ЖА, только лишь сочетание ИБС с аритмиями высоких градаций априори расценивалось как опасное [8]. Однако со временем стали появляться исследования, результаты которых свидетельствовали о том, что изолированной оценки качественных и количественных характеристик ЖА недостаточно для того, чтобы отнести аритмии к прогностически неблагоприятным [2]. Так, было показано, что наиболее неблагоприятный прогноз у пациентов со стабильными формами ИБС имеют ЖА, связанные непосредственно с транзиторной ишемией миокарда (ТИМ) - частота ВСС в таких случаях возрастала до 20% при про- и ретроспективных наблюдениях в течение 5-7 лет [9-11]. Поэтому, по мнению ряда авторов необходимо, в первую очередь, анализировать именно связь ЖА с ТИМ.

Многофакторный вклад ишемии миокарда в патогенез желудочковых аритмий

Еще в 1999-2002 гг. была дана четкая характеристика ишемическим ЖА, к которым относятся: индуцированные физической нагрузкой (ФН), воспроизводимые ЖА, сопровождающие клинические и ЭКГ признаки ТИМ (стенокардию или ее эквиваленты, а также достоверные ишемические изменения сегмента ST) [10-12]. Важным аргументом ишемического происхождения аритмий служит антиаритмический эффект (ААЭ) нитроглицерина, на фоне сублингвального приема которого происходит уменьшение (как по количеству, так и по комплексности), вплоть до полного исчезновения ЖА, связанных с ТИМ [10]. Кроме того, в качестве аргумента приводятся

результаты успешного этиопатогенетического лечения ишемических ЖА. Так, было показано, что устранение ТИМ после полной реваскуляризации миокарда (РМ) имело высокий ААЭ [13]. Авторы объясняли полученные результаты тем, что факт ишемического характера ЖА, подтвержденный на дооперационном этапе, был дополнен совпадением локализации очага аритмогенеза с бассейном стенозированной коронарной артерии (КА), в которой в последующем была выполнена РМ. Была предложена возможность прогнозирования ААЭ операции РМ у больных ИБС, основанной на выполнении нагрузочной пробы с проведением неинвазивной топической диагностики, при которой определялось место расположения очага аритмии (зарегистрированной при ФН) с последующим сопоставлением результатов топической диагностики с зоной ишемии миокарда. При их совпадении у пациентов с ЖА ишемического характера можно прогнозировать высокий ААЭ операции РМ, в случае несовпадения - ААЭ от РМ ожидать не следует [14].

Эти данные перекликаются с другой работой, выполненной в группе пациентов с ИБС, имевших одно-сосудистое поражение с гемодинамически значимым стенозом КА. В результате данного исследования так же были сделаны выводы о том, что стентирование КА приводит к исчезновению ЖА при совпадении очага ЖА с зоной кровоснабжения стенозированной КА [15]. Таким образом, РМ можно рассматривать, как возможность повлиять одновременно и на субстрат, и на пусковой (триггерный) фактор ишемических ЖА. Эти представления базируются на доказательствах того, что ишемия имеет большое многофакторное влияние на ЭНМ и может выступать и как субстрат, и как их триггерный фактор, и как мощный модулятор ЖА [16-18]. Так, развитие ишемии миокарда сопровождается торможением тканевого дыхания и одновременно активацией анаэробного гликолиза, замедлением окисления жирных кислот, которые в нормальных условиях обеспечивают энергетические потребности миокарда более, чем на 70%.

Недостаток аденозинтрифосфата (АТФ) сопровождается нарушением деятельности ионных насосов: натрий-калиевого (Na^+-K^+), кальциевого (Ca^{2+}), а также актин-миозиновой помпы. В результате кардиомиоциты теряют K^+, накапливается внутриклеточный Ca^{2+} и Na^+ и, как следствие этого, снижается сократительная способность миокарда. Накопление в цитоплазме Na^+ и воды приводит к набуханию органелл, а избыток Ca^{2+} способствует активации липаз, фосфолипаз, ферментов перекисного окисления липидов. Все эти изменения приводят к дестабилизации лизосом, повреждению мембран и ферментов кардиомиоцитов. Снижение pH <6,0 в ишемизированном миокарде в сочетании с локальной аккумуляцией катехоламинов обуславливают замедление проведения импульса, снижение возбудимости с одновременным увеличением рефрактерности. Все это приводит к клеточному разобщению, резкому снижению трансмембранного потенциала покоя, уменьшению длительности и амплитуды потенциала действия и генерации спонтанной электрической активности. Также развитию ЭНМ и образованию очагов аритмогенеза способствует накопление продуктов распада клеточных мембран и снижение глюкозы в миокарде [19]. В течение 15 мин после нарушения перфузии происходит накопление K^+ вне ишемизированного кардиомиоцита. Внеклеточная гиперкалиемия в пограничной зоне служит решающим фактором нарушения проводимости и блока проведения в раннем периоде ишемии [20-22].

На фоне острой ишемии потенциал покоя кардиомиоцита становится более положительным. Это сопровождается медленной спонтанной деполяризацией, в том числе в клетках, которые в норме не обладают автоматизмом, укорочением потенциала действия [23]. Одновременное удлинение эффективного рефрактерного периода, продолжается даже после завершения реполяризации, развивается феномен постдеполяризационной рефрактерности [24]. Было продемонстрировано, что ряд сложных и зачастую бессимптомных изменений

Таблица 1.

Звенья патогенеза желудочковых аритмий при стабильной ишемической болезни

Субстрат	Нарушение межклеточных контактов и ионного гомеостаза вследствие генетических вариантов; гипертрофия левого желудочка; постинфарктный рубец с околорубцовой (пограничной с рубцовой тканью) зоной гетерогенного миокарда; фиброз диффузный и в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда; аневризма левого желудочка; ремоделирование кардиомиоцитов и клеток проводящей системы желудочков в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда и в отдаленных от рубца участках миокарда; изменения миокарда вследствие хронической ишемии; зоны гибернирующего миокарда; эндотелиальная дисфункция; структурная патология правого желудочка.
Модулирующие факторы	Нарушение межклеточных контактов и ионного гомеостаза на фоне хронической ишемии или в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда; нарушения миокардиальной автономной иннервации на фоне хронической ишемии или в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда; метаболические изменения в кардиомиоцитах на фоне хронической ишемии миокарда; постинфарктное повреждение интрамиокардиальной сосудистой сети и микроциркуляции; нарушение систолической функции левого желудочка; нарушение диастолической функции левого желудочка; прием лекарственных препаратов, влияющих на процессы де- и реполяризации; хронический стресс.
Триггерные факторы	Транзиторная ишемия миокарда; дисбаланс автономной нервной системы на фоне физической нагрузки или психо-эмоционального напряжения; электролитный дисбаланс; эндокринная патология.

метаболизма кардиомиоцитов («ишемический каскад») предшествует появлению клинической симптоматики ишемии [20-22]. Кроме того, вследствие активации нейрогуморальных механизмов в ответ на развитие острой ишемии увеличиваются уровни норадреналина, цитокинов, эндотелина, вазопрессина, ангиотензина II (АТ II) и альдостерона. Увеличение синтеза альдостерона реализуется посредством активации рецепторов к АТ II 1 типа, роста кардиального уровня АТ II и активности мРНК альдостерон-синтазы [22, 23]. Гиперактивация этих, изначально физиологических процессов, при стабильных формах ИБС приобретает патологический характер. Так, было установлено, что альдостерон играет основную роль в формировании ряда отрицательных клинических проявлений: задержки натрия и жидкости, развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), гипертрофии и фиброзированию миокарда [24].

Роль эндотелиальной дисфункции в желудочковом аритмогенезе

Отмечено, что ЭД принадлежит важная роль в возникновении и развитии ЭНМ, как звену желудочкового аритмогенеза при ТИМ. Развивающийся при ишемии оксидативный стресс способствует выработке вазоконстрикторов. Прежде всего, к ним относят эндотелин-1 (ЭТ-1), серотонин и продукты циклоксигеназного пути превращения - простагландин Н2 (ПГН2) и тромбоксан А2 [25, 26]. В экспериментальных работах было показано, что в силу выраженных вазоконстрикторных свойств ЭТ-1 может вызывать жизнеугрожающие ЖА на фоне острой ишемии миокарда [27]. В то время как в других работах достоверно установлен и прямой аритмогенный эффект ЭТ-1, который заключается в удлинении или увеличении дисперсии монофазной части потенциала действия, удлинении интервала QT, развитии ранних постдеполяризаций, ацидозе, приводящем к усилению клеточного повреждения. На ионном уровне наблюдаемые электрофизиологические эффекты ЭТ-1 обусловлены освобождением ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо, образованием инозитолтрифосфата, угнетением задержанного тока $K+$, а также стимуляцией работы $Na+/H+$ помпы. Есть данные, что применение антагонистов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов эндотелинпревращающего фермента посредством нейтрализации действия ЭН-1 приводит к подавлению вазоконстрикции и связанных с ней ишемических ЖА [28,29]. Все это дает возможность рассматривать ЭТ-1 как одну из важнейших «молекулярных мишеней» при лечении при вазоспастической стенокардии и первичной микроваскулярной стенокардии.

Участие вегетативной нервной системы в возникновении желудочковых аритмий

Было показано, что частота встречаемости ишемии миокарда перед манифестацией жизнеугрожающих ЖТ/ФЖ варьирует [30]. По результатам исследования C.J.Pepine с соавт. ишемия предшествовала ЖТ в 52% случаев, в то время как в исследовании Bayes de Luna с соавт. выявили ишемию лишь у 12,6% пациентов с ЖТ [3, 31]. Не исключено, что ЖА, как клиническое проявление «ишемического каскада» нарушений метаболизма в миокарде может даже предшествовать ЭКГ и клиническим признакам ишемии [16, 32]. Есть указания на то, что более высокая частота ВСС связана со снижением порога ФЖ на фоне сочетания ишемии миокарда с гиперсимпатикотонией [9, 33]. Так, одновременная с ишемией активизация симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) значимо повышает концентрацию адреналина/норадреналина как в системном кровотоке, так и в интерстициальном пространстве ишемизированного миокарда и в пограничной зоне. Этот факт объясняют локальным блокированием механизма обратного нейронального захвата симпатических нейротрансмиттеров [33, 34]. Формирующийся при этом патологический автоматизм в дистальных отделах проводящей системы может служить механизмом развития очага аритмогенеза, или развивающиеся постдеполяризации при достижении порогового потенциала могут индуцировать ЖТ по механизму триггерной активности [31]. В экспериментальных моделях именно такое сочетание - гиперсимпатикотония на фоне ишемии, часто приводило к развитию фатальных ЖА [22, 35].

В то же время существуют работы, в которых не было получено убедительных данных о вкладе ТИМ в развитие ЖА у больных со стабильной ИБС. К примеру, во время суточного мониторирования ЭКГ количество желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) без признаков ишемии миокарда и на ее фоне значимо не различалось. В ходе нагрузочных тестов у этих пациентов количество ЖЭК в претесте, во время эпизодов ТИМ и в восстановительном периоде (ВП) оставалось без значимой динамики [36]. Вероятно, такие данные могут говорить лишь о том, что у пациентов со стабильными формами ИБС могут быть ЖА, которые как индуцированы ТИМ, так и не имеющие таковой связи, что не является противоречием [10, 11].

Установлены тесные взаимосвязи между состоянием ВНС, возникновением ЖА и развитием ВСС [33, 37, 38]. В экспериментальных и клинических исследованиях было замечено, что изменения функции ВНС могут как предшествовать развитию ЖА и, таким образом, являться модулирующим фактором (посредством изменения влияния ВНС на миокард на фоне перенесенного ИМ или хронической ишемии), так и непосредственно провоцировать ЖА - дисбаланс ВНС на фоне ФН, что будет уже выступать как триггерный фактор. Так M.Levy предложил теорию взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС в регуляции сердечной деятельности, получившую название «акцентуированного антагонизма», которая к настоящему моменту признается наиболее обоснованной [39, 40]. Суть ее заключается в том, что ингибирующее влияние парасимпатической активности в сердце прямо пропорционально уровню симпатической активности на пре- и постганглионарном уровнях, но действие вагуса возникает только в условиях достаточной активности симпатического отдела ВНС. D.P.Zipes проиллюстрировал, что денервированные участки миокарда гиперчувствительны к воздействию катехоламинов с диспропорциональным укорочением рефрактерности, появлением дисперсии рефрактерности и формированием очага аритмогенеза [41]. Если гиперсимпатикотония способствует аритмогенезу, то парасим-

патическая нервная система ингибирует отрицательные адренергические влияния на сердце и выполняет протекторную роль в отношении развития ЖА и ВСС у пациентов с ИБС [33, 42, 43]. Однако встречаются работы, в которых, напротив, показано, что повреждение миокарда может вызывать и парасимпатическую денервацию желудочков, что приводит, в целом, к электрической негомогенности миокарда и возникновению ЖА [34, 35].

Именно нарушениями симпато-вагального баланса ряд авторов и объясняет появление ЖА только в ВП нагрузочной пробы, особенно в первые его минуты [44, 45]. ЖА, которые регистрируются в покое (то есть в претестовом периоде; и на 4-й мин ВП и позже), уменьшаются или вовсе исчезают при увеличении симпатической активности (при нагрузке) и появляются / прогрессируют в фазах с преобладанием парасимпатической активности, относят к вагусным / вагусзависимым [10, 46]. Таким образом, один из наиболее изученных, неинвазивных и физиологических способов провокации влияния ВНС на ЖА - пробы с ФН [11, 47]. Показано, что у трети пациентов, у которых ЖА при суточном мониторировании ЭКГ не были зафиксированы, аритмии выявлялись только во время пробы с ФН. Таким образом, очевидно, что нагрузочные пробы занимают важную позицию в анализе поведения ЖА во время ФН, что во многом обуславливает выбор дальнейшей тактики ведения и лечения пациента [11, 48, 49].

Значение фракции выброса левого желудочка для стратификации риска внезапной сердечной смерти

Среди других параметров стратификации риска ВСС наибольшее внимание уделяется значению сократительной способности ЛЖ. На основании результатов многочисленных исследований и регистров пациенты со сниженной ФВ ЛЖ менее 40% (по Simpson) подлежат пристальному вниманию [49, 50]. Однако все чаще возвращаются к обсуждению, что изолированное использование значения систолической функции ЛЖ, как ведущего предиктора развития ВСС, не в полной мере удовлетворяет стратификации риска. Это подтверждают результаты исследования у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (КД), показавшее отсутствие срабатывания КД у большей части наблюдаемых [50]. С учетом доказанной высокой ценности сниженной ФВ ЛЖ в прогнозе ВСС уделяется большое внимание ЭФИ с программируемой стимуляцией желудочков, в частности у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (40-50%) [51, 52]. Однако по представлениям других авторов не имеет смысла проведение внутрисердечного ЭФИ больным, имеющим показания к имплантации ИКД с целью первичной или вторичной профилактики ВСС (класс III; уровень доказательности B-R) [53]. При этом в большом проценте случаев у этих пациентов после имплантации КД не развивались ЖА, которые требовали бы его срабатывания.

При сопоставлении частоты срабатывания КД у пациентов с ИМ в анамнезе и ФВ ЛЖ >40% с аналогичным показателем в группе у пациентов с ФВ ЛЖ <35% было показано, что они сопоставимы (22% и 21%, соответственно) [54, 55]. Кроме того, имплантация КД является паллиативным дорогостоящим способом профилактики ВСС. В немногочисленных популяционных исследованиях и регистрах с включением тысяч наблюдений показано, что в абсолютных цифрах среди случаев ВСС преобладают пациенты с нормальной ФВ ЛЖ [56]. Так, в крупном голландском регистре (Maastricht Circulatory Arrest Registry) и популяционном американском исследовании (Oregon Sudden Unexpected Death Study) преобладали пациенты с нормальной ФВ ЛЖ [57,5 8]. В исследовании 2019 года PRESERVE EF большинство случаев ВСС были зарегистрированы при нормальной ФВ ЛЖ и, по мнению авторов, количество таких пациентов в будущем будет увеличиваться в геометрической прогрессии [54]. Учитывая вышеописанные ограничения учета ФВ ЛЖ в стратификации риска пациентов со стабильной ИБС, стало очевидно, что она должна быть дополнена другими маркерами неблагоприятного прогноза.

Значение постинфарктного рубца в формировании очагов желудочковых аритмий

Анализируя другие патоморфологические факторы, предрасполагающие к развитию ЭНМ у больных ИБС перенесших ИМ, было показано, что потенциальным аритмогенным субстратом у них является зона, разделяющая некротизированный и интактный миокард, где участки фиброза перемежаются с жизнеспособной тканью. Микроархитектура пограничной зоны является результатом комплексных ремоделирующих процессов, вовлекающих кардиомиоциты, фибробласты, клетки воспаления, локальную вегетативную иннервацию, васкуляризацию и микроциркуляцию [59-61]. Количественные и качественные характеристики фиброза миокарда ответственны за снижение эластических свойств сердечной мышцы и последующее развитие диастолической дисфункции, ухудшение сократимости миокарда с формированием систолической дисфункции, развитием нарушений ритма сердца [61].

Установлены статистически значимые корреляции между фиброзом миокарда и аритмическими осложнениями, включая ВСС [62]. Так, 3% увеличение объема соединительной ткани в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии ассоциировано с 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая желудочковые нарушения ритма [63]. Проаритмические эффекты фиброза миокарда находят подтверждение в клеточной неоднородности - различных ЭФ свойствах кардиомиоцитов и фибробластов [64, 65]. Такая неоднородность сердечной мышцы приводит к замедлению распространения деполяризации и дисперсии рефрактерности, складываются условия для формирования петель re-entry. Для этого необходим однонаправленный блок проведения в участке миокарда; длительность цикла re-entry должна превышать максимальный рефрактерный период одного из звеньев этой петли. Подобные условия реализуются вследствие анатомических предпосылок - наличие участков фиброза / рубцовой ткани или нарушения ионных токов, которые обуславливают различную рефрактерность миокарда, способствую возникновению ЖА как по механизму re-entry, так и патологического автоматизма [48, 49].

Результаты работ отдельных авторов демонстрируют, что имеет большую клиническую ценность выявление пациентов с незначительными фиброзными полями в миокарде на ранних стадиях сердечной недостаточности (с пограничным снижением ФВ ЛЖ). Однако в рутинной кардиологической практике недостаточно методов, позволяющих на ранних этапах обследования заподозрить его наличие.

На молекулярном уровне при развитии фиброза обнаружена статистически значимая корреляция между концентрацией N-концевого пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови и объемной фракцией коллагена III у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью [67]. Основными клетками фиброгенеза в миокарде признаны фибробласты, имеющие наибольшее сродство с интактной тканью, которые также способны образовываться в результате эпителиально-мезенхимального перехода в ответ на повреждение, которое стимулирует экспрессию таких факторов, как ЭД-1, трансформирующий 1β-фактор роста (TGF-1β) и ангиотензин II [67-70]. Большое значение для инициации фиброза отводится окислительному стрессу - конечному общему пути повреждения миокарда при ИБС [71]. Однако и относительно описанных выше биомаркеров, имеющих на современном этапе наиболее убедительную доказательную базу диагностической ценности, существует ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. Важным аспектом изучения фиброза является не только его интерпретация в качестве типового патологического процесса, но и рассмотрение как системного поражения различных органов и тканей.

С момента доказательства роли фиброза в развитии дисфункции миокарда как аритмогенного субстрата его стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени. Причем, фиброгенез расценивается именно как динамичный процесс, способный к регрессу или существенному снижению темпов прогрессирования при определенных условиях [72]. В частности, устранение провоцирующего воздействия является одним из основных и эффективных терапевтических подходов. Однако в современной практике наиболее реалистичной терапевтической целью является замедление прогрессирования фиброза, а не его регресс, как возможного воздействия на субстрат желудочкового аритмогенеза [72]. К примеру, лечение основного заболевания, ИБС, такими препаратами, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты альдостерона, статины оказывают антифибротические эффекты. Такая терапия способна вызывать обратное ремоделирование сердца, уменьшать частоту потенциально опасных ЖА [73].

В то же время нельзя не указать, что в некоторых исследованиях было установлено, что у пациентов с перенесенным ИМ в 1,2% случаев возникает ЖТ, очаг которой локализован в части миокарда, не связанного ни с ТИМ, ни с ПИКС. Подчеркивается, что у пациентов с ПИКС возможны ЖТ, исходящие из ЛЖ, но имеющие неишемический субстрат. Так, к примеру, ЖТ с локализацией очага в базальных отделах ЛЖ предполагает потенциальный неишемический периваскулярный субстрат [74].

Правожелудочковые аритмии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Отдельного внимания заслуживают аритмии, располагающиеся в правом желудочке (ПЖ), чаще их рассматривают либо как проявление структурной патологии ПЖ (например, при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ), либо как идиопатические нарушения ритма. Только отдельные клинические работы освещают проблему ЖА правожелудочковой локализации у пациентов с ИБС. Еще в 1996 г. J.L.Merino и соавт. описали случай пациента с ПИКС в ЛЖ, у которого с помощью инвазивного картирования была верифицирована ЖТ, очаг аритмогенеза, которой локализовался в ПЖ [75]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в 3 клинических случаях успешного лечения ЖА у пациентов с левожелудочковым рубцом после ИМ, очаг которой при этом локализовался в ПЖ [76, 77]. В другом наблюдении было показано, что ЖТ у пациентов с ПИКС, как правило, включает эндокард ЛЖ и вовлечение ПЖ в аритмогенный субстрат считается необычным, однако встречается в 1,8% [78]. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть роль топической диагностики ЖА и детализации причин их возникновения в структурах ПЖ, что, в свою очередь, значимо при выборе подхода к коррекции данных аритмий.

Роль психологического фактора в желудочковом аритмогенезе у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца

Среди важных триггеров, индуцирующих ЖА, многие авторы считают доказанной причинно-следственную связь аритмии с тревожными, тревожно-фобическими, невротическими расстройствами, как в общей популяции, так и среди пациентов со стабильной ИБС [78]. XXI век характеризуется высоким уровнем личностной тревожности при одновременном угнетении социальных связей, что свидетельствует о напряжении психоэмоциональной сферы и, в свою очередь является важнейшим звеном в этиопатогенезе фонового заболевания - ИБС [79-81]. Показано, что ИБС чаще возникает у людей с легковозбудимой нервной системой, выраженным стремлением к соперничеству, постоянному эмоциональному напряжению - поведенческий тип А. Для данного типа личности характерно повышение общего холестерина крови, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, 17-гидроксикортикостероидов, которые являются мощными модифицируемыми факторами риска ИБС. Установлено, что различные отрицательные эмоции (отчаяние, страх, гнев, тревога, тоска) сопровождаются однотипными изменениями ВНС, а именно, повышением активности симпатоадреналовой системы, что приводит к увеличению секреции катехоламинов и запускает гуморальный каскад, предшествующий развитию и способствующий прогрессированию ЭНМ. Такой дисбаланс симпатического и парасимпатического влияния ВНС на сердце - одно из основных звеньев в развитии очага аритмогенеза на фоне как острого, так и хронического стресса [82]. Так, Ch.Vega (2004) в лабораторных условиях, выявил, что тест с воспроизведением гнева, как модель острого психологического стресса, вызывал появление признаков ЭНМ у пациентов с ИБС и имплантированными КД в сравне-

нии с контрольной группой, а D.Magri, G.Piccirillo с соавт. показали, что при увеличении симпатической активности ВНС пропорционально изменялся индекс вариабельности QT-интервала, как проявление временной дисперсии реполяризации миокарда [83]. У пациентов со стабильными формами ИБС при проведении теста «воспроизведение гнева» индекс вариабельности QT-интервала не снижался по сравнению с исходным уровнем. При этом в контрольной группе здоровых людей отмечалось достоверное и значительное снижение индекса вариабельности QT-интервала. Было сделано предположение, что у здоровых лиц снижение этого индекса может быть проявлением протективного влияния вагуса, в то время как, у больных ИБС этот защитный механизм нарушен [84]. В ряде работ при анализе электрограмм и данных дневника пациентов с ишемической кардиомиопатией с имплантированными КД было установлено, что в большинстве случаев разряду КД предшествовал гнев. Такая связь между стрессом и фатальными ЖА была выявлена у пациентов с имплантированными КД в момент трагедии в Нью-Йорке в 2001 году [85]. Результаты ЭФИ исследований показали, что порог для запуска рецидивирующей ЖА при остром психологическом стрессе ниже, чем при ИМ [86]. Все эти данные подчеркивают необходимость развития мультидисциплинарного подхода в кардиологии: взаимодействия с психологами, психотерапевтами, психиатрами, в том числе, для достижения успеха в лечение ЖА и профилактике ВСС.

Описаны и другие возможные провоцирующие факторы аритмогенеза у пациентов со стабильными формами ИБС. Так, обращают на себя внимание публикации, в которых подчеркивается роль тщательного сбора анамнеза заболевания с подробной детализацией времени появления ЖА относительно клинических проявлений ИБС, анализ электролитного дисбаланса, наличие или достижение стадии компенсации при эндокринной патологии, объем ишемии, площадь и тип распределения фиброза миокарда, прием антиаритмический препаратов и базовой терапии ИБС и сердечной недостаточности что, в свою очередь, может способствовать выбору оптимального пути ведения пациента [2, 9, 11, 87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неоднородность и многофакторный характер причин ЖА у пациентов со стабильными формами ИБС обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к выяснению триггерного, модулирующего факторов и патофизиологических условий, которые лежат в основе генеза аритмий: ТИМ, наличие ПИКС, психоэмоциональное и физическое напряжение, влияние ВНС, дисэлектролитные нарушения, проаритмическое действие лекарственных препаратов и др. Устранение этих факторов и эффективное лечение (медикаментозное и хирургическое) основного заболевания сердца (ИБС) - это ведущие условия для достижения успеха в лечении ЖА и профилактике ВСС. Очевидно, необходим системный подход и к созданию классификации ЖА, стратификации их риска в отношении ВСС, который бы учитывал все вышеперечисленные факторы, в первую очередь - клинические сценарии, при которых развивается аритмия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ulus T, Kudaiberdieva G, Gorenek B. The onset mechanism of ventricular tachycardia. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(3): 619-23. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.034.
2. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43: 3997-4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262.
3. Bayers de Luna AB, Coumel P, Leclercq JF Curriculum in Cardiology: Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data 157 cases. *American Heart Journal*. 1989;117: 151-159. https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90670-4.
4. Bauters C, Deneve M, Tricot O, et al. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR Study). *American Heart Journal*. 2014;113: 1142-1145. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.019.
5. Lown B, Wolf M Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease. *Circulation*.1971;44(1): 130-142. https://doi.org/10.1161/01.cir.44.1.130.
6. Ryan M, Lown B, Horn H Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 1975;292: 224-229. https://doi.org/10.1056/NEJM197501302920502.
7. Bigger JT Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *American Jounal of Cardiology*. 1984;54: 3-8. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80277-5.
8. Myerburg RJ, Huikuri HV, Castellanos A Origins classification and significance of ventricular arrhythmias. In: Spooner PM, Rosen MR, eds. *Foundations of Cardiac Arrythmias*. New York -Basel: Marcel Dekker Inc. 2001;547-569.
9. Дощицин ВЛ Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. *Российский кардиологический журнал*. 1999;1: 46-51. [Doshchitsin VL Sudden cardiac death and ventricular arrhythmias. *Russian journal of cardiology*. 1999;1: 46-51.(In Russ.)].
10. Трешкур ТВ Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2002;30: 31-38. [Treshkur TV Clinical and electrocardiographic characteristics of ischemic ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2002;30: 31-38. (In Russ.)].
11. Рыньгач ЕА, Трешкур ТВ, Татаринова АА, и др. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций. *Терапевтический архив*. 2017;89(1): 94-102. [Ryngach EA, Treshkur TV, Tatarinova AA, et al. Algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease and high-grade ventricular arrhythmias. *Ter. arkhiv*. 2017;89(1): 94-102. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/terarkh201789194-102.
12. Peters RW, Kim HJ, Buser GA, et al. Ischemically mediated sustained monomorphic ventricular tachycardia. Resolution with anti-ischemic therapy. *Chest*. 1993;104(5):

1613-1614. https://doi.org/10.1378/chest.104.5.1613.
13. Татаринова АА, Рыньгач ЕА, Трешкур ТВ О выборе лечения желудочковых аритмий при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7): 172-177. [Tatarinova AA, Ryngach EA, Treshkur TV Choice of ventricular arrhythmia therapy in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7): 3707. (In Russ.)].https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3707.
14. Трешкур ТВ, Татаринова АА, Рыньгач Е.А. Способ прогнозирования антиаритмической эффективности операции реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с желудочковыми аритмиями, спровоцированными ишемией миокарда. Патент на изобретение 27543000, С1, 31.08.2021. Заявка № 2020133895 от 14.10.2020. [Treshkur TV, Tatarinova AA, Ryngach EA A method for predicting the antiarrhythmic efficacy of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with ventricular arrhythmias caused by myocardial ischemia. Patent for invention 27543000, C1, 08/31/2021. Application No. 2020133895 dated 10/14/2020. (In Russ.)].
15. Терегулов АЮ, Терегулов ЮЭ, Фадеев ВА, и др. Дифференцированное лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца. *Практическая медицина*. 2013;69(1): 117-119. [Teregulov AYU, Teregulov YUE, Phadeev VA, et al. Differential treatment of the ventricular arrhythmias induced by physical activity at patients suffering from coronary heart disease. *Practical medicine*. 2013;69(1): 117-119. (In Russ.)].
16. Татаринова АА, Рыньгач ЕА, Трешкур ТВ. и др. Индуцированная нагрузкой желудочковая тахикардия как предиктор развития ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(2): 198-203. [Tatarinova AA, Ryngach EA,Treshkur TV, et al. Ventricular Tachycardia Induced by Exercise Test as a Predictor of Coronary Artery Disease Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(2): 198-203. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20996/1819- 6446-2019-15-2-198-203.
17. Friedman PL, Shook TL, Kirshenbaum JM, et al. Value of the intracoronary electrocardiogram to monitor myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Therapy and prevention. Angioplasty*. 1986;2: 330-340. https://doi.org/10.1161/01.cir.74.2.330.
18. Сыренский АВ, Галагудза ММ, Егорова ЕИ, и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидатного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2008;94(10): 1171-80. [Syrensky AV, Galagudza MM, Egorova EI, et al. Effect of changes in metabolic and antioxidant status in the severity of myocardial ischemia and its reperfusion. *Russ J Physiol.* 2008;94(10): 1171-80. (In Russ.)].
19. Михин ВП, Швейнов АИ, Харченко АВ Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность миокарда и показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с нестабильной стенокардией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017;5(15): 11-16. [Mikhin VP, Shveynov AI, Kharchenko AV Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on arrythmic activity of myocardium and characteristics of cardac rhythm in patients with unstable angina. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2017;5(15): 11-16. (In Russ.)].
20. George AL Jr Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123: 75-83. https://doi.org/10.1172/JCI62928.
21. Голухова ЕЗ, Громова ОИ, Булаева НИ, и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. *Кардиология*. 2017;57(12): 73-81. [Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al., Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Kardiologiia*. 2017;57(12): 73-81. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10069.
22. Robin M Sh, Yoram Rudy. Electrophysiologic Effects of Acute Myocardial Ischemia. *Circulation Research*. 1997;80: 124-138.
23. Rubart M., Zipes D.P. Mechanisms of sudden cardiac death. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115: 2305-2315.
24. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure*. 2015;3: 59-67. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.002.
25. Jun-Yu Huo, Wan-Ying Jian, Chu Chen, et al. Effects of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors on Inducibility of Ventricular Arrhythmias in Rats with Ischemic Cardiomyopathy. *International Heart Journal*. 2019;60(5): 1168-1175. https://doi.org/10.1536/ihj.19-065.
26. Самолюк МО, Григорьева НЮ Современное представление о дисфункции эндотелия у больных с коморбидной сердечно-легочной патологией (обзор). *Медицинский альманах*. 2020;1(62): 27-35. [Samoluk MO, Grigorieva Nyu Current Understanding Of Endothelial Dysfunction In Patients Presenting Comorbid Cardiopulmonary Pathology (Review). *Medical almanac*. 2020;1(62): 27-35. (In Russ.)].
27. Szabo T, Geller L, Merkely B, et al Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect? *Life Sciences*. 2000;66(26): 2527-2541. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00587-7.
28. Garjani A, Winewright CL, Zeitlin IJ, et al. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1995;25(4): 634-642. https://doi.org/10.1097/00005344-199504000-00018.
29. Lin L, Yuan WJ Involvement of endothelin-1 in acute ischaemic arrhythmias in cats and rats. *Clinical Science*. 2002;103(48): 228-232. https://doi.org/10.1042/CS103S228S.
30. Kimura S, Bassett AL, Cameron JS, et al. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78: 401-406. https://doi.org/10.1161/01.cir.78.2.401.
31. Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, et al. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. *The American Journal of Cardiology*. 1991;68: 785-788.

https://doi.org/ 10.1016/0002-9149(91)90654-4.
32. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, et al. Sudden Death in Coronary Artery Disease Acute Ischemia Versus Myocardial Substrate. *Circulation*. 1997; 96: 3215-322. https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.3215.
33. Chung WH, Lin YN, Wu MY, et al. Sympathetic Modulation in Cardiac Arrhythmias: Where We Stand and Where We Go. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13: 786. https://doi.org/10.3390/jpm13050786.
34. Kalla M, Herring N, Paterson DJ Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2016;199: 29-37. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.08.016.
35. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *European Heart Journal*. 2004;25(8): 634-641. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.018.
36. Bilchik KC, Stukenborg GJ, Kamath S, et al. Prediction of mortality in clinical practice for Medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *JACC*. 2012;60: 1647-1655. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.028.
37. Myerlurg RJ, Kessler M, Castellanos A Pathophysiology of sudden cardiac death. *PACE*. 1991;14: 935-943. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb04138.
38. Inoue H, Zipes DP Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*. 1987;75: 877-811. https://doi.org/10.1161/01.cir.75.4.877.
39. Levy MN, Zieske H Effect of enhanced contractility on the left ventricular response to vagus nerve stimulation in dogs. *Circulation Research*. 1969;24(3): 303-311. https://doi 10.1161/01.res.24.3.303.
40. Levy MN Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation Research*. 1971;29(5): 437-445. https://doi.org/10.1161/01.res.29.5.437.
41. Zipes DP, Wellens HJ Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 1998;98(21): 2334-2351. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2334.
42. Шляхто ЕВ, Новикова ИВ, Рудаков ММ, и др. Желудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца: современные концепции этиопатогенеза, диагностики и лечения. *Вестник Аритмологии*. 2002;30: 72. [Shlyakhto EV, Novikova IV, Rudakov MM, et al. Ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease: current concepts of etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Arrhythmology*. 2002;30: 72. (In Russ.)].
43. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circulation Research*. 1991;68: 1471-1481. https://doi.org/10.1161/01.res.68.5.1471.
44. Brack KE, Winter J, Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation - tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2013;18: 389-408. https://doi.org/10.1007/s10741-012-9314-2
45. Brack KE, Coote JH, Ng NG Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation. *Cardiovascular Research*. 2011;91(3): 437-446. https://doi.org/10.1093/cvr/cvr105
46. Трешкур ТВ, Капанадзе СТ, Лебедев ДС, и др. Случай идиопатической фибрилляции желудочков, индуцированный вагусной активностью. *Вестник аритмологии*. 2000: 20;76-79. [Treshkur TV, Kapanadze ST, Lebedev DS, et al. A case of idiopathic ventricular fibrillation induced by vagal activity. *Journal of Arrhythmology*. 2000;20: 76-79. (In Russ.)].
47. Аронов ДМ, Лупанов ВП Функциональные пробы в кардиологии. Москва: МЕД пресс-информ. 2003;69. [Aronov DM, Lupanov VP Functional tests in cardiology. Moscow: MED press-inform. 2003;69. (In Russ.)]. ISBN 978-5-98322-268-7.
48. Кушаковский МС Аритмии сердца. СПб.: Фолиант. 2007;672. [Kushakovsky MS Arrhythmias of the heart. SPb.: Foliant. (In Russ.)]. ISBN 978-5-939-29-245-0.
49. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine.* 2004;350: 2140-2150. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423
50. Sigh J, Hall W, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *JACC*. 2005;46: 1712- 1720. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.088.
51. Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M, et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation*. 2011;123: 2423-2430. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.959734.
52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352: 225-237. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399.
53. Ревишвили АШ, Неминущий НМ, Баталов РЕ, и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. *Вестник аритмологии*. 2017;89: 2-104. [Revishvili ASh, Neminushchy NM, Batalov, et al. RE Non-invasive topical diagnosis of non-coronary ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2017;89: 2-104. (In Russ.)].
54. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *European Heart Journal*. 2019;40: 2940-2949. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz260.
55. Ревишвили АШ, Носкова МВ, Рзаев ФГ, и др. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2004;35: 5-15. [Revishvili ASh, Novikova MV, Rzaev FG, et al. Non-invasive topical diagnosis of non-coronary ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2004;35: 5-15. (In Russ.)].
56. Бокерия ЛА, Ревишвили АШ, Неминущий НМ Внезапная сердечная смерть. Москва: ГЭОТАР-Медиа.

2011;266. [Bokeria LA, Revishvili ASh, Neminushchiy NM Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media. 2011;266. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-5629-3.
57. Gorgels AP, Gijsbers C, Vreede-Swagemakers J, et al. Out-of hospital cardiac arrest - the relevance of heart failure. The Maasricht Circulatory Arrest Registry. *European Heart Journal*. 2003;24: 1204-1209. https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00191-x.
58. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unex- pected Death Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47: 1161-1166. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.045.
59. Tatli E, Alicik G, Buturak A, et al. Arrhythmias following Revascularization Procedures in the Course of Acute Myocardial Infarction: Are They Indicators of Reperfusion or Ongoing Ischemia? *Scientific World Journal*. 2013. https://doi.org/10.1155/2013/160380.
60. Schmidt A, Azevedo GF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfuncion. *Circulation*. 2007;115: 2006-14. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568.
61. Amoni M, Dries E, Ingelaere S, et al. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy-New Avenues for Mechanism-Guided Treatment. *Cells*. 2021;10(10): 2629. https://doi.org/10.3390/cells10102629.
62. Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Косарева СН, и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1): 88-93. [Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Ter-arkhiv*. 2017;89(1): 88-93. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93.
63. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51: 2414-2421.https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.018.
64. Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126: 1206-1216. https://doi.org/10.1161/Circulationaha.111.089409.
65. Spach MS, Boineau JP Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20: 397-413. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb06199.x.
66. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circulation Research*. 2006;98: 801-810. https://doi.org/10.1161/01.res.0000214537.44195.a3.
67. Печерина ТБ, Кутихин АГ Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10): 3933. [Pecherina TB, Kutikhin AG Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10): 3933. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933.
68. Leask A Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circulation Research*. 2015;116(7): 1269-76. https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305381.
69. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circulation Research.* 2016;118(6): 1021-40. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306565.
70. Talman V, Ruskoaho H Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell and Tissue Research*. 2016;365(3): 563-81. https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9.
71. Jin L, Zhang J, Deng Z, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2. Jin et al. *Stem Cell. Research & Therapy*. 2020;11: 122. https://doi.org/10.1186/s13287-020-01633-7.
72. Rockey DC, Bell PD, Hill JA Fibrosis - a common pathway to organ injury and failure. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372: 1138-1149. https://doi.org/10.1056/nejmra1300575.
73. Tian J, An X, Niu L Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(5): 1660-4. https://doi.org/10.3892/etm.2017.4224.
74. Рыньгач ЕА, Татаринова АА, Жабина ЕС, и др. Случай успешного медикаментозного лечения желудочковой тахикардии у пациента с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(1): 89-95. [Ryngach EA, Tatarinova AA, Zhabina ES, et al. Case of Successful Medical Treatment of Ventricular Tachycardia in a Patient With Ischemic Heart Disease and Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1): 89-95. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20996/1819-6446- 2023-02-05.
75. Merino JL, Almendral J, Villacastín JP, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia from right ventricle late after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77: 1261-63. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00134-8.
76. Shalganov TN, Stoyanov MK, Genova KZ Coexistence of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and coronary artery disease in a patient with ventricular tachycardia: a highly unusual combination. *Heart Asia*. 2013;5(1): 49-51. https://doi.org/10.1136/heartasia-2013-010274.
77. Yamada T, Doppalapudi H, McEderry HT, et al. Demonstration of a right ventricular substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Europace*. 2011;13(1): 133-135. https://doi.org/10.1093/europace/euq345.
78. Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Value of right ventricular mapping in patients with postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2012;9: 938 - 942. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.02.003.
79. Оганов РГ Болезни сердца: руководство для врачей. 2016. М.: Литтерра; 118-127. [Oganov RG Heart disease: a guide for physicians. 2016. M.: Litterra; 118-127. (In Russ.)].

80. Чазов ЕИ Руководство по кардиологии. 2014. М.: МИА. [Chazov EI Guide to cardiology. 2014. M.: MIA. (In Russ.)].
81. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, 2021; 42(34): 3227-3337, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484
82. Lampert R Anger and ventricular arrhythmias. *Current Opinion in Cardiology*. 2010;25(1): 46-52. https://doi.org/10.1097/hco.0b013e32833358e8.
83. Vega C, Barclay L Mental stress can induce cardiac instability. CME Released. 2004. CME Released. - 22.03.2004.
84. Lampert R, Jain D, Burg MM, et al. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation*. 2000;101: 158-164. https://doi.org/10.1161/01.cir.101.2.158.
85. Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Centre attack. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6): 1261-64. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.032.
86. Lampert R, Joska T, Burg MM, et al. Emotional and Physical Precipitants of Ventricular Arrhythmia. *Circulation*. 2002;106: 1800-05. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031733.51374.c1.
87. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминущий НМ и др. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7): 4600. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.

https://doi.org/10.35336/VA-1220 https://elibrary.ru/YFKLTX

ТРАНСВЕНОЗНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ ЭЛЕКТРОДОВ У ДЕТЕЙ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

С.А.Айвазьян[1], А.Н.Шаматольский[2], А.В.Закревский[2], Е.А.Миронов[2], М.В.Рязанов[2], А.Л.Максимов[2]

[1]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Россия, Нижний Новгород, Нижневолжская наб., д. 2; [2] ГБУЗ НО «НИИ - специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королёва», Россия, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д.209

Описана серия из четырех клинических случаев трансвенозной экстракции электродов у детей. Показанием к операциям были неинфекционные осложнения кардиостимуляции. Осложнений операций не было.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция; трансвенозная экстракция электродов; дети

Конфликт интересов: отсутствует.
Финансирование: отсутствует.
Рукопись получена: 22.06.2023 **Исправленная версия получена:** 21.09.2023 **Принята к публикации:** 28.09.2023
Ответственный за переписку: Сергей Артемович Айвазьян, E-mail: sergei_aivazyan@mail.ru

С.А.Айвазьян - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, А.Н.Шаматольский - ORCID ID 0000-0003-2453-9257, А.В.Закревский - ORCID ID 0009-0003-7629-9096, Е.А.Миронов - ORCID ID 0009-0006-8570-5510, М.В.Рязанов - ORCID ID 0000-0002-3923-7174, А.Л.Максимов - ORCID ID 0009-0008-8793-1348

Для цитирования: Айвазьян СА, Шаматольский АН, Закревский АВ, Миронов ЕА, Рязанов МВ, Максимов АЛ. Трансвенозная экстракция электродов у детей: серия клинических случаев. *Вестник аритмологии.* 2024;31(1): e27-e33. https://doi.org/10.35336/VA-1220.

TRANSVENOUS LEADS EXTRACTION IN CHILDREN: A CASE SERIES

S.A.Aivazian[1], A.N.Shamatolskiy[2], A.V.Zakrevskiy[2], E.A.Mironov[2], M.V.Ryzanov[2], A.L.Maximov[2]

[1]Federal Budgetary «Health Institution Volga District Medical Center» of the FMBA, Russia, Nizhny Novgorod, 2 Nizhnevolzhskaya nab.; [2]State Budgetary Healthcare Institution of Nizhnevolzhskaya region «Research Institute - Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev», Russia, Nizhny Novgorod, 209 Vaneeva str.

Case series of four lead extraction procedures is described in this article. In all cases, indications for transvenous leads extraction were lead dysfunction. There were no complications of procedure.

Key words: cardiac pacing; transvenous lead extraction; children

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 22.06.2023 **Revision received:** 21.09.2023 **Accepted:** 28.09.2023
Corresponding author: Sergey A. Aivazian, E-mail: sergei_aivazyan@mail.ru

S.A.Aivazian - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, A.N.Shamatolskiy - ORCID ID 0000-0003-2453-9257, A.V.Zakrevskiy - ORCID ID 0009-0003-7629-9096, E.A.Mironov - ORCID ID 0009-0006-8570-5510, M.V.Ryazanov - ORCID ID 0000-0002-3923-7174, A.L.Maximov - ORCID ID 0009-0008-8793-1348

For citation: Aivazian SA, Shamatolskiy AN, Zakrevskiy AV, Mironov EA, Ryzanov MV, Maximov AL. Transvenous leads extraction in children: a case series. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): e27-e33. https://doi.org/10.35336/VA-1220.

Среди пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС) и кардиовертерами-дефибрилляторами дети составляют менее 1%. Это отдельная группа пациентов, стратегия лечения которой отличается от взрослой популяции [1, 2], что связано с анатомическими особенностями, с продолжающимся ростом и высокой физической активностью. При имплантации устройства ребенку заведомо известно, что в будущем потребуется замена электрода. Опыт имплантаций у детей показал, что основными причинами нарушения стимуляции у них являются рост порога стимуляции и переломы электродов [3]. Детям массой менее 15 кг рекомендуется выполнять эпикардиальную имплантацию однокамерных устройств, однако в ряде случаев электроды имплантируют эндокардиально [2]. У таких пациентов значимой проблемой в дальнейшем

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

становится непроходимость вен, через которые электроды имплантированы, а отставленные нефункционирующие электроды в отдаленные сроки приводят к неблагоприятным последствиям [4-6]. Было опубликовано всего несколько работ о проблеме трансвенозной экстракции электродов (ТрЭЭ) у детей [7-12]. В этих работах рассмотрено применение мануальной тракции, тракции с запирательным стилетом, пропиленовых и металлических дилаторов, электрохирургической диссекции устройством PERFECTA, ротационных дилляторов и лазера, экстракции бедренным доступом.

Цель настоящей работы - поделиться нашим первым опытом ТрЭЭ у детей (табл. 1 и 2).

Клинический случай 1

Мальчик, 13 лет, масса тела 44 кг, рост 162 см. По поводу полной атриовентрикулярной (АВ) блокады в возрасте 9 лет выполнена первичная имплантация двухкамерного ЭКС Adapta S (Medtronic, США), электродов 5076 CapSureFix Novus (Medtronic, США) в ушко правого предсердия и 3830 SelectSecure (Medtronic, США) в правый желудочек в межжелудочковую перегородку. В процессе роста пациента желудочковый электрод (ЖЭ) подтянулся, увеличился порог стимуляции с 2,0 В до 4,0 В. Через четыре года после первичной имплантации в связи с истощением батареи ЭКС пациенту выполнена имплантация нового ЭКС Adapta DR и нового электрода 5076 CapSureFix Novus (Medtronic, США) в правый желудочек. Старый электрод 3830 SelectSecure (Medtronic, США) выделен из сращений и удален простой мануальной тракцией без осложнений.

Клинический случай 2

Мальчик, 11 лет, вес 33 кг, рост 150 см (рис. 1а). В 2 года 7 месяцев по поводу полной АВ блокады выполнена эндокардиальная имплантация двухкамерного ЭКС Adapta S (Medtronic, США). Предсердный электрод (ПЭ) 3830 SelectSecure (Medtronic, США) имплантирован в правое предсердие. ЖЭ 3830 SelectSecure (Medtronic, США) имплантирован в межжелудочковую перегородку. Система была имплантирована справа через подключичную вену, т.к. слева выполнить пункцию подключичной вены не удалось. Через семь лет выполнена плановая замена ЭКС на ЭКС Ensura DR (Medtronic, США). Два года спустя - выраженная слабость, урежение пульса до 40 в мин. По электрокардиограмме нарушение стимуляции желудочков. Следует отметить, что мальчик - правша и занимался большим теннисом. В ходе предоперационного обследования была выполнена мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием. Заподозрен перелом ЖЭ. Выявлена окклюзия правой подключичной и безымянной вен и заподозрено наличие тромба на ЖЭ. Была запланирована операция, однако получен положительный тест на COVID-19. Пациент был переведён в обсервационное отделение для наблюдения и лечения, назначены антикоагулянты (апиксабан 5 мг

Таблица 1.

Характеристика пациентов

№ п/п	Пол	Возраст, лет	Масса, кг	Возраст ПИ	Показание к ПЭКС	Этиология НРС	СП	Режим ЭКС	ПЭ	ЖЭ	ОВД
1	м	13	44	9 лет	АВБ 3 ст	Неизвестна	нет	DDDR	MDT 5076	MDT 3830	нет
2	м	11	33	2 г 7 мес	АВБ 3 ст	Миокардит	нет	DDDR	MDT 3830	MDT 3830	ПБВ
3	ж	6	21	2 г 4 мес	АВБ 3 ст	Врожденная	нет	DDDR	MDT 5076	MDT 3830	ЛПВ
4	ж	11	50	2 г 5 мес	АВБ 3 ст	ПК ВПС	СД	VVIR	-	MDT 3830	нет

Примечание: здесь и далее ПИ - первичная имплантация; ПЭКС - постоянная электрокардиостимуляция (ЭКС); НРС - нарушение ритма сердца; СП - сопутствующая патология; ЖЭ - желудочковый электрод, ПЭ - предсердный электрод; ОВД - окклюзия вен доступа; АВБ -атриовентрикулярная блокада; ПБВ - правая безымянная вена; ЛПВ - левая подключичная вена; СД - синдром Дауна; ПК ВПС - после коррекции врожденного порока сердца.

Таблица. 2.

Показания к ТрЭЭ и результаты операций

№ п/п	Показание к ТрЭЭ	Число УЭ, n	Возраст УЭ, лет	Риск ТрЭЭ[1]	Риск ТрЭЭ[2]	Способ экстракции	КУ ТрЭЭ	ПУ ТрЭЭ	Осложнения ТрЭЭ
1	Высокий ПС	1	4	1	Пр	МТ	да	да	нет
2	Перелом ЖЭ	2	9	1	Пр	ПЭ - МТ, ЖЭ - TightRail	да	да	нет
3	Высокий ПС	2	4	1	Пр	ПЭ - МТ, ЖЭ - TightRail	да	да	нет
4	ДЭ	1	10	1	Пр	TightRail + ловушка EnSnare БД + ВТ	да	да	нет

Примечание: ТрЭЭ - трансвенозная экстракция электрода; УЭ - удаленные электроды; [1] - по шкале EROS; [2] - по калькулятору SAFETY TLE; КУ - клинический успех; ПУ - полный успех; ПС - порог стимуляции; Пр - промежуточный; МТ - мануальная тракция; ДЭ - дислокация электрода; БД - бедренным доступом; ВТ - венотомия.

х 2 раза). После получения отрицательного теста на COVID -19 выполнена чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ), тромбов и вегетаций в правых отделах сердца не выявлено. Обсуждены три варианта оперативного лечения:

- *имплантировать новую систему слева, попытаться удалить электроды справа мануальной тракцией, в случае неудачи электроды оставить и герметизировать;*
- *выполнить проводниковую реканализацию правой безымянной вены, через интродьюсер, заведенный за окклюзию, имплантировать новый ЖЭ, старый электрод попытаться удалить мануальной тракцией, в случае неудачной тракции электрод оставить и герметизировать;*
- *выполнить ТрЭЭ устройством TightRail (Spectranetics, США), при этом устройством реканализировать правую безымянную вену, через просвет устройства провести проводник, и далее через интродьюсер имплантировать новый электрод.*

Баллонную ангиопластику окклюзированной вены выполнять не предполагалось, т.к. у ребенка не было клинических проявлений венозной недостаточности правой верхней конечности, а вероятность реокклюзии вены до следующей имплантации электродов чрезвычайно высока.

Учитывая отсутствие опыта ТрЭЭ у детей, было решено попытаться выполнить проводниковую реканализацию правой безымянной вены. От имплантации новой системы слева также решено отказаться, чтобы не компрометировать левую сторону.

Операция под ингаляционным наркозом. Инвазивный мониторинг артериального давления через левую лучевую артерию. ЧП ЭхоКГ для постоянного ультразвукового контроля операции. В правую бедренную вену установлены два интродьюсера 5 Fr. Через один из них в верхушку правого желудочка проведен электрод для временной ЭКС. Через правую кубитальную вену выполнена флебография, подтверждена окклюзия подключичной и безымянной вен справа (рис. 1б). Послеоперационный рубец иссечен. Электроды отсоединены от устройства. Выполнена пункция правой аксиллярной вены. В вену установлен интродьюсер 5 Fr. Попытка антеградной реканализации подключичной и безымянной вен проводниками Command 0,014" (Abbot, США) и Roadrunner 0,035" (Cook, США) на катетере Multipurpose (Merit, США) без успеха. Попытка ретроградной реканализации через бедренную вену этим же инструментом также без успеха. Решено выполнить ТрЭЭ. Электрокоагулятором ЖЭ выделен из рубцовой ткани до места входа в подключичную вену. Выявлен перелом токопроводящей жилы под фиксирующей муфтой. Учитывая конструктивные особенности электрода, применение запирательного стилета было невозможно. Электрод удлинен двумя шелковыми лигатурами 0. Выполнена ТрЭЭ ЖЭ устройством TightRail 9 Fr (Spectranetics, США). Через просвет устройства в нижнюю полую вену заведены два металлических проводника 0,035". В ходе удаления ЖЭ произошла дислокация ПЭ. Электрод удален мануальной тракцией (рис. 1в). Гемодинамика оставалась стабильной. По данным ЧП ЭхоКГ в полости перикарда жидкости не было. Учитывая, что в отдаленные сроки риск перелома электрода, имплантированного через подключичную вену, высокий, решено имплантировать электроды через аксиллярную вену [13]. Устройство TightRail удалено, через ранее установленный в аксиллярную вену интродьюсер проведены еще два проводника в правые отделы сердца и нижнюю полую вену. Прежние два проводника удалены. Далее имплантированы два электрода. Желудочковый 5076 CapSureFix Novus 58 см (Medtronic, США) в межжелудочковую перегородку, предсердный 5076 CapSureFix Novus 52 см (Medtronic, США) с удовлетворительными параметрами стимуляции. Далее операция без особенностей. Пациент выписан на шестой день после операции.

Клинический случай 3

Девочка, 6 лет, вес 21 кг, рост 121 см. По поводу врожденной полной АВ-блокады в 2 года 4 месяца ребенку выполнена эндокардиальная имплантация двухкамерного ЭКС Adapta S (Medtronic, США). ПЭ 5076 CapSureFix Novus 52 см (Medtronic, США) имплантирован в ушко правого предсердия. ЖЭ 3830 SelectSecure (Medtronic, США) имплантирован в межжелудочковую перегородку. Через 3 года 6 месяцев после первичной имплантации ЭКС выявлено повышение порога стимуляции на ЖЭ и истощение батареи ЭКС. Попытка имплантировать новый электрод слева не удалась, была выявлена окклюзия левой подклю-

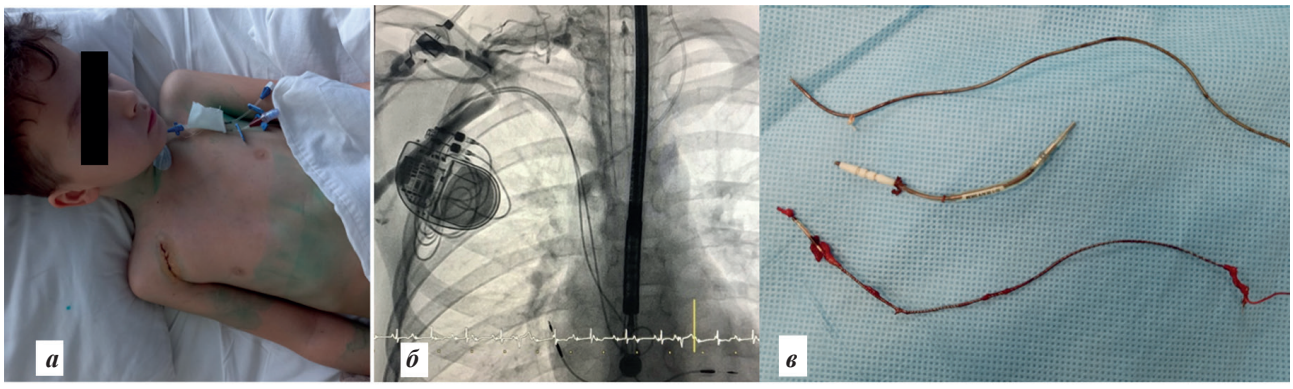

Рис. 1. Пациент после трансвенозной экстракции электродов, где а - фото пациента, б - флебограмма через кубитальную вену (подтверждена окклюзия подключичной и безымянной вен справа), в - удаленные электроды.

чичной вены. Однокамерная стимулирующая система имплантирована справа, слева генератор удален. Старые электроды удалить мануальной тракцией не удалось. Электроды оставлены. Через три месяца при контрольном осмотре в клинике мама девочки отметила, что ребенок периодически жалуется на боли в левой подключичной области. Учитывая риски инфекционных осложнений и окклюзии верхней полой вены у ребенка в отдаленные сроки, решено удалить оставленные электроды.

Через четыре года после первичной имплантации устройства выполнена трансвенозная экстракция оставленных электродов. Ингаляционный наркоз. Инвазивный мониторинг АД через левую лучевую артерию. Операция под контролем ЧП ЭхоКГ. В правую бедренную вену установлен катетер для инфузии и интродьюсер 5 Fr для обеспечения трансфеморальной ТрЭЭ в случае безуспешного удаления электрода через подключичную вену. Послеоперационный рубец иссечен. Электрокоагулятором оставленные электроды выделены из рубцовой ткани до места входа в подключичную вену, коннекторная часть электродов отсечена. В просвет предсердного электрода заведен запирательный стилет LLD EZ (Spectranetics, США), электрод удален тракцией. ЖЭ тракцией удалить не удалось. Выполнено удаление ЖЭ устройством TightRail 9 Fr (Spectranetics, США). Так как удаляемый электрод был без внутреннего просвета, использовать запирательный стилет не представлялось возможным. К электроду были привязаны две шелковые лигатуры 0, лигатуры проведены через ротационный дилятор. Гемодинамика оставалась стабильной. По данным ЧП ЭхоКГ в полости перикарда жидкости нет. Пациентка выписана на четвертые сутки после операции.

Клинический случай 4

Девочка, 11 лет, вес 50 кг, рост 130 см. Полная форма АВ канала впервые выявлена в возрасте 1 года. Сопутствующее заболевание - синдром Дауна. В год девочке выполнено суживание легочной артерии, в два года - радикальная коррекция порока. Послеоперационный период осложнился преходящей полной АВ-блокадой, что потребовало имплантации однокамерного ЭКС (ЭКС Adapta S и электрод 3830 SelectSecure (Medtronic, США)). На контрольные обследования родители привозили ребенка нерегулярно. Через 9 лет после имплантации выявлено нарушение стимуляции. Электрод, свернутый петлей, расположен в полости правого предсердия (рис. 2а). По холтеровскому мониторированию - урежение ЧСС до 50 уд/мин, истощение батареи ЭКС. Решено удалить старый электрод и имплантировать новую стимулирующую систему.

Ингаляционный наркоз. Катетеризация левой бедренной вены для проведения инфузии. Инвазивный мониторинг артериального давления через левую бедренную артерию. Операция под контролем ЧП ЭхоКГ. В правую бедренную вену установлен интродьюсер Prelude 5 Fr (Merit, США) для обеспечения трансфеморальной ТрЭЭ в случае необходимости. Через левую кубитальную вену выполнена флебография: подключичная, брахиоцефальная и верхняя полая вены проходимы. Послеоперационный рубец иссечен. Электроды отсоединены от устройства. Выполнена пункция левой аксиллярной вены. В нижнюю полую вену заведен металлический проводник 0,035". Электрокоагулятором электрод выделен из рубцовой ткани до места входа в подключичную вену. Учитывая модель электрода, применение запирательного стилета было невозможно. Коннекторная часть электрода отсечена,

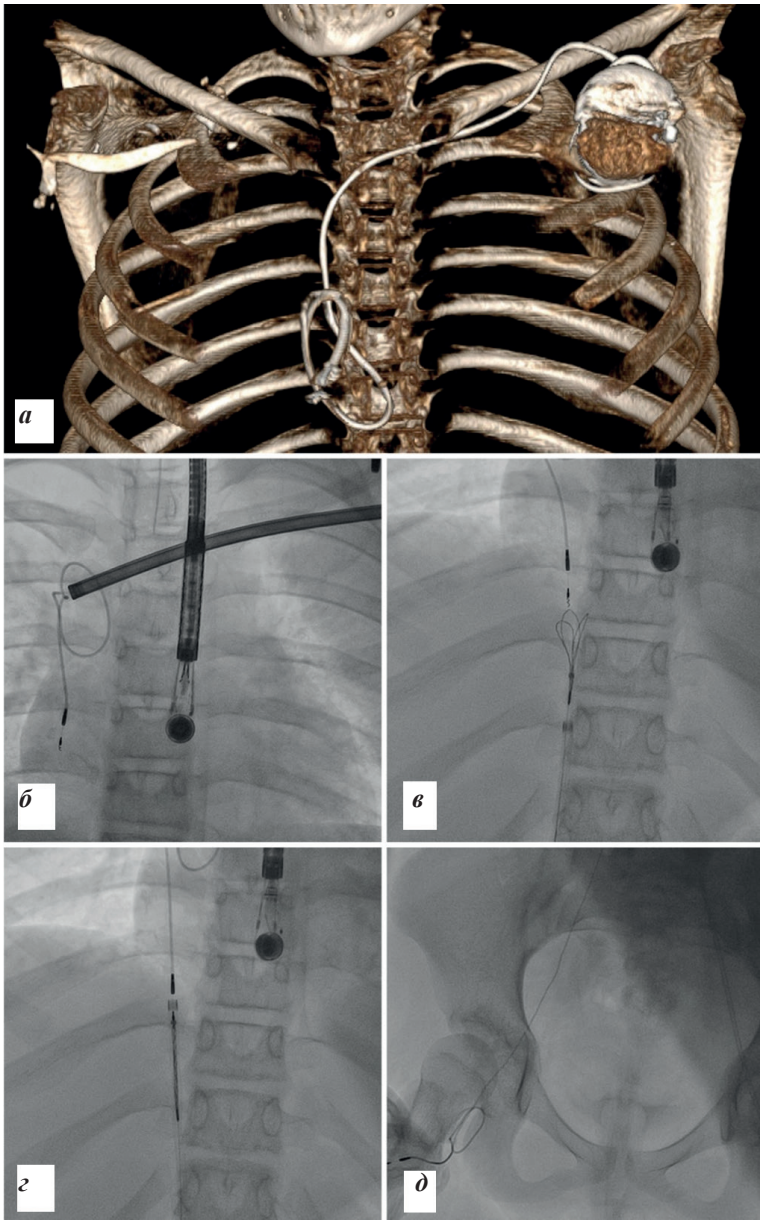

Рис. 2. Этапы обслдования и лечения девочки 11 лет: а - мультиспиральная компьютерная томография сердца (электрод расположен в правом предсердии, свернут петлей), б - попытка ТрЭЭ устройством TightRail 9Fr, в-д - попытка ТрЭЭ бедренным доступом трехпетлевой ловушкой.

электрод удлинен двумя шелковыми лигатурами. Попытка ТрЭЭ устройством TightRail 9 Fr (Spectranetics, США) (рис. 2б). Устройством электрод выделен из плотных сращений в подключичной и брахиоцефальной венах, однако удалить электрод не получилось, т.к. выпрямить петлю в предсердии не удалось. Решено выполнить ТрЭЭ трансфеморальным доступом. Интродьюсер 5Fr заменен на длинный интродьюсер Avanty 6 Fr (Cordis, США). Кончик электрода захвачен трехпетлевой ловушкой EnSnare (Merit, США) и вытянут в бедренную вену (рис. 2с, 2d, 2е). Однако, извлечь электрод не удалось, т.к. размер петли не позволял его удалить через пункционный доступ. Выделена бедренная вена, выполнена венотомия, электрод удален. Вена ушита нитью Prolen 5/0. При осмотре удаленного электрода выявлено, что петли плотно фиксированы между собой кальцинатом (рис. 3). Пациентке имплантирована новая стимулирующая система слева. Электроды имплантированы через аксиллярную вену. Послеоперационный период без осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обсуждая кардиостимуляцию и ее осложнения у детей, необходимо руководствоваться рекомендациями по имплантации устройств в педиатрической практике. Общепринято считать, что детям массой менее 15 кг показан однокамерный ЭКС и эпикардиальная имплантация электрода [14, 15]. Однако, в рекомендательных документах последних лет [1] нет четких указаний, кому имплантировать электроды эпикардиально, а кому - эндокардиально. В современной аритмологии нередко встречаются случаи, когда детям массой менее 15 кг выполняют имплантацию электродов эндокардиально.

Приведенные клинические случаи и анализ литературы демонстрируют целесообразность эпикардиальной имплантации электродов в рассматриваемой группе пациентов, особенно с учетом возможностей современной малоинвазивной кардиохирургии [14-17]. Тем не менее, в реальной практике приходится все чаще сталкиваться с осложнениями эндокардиальной стимуляции у детей. Выживаемость электродов, имплантированных эндокардиально, у детей меньше, чем у взрослых [12]. В первую очередь это связано с продолжающимся ростом и активным образом жизни пациентов. Имплантируя электрод ребенку, мы всегда знаем, что он не будет функционировать пожизненно. Когда-то придется имплантировать новый электрод, удаляя или оставляя старый.

Другой большой клинической проблемой у детей являются окклюзии вен, через которые имплантированы электроды. Для этого есть несколько предпосылок. Первое - большой диаметр стандартных электродов относительно подключичных / аксиллярных вен, второе - у детей процесс инкапсуляции электродов более активный и выраженный, вплоть до кальциноза фиброзной капсулы.

При нарушении функции электрода рассматривается две стратегии: удалить старый электрод и имплантировать новый, или добавить новый электрод без удаления старого. Учитывая прогнозируемую продолжительность жизни у этих пациентов, первый подход более рациональный, т.к. пациент может «накопить» за жизнь 4-5-6 электродов. Также решая проблему нарушения стимуляции у детей, необходимо стараться не компрометировать контрлатеральную сторону. Венозный доступ с контрлатеральной стороны необходимо сохранять как можно дольше.

Несмотря на давнюю историю кардиостимуляции, опыт ТрЭЭ у детей остается небольшим. Все исследования подтверждают данные, что ТрЭЭ у детей чаще выполняется по неинфекционым показаниям в связи с дисфункцией электродов и окклюзией вен [7-12]. Наибольший опубликованный опыт у польских авторов, ими выполнено у детей 63 ТЭЭ [12]. В своей работе A.Kutarski et al (2022) отмечает, что ТрЭЭ у детей сопровождалась большими техническими трудностями, а полный рентгенологический и процедурный успех был значительно ниже, чем у взрослых. Сложности ТрЭЭ у детей авторы связали с образованием прочной фиброзной ткани вокруг электродов. Капсула нередко кальцинированная.

Другой особенностью ТрЭЭ у детей и пациентов, которым электроды были имплантированы в детстве, являются избыточные петли как в предсердии, так и в желудочке [12]. Мы столкнулись с петлей в правом предсердии, причем участки электрода были фиксированы между собой кальцием, и ротационным дилятором разделить их не удалось. В нашем случае потребовалось выполнить флеботомию при извлечении электрода бедренным доступом. Исходя из того, что у детей развивается ранняя кальцификация фиброзной капсулы, можно сделать предположение, что в выборе инструмента предпочтение надо отдать механическим ротационным диляторам, а не лазеру [12].

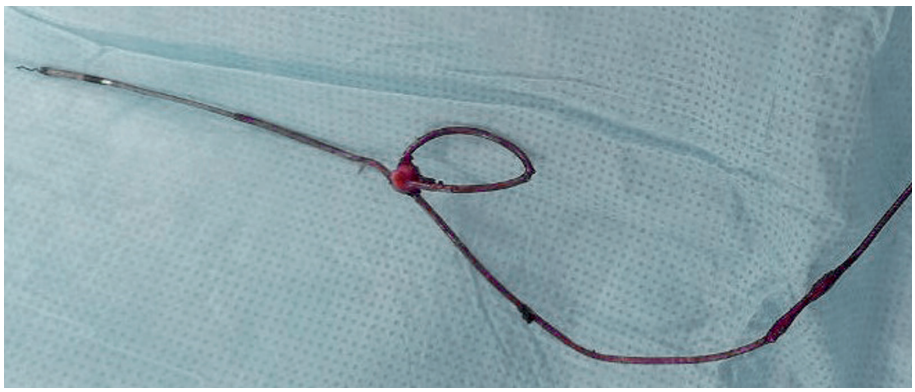

Рис. 3. Электрод, удаленный у девочки 11 лет (в месте образования петли виден кальцинат).

ТрЭЭ связана с риском повреждения сердца и крупных сосудов [18]. Поэтому всегда встает вопрос о хирургической поддержке этих операций. На наших операциях всегда присутствовали

кардиохирурги, специализирующиеся на хирургии врожденных пороков сердца, а в операционной были подготовленный к работе аппарат искусственного кровообращения и все необходимые инструменты и расходные материалы для открытой хирургии.

Как альтернатива ТрЭЭ при окклюзии вен проводниковая реканализация у детей может быть затруднена. Нам не удалось выполнить ребенку реканализацию вены проводниками ни антеградно, ни ретроградно. Еще одной проблемой удаления электродов у детей является повреждение функционирующих электродов из-за того, что плотная фиброзная капсула едина для всех имплантированных электродов. При применении ротационных диляторов, как правило, приходится их удалять и имплантировать новые [19].

В аспекте ТрЭЭ этой категории пациентов встает вопрос, какие электроды предпочтительно имплантировать детям эндокардиально при невозможности эпикардиальной стимуляции. В начале 2000-х годов для имплантации детям был предложен электрод 3830 SelectSecure (Medtronic, США) диаметром 4,1 Fr. Внутренний проводник электрода сделан по типу многожильного кабеля, что обеспечивает высокую прочность на растяжение [20]. Электрод имплантируется с использованием управляемого или сформированного интродьюсера. Конструкция электрода влияет на особенности его экстракции - использование запирательных стилетов невозможно. Необходимо либо использовать устройства для удлинения (Buldog, COOK, в РФ не зарегистрировано), либо фиксировать и удлинять электрод прочными лигатурами [21].

E.Shepherd et al показали, что 9 из 22 (41%) электродов 3830 можно было удалить только с помощью мануальной тракции, по сравнению с 2 из 35 (6%) обычных электродов. Все оставшиеся электроды были успешно удалены с помощью механических инструментов для ТрЭЭ [22]. J.Garnreiter et al. (2015) также сообщают о 6-летнем опыте использования электродов 3830 у детей с врожденными пороками сердца. Среднее время наблюдения - 2 года, удаление потребовалось 11 из 198 электродов (6%). Семь электродов были старше 1 года, а пять из них были старше 2 лет. Все электроды были успешно удалены только мануальной тракцией, с отсутствием осложнений [23]. Мы удалили 5 электродов 3830 SelectSecure (Medtronic, США). Электроды удалось удалить полностью и без осложнений.

Возможно, в будущем, разработанные шкалы рисков ТрЭЭ помогут принимать решения о тактике лечения неинфекционных осложнений у детей [24, 25] При невысоких рисках будет приниматься решение об удалении электродов, при высоких и очень высоких рисках можно будет рассмотреть тактику добавления новых электродов без удаления старых. У всех наших пациентов риск ТрЭЭ по шкале EROS был низкий, а рассчитанный калькулятором SAFETY - промежуточный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом удаление электродов у детей - актуальная и нерешенная проблема. Показанием чаще является дисфункция электродов в сочетании с окклюзией вен, через которые электроды имплантированы. ТрЭЭ у детей - более сложное вмешательство чем у взрослых. Однако, в случае имплантации специальных тонких электродов риск вмешательства невысокий. У детей массой менее 15 кг малоинвазивная эпикардиальная имплантация электродов является методом выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm*. 2021;18(11): 1888-1924. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.038.

2. Дамбаев БН, Джаффарова ОЮ, Свинцова ЛИ и др. Современные подходы к электрокардиостимуляции у детей с атриовентрикулярными блокадами: обзор литературы. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(3): 14-31. [Dambaev BN, Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, et al. A review of current approaches to pacing in children with atrioventricular blocks. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3): 14-31 (In Russ.)] https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-14-31.

3. Ergul Y, Yukcu B, Ozturk E, et al. Evalution of different lead types and implantation techniques in pediatric populations with permanent pacemakers: single-center with 10 years' experience. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2021;44(1): 110-119. https://doi.org/10.1111/pace.14126.

4. Figa FH, McCrindle BW, Bigras JL, et al. Risk factors for venous obstruction in children with transvenous pacing leads. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20: 1902-1909. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb03594.x.

5. Sanjeev S, Karpawich PP. Superior vena cava and innominate vein dimensions in growing children: An aid for interventional devices and transvenous leads. *Pediatric Cardiology.* 2006;27: 414-419. https://doi.org/10.1007/s00246-006-1133-6.

6. Bar-Cohen Y, Berul CI, Alexander ME, et al. Age, size, and lead factors alone do not predict venous obstruction in children and young adults with transvenous lead systems. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2006;17: 754-759. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00489.x.

7. Cooper JM, Stephenson EA, Berul CI, et al. Implantable cardioverter defibrillator lead complications and laser extraction in children and young adults with congenital heart disease: Implications for implantation and management. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2003;14: 344-349. https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.02500.x.

8. Moak JP, Freedenberg V, Ramwell C, et al. Effectiveness of excimer laser-assisted pacing and ICD lead extraction in children and young adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2006;29: 461-466. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00376.x.

9. Dilber E, Karagöz T, Celiker A. Lead extraction in children and young adults using different techniques. *Medical*

Principles and Practice. 2009;18: 356-359. https://doi.org/10.1159/000226287.
10. Cecchin F, Atallah J, Walsh EP, et al. Lead extraction in pediatric and congenital heart disease patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3: 437-444. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957324.
11. Zartner PA, Wiebe W, Toussaint-Goetz N, et al. Lead removal in young patients in view of lifelong pacing. *Europace.* 2010; 12: 714-718. https://doi.org/10.1093/europace/euq059.
12. Kutarski A, Miszczak-Knecht M, Brzezinska M, et al. Transvenous Lead Extraction in Pediatric Patients - Is It the Same Procedure in Children as in Adults? *Circulation Journal*. 2022 Dec 14 https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0542.
13. Chan NY, Kwong NP, Cheong AP. Venous access and long-term pacemaker lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. *Europace* 2017;19: 1193-7. https://doi.org/.1093/europace/euw147.
14. Джаффарова ОЮ, Свинцова Л., Плотникова ИВ, и др. Постоянная электрокардиостимуляция у детей: результаты многолетнего наблюдения, анализ осложнений. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 32-38. [Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, Plotnikova IV, et al. Permanent pacing in children: results of follow-up, assessment of complications. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 32-38 (In Russ.)] https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-05.
15. Singh HR, Batra AS, Balaji S. Pacing in children. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2013;6: 46-51. https://doi.org/10.4103/0974-2069.107234.
16. Termosesov S, Kulbachinskaya E, Polyakova E, et al. Video-assisted thoracoscopic pacemaker lead placement in children with atrioventricular block. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2021 Jan-Mar;14(1): 67-71. https://doi.org/10.4103/apc.APC_93_20.
17. Costa R, Silva KRD, Martinelli Filho M, Carrillo R. Minimally Invasive Epicardial Pacemaker Implantation in Neonates with Congenital Heart Block. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109: 331-9. https://doi.org/10.5935/abc.20170126.
18. Pecha S, Burger H, Chung DU, et al. The GermAn Laser Lead Extraction RegistrY: GALLERY. *Europace*. 2022;0 (June): 1-9; https://doi.org/10.1093/europace/euac056.
19. McCanta AC, Tanel RE, Gralla J, et al. The fate of nontargeted endocardial leads during the extraction of one or more targeted leads in pediatrics and congenital heart disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37: 104-108. https://doi.org/10.1111/pace.12282.
20. Доступно по ссылке [Available from]: https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/pacemakers/surescan-mri-pacing-leads/selectsecure-mri-surescan-model-3830.html].
21. Krainski F, Miller JP, Pretorius V, et al. What goes in may need to come out: Considerations in the extraction of a lumenless, fixed-screw permanent pacemaker lead. *Heart Rhythm* O2. 2020;1(2): 160-163. https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.04.007.
22. Shepherd E, Stuart G, Martin R, et al. Extraction of SelectSecure leads compared to conventional pacing leads in patients with congenital heart disease and congenital atrioventricular block. *Heart Rhythm*. 2015 Jun;12(6): 1227-32. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.004.
23. Garnreiter J, Whitaker P, Pilcher T, et al. Lumenless pacing leads: performance and extraction in pediatrics and congenital heart disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015 Jan;38(1): 42-7. https://doi.org/10.1111/pace.12508.
24. Sidhu BS, Ayis S, Gould J, et al. Risk stratification of patients undergoing transvenous lead extraction with the ELECTRa Registry Outcome Score (EROS): An ESC EHRA EORP European lead extraction ConTRolled ELECTRa registry analysis. *Europace.* 2021;23: 1462-1471. https://doi.org/10.1093/europace/euab037.
25. Jacheć W, Polewczyk A, Polewczyk M, et al. Transvenous lead extraction SAFeTY score for risk stratification and proper patient selection for removal procedures using mechanical tools. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2): 361. https://doi.org/10.3390/jcm902036.

https://doi.org/10.35336/VA-1297 https://elibrary.ru/ZMDDKH

МНОГОКОНТАКТНОЕ КАРТИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Н.З.Гасымова[1], В.В.Шабанов[2], Н.В.Сафонов[3], Ф.Г.Рзаев[4], А.Г.Филатов[5], П.В.Рогалев[6], Е.Б.Кропоткин[7], Е.Н.Михайлов[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; [2]ФГБУ «НМИЦ им.ак.Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15; [3]ГБУЗ города Москвы «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; [4]ГБУЗ города Москвы «ГКБ имени И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, ул. Яузская, д. 1; [5]ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135; [6]ГОБУЗ "МОКБ им. П.А.Баяндина", Россия, Мурманск, ул. Академика Павлова, д. 6, корп. 3; [7]ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Россия, Красноярск, ул. Караульная, д. 45.

Настоящий документ разработан по итогам экспертного совета ведущих специалистов России в области интервенционного лечения сложных нарушений ритма сердца. Данный документ резюмирует мнения авторов относительно преимуществ использования многоконтактного картирования и клинические особенности данного метода при катетерном лечении большинства тахиаритмий. В документе подробно обсуждаются особенности использования катетера PENTARAY® NAV eco в качестве инструмента многоконтактного картирования и клинический опыт его применения.

Ключевые слова: экспертное мнение; многоконтактное картирование; катетерная абляция; картирование субстрата; фибрилляция предсердий; предсердная тахикардия; желудочковая тахикардия; желудочковая экстрасистолия; электромагнитная навигация; лучевая нагрузка

Конфликт интересов: авторы сообщают о получении финансовых средств от ООО «Джонсон и Джонсон» за экспертную работу.
Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Джонсон и Джонсон»
Рукопись получена: 01.12.2023 **Исправленная версия получена:** 05.12.2023 **Принята к публикации:** 07.12.2023
Ответственный автор: Михайлов Евгений Николаевич, E-mail: e.mikhaylov@almazovcentre.ru

Н.З.Гасымова - ORCID ID 0000-0002-3878-8783, В.В.Шабанов - ORCID ID 0000-0001-9066-3227, Н.В.Сафонов - ORCID ID 0000-0003-3485-3936, Ф.Г.Рзаев - ORCID ID 0000-0002-4094-7771, А.Г.Филатов - ORCID ID 0000-0002-7026-7814, Е.Б.Кропоткин - ORCID ID 0000-0001-9094-378X, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

Для цитирования: Гасымова НЗ, Шабанов ВВ, Сафонов НВ, Рзаев ФГ, Филатов АГ, Рогалев ПВ, Кропоткин ЕБ, Михайлов ЕН. Многоконтактное картирование в лечении различных нарушений ритма сердца. *Вестник аритмологии.* 2024;31(1): e34-e46. https://doi.org/10.35336/VA-1297.

MULTIPOLAR MAPPING IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENT ARRHYTHMIAS

N.Z.Gasimova[1], V.V.Shabanov[2], N.V.Safonov[3], F.G.Rzayev[4], A.G.Filatov[5], P.V.Rogalev[6], E.B.Kropotkin[7], E.N.Mikhaylov[1]

[1]Almazov National Medical Research Center, Russia, St. Petersburg, 2 Akkuratova str.; [2]Meshalkin National Medical Research Center, Russia, Novosibirsk, 15 Rechkunovskaya str.; [3]City Clinical Hospital No. 1 of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow "Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Department of Health of the Moscow", Russia, Moscow, 8 Leninsky ave.; [4]Davydovsky City Clinical Hospital of the Department of Health of the Moscow", Russia, st. Yauzskaya, 1; [5]Bakulev National Medical Research Center of the Cardiovascular Surgery, Russia, Moscow, 135 Rublevskoe r.; [6]Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Russia, Murmansk, 6 Academician Pavlova str, building. 3; [7]Federal Center of the Cardiovascular Surgery, Russia, Krasnoyarsk, 45 Karaulnaya, str.

This article brings together the opinions of leading experts in the field of cardiac arrhythmia interventional treatment using multipolar mapping. The advantages and applicability of the PENTARAY® NAV eco mapping catheter are discussed in detail.

Key words: experts opinion; multipolar mapping; catheter ablation; substrate mapping; atrial fibrillation; atrial tachycardia; ventricular tachycardia; ventricular premature beats; electroanatomic navigation; radiation exposure

Conflict of Interests: the authors report receiving consultation honoraria from Johnson and Johnson.
Funding: this work was supported by Johnson and Johnson.
Received: 01.12.2023 **Revision received:** 05.12.2023 **Accepted:** 07.12.2023
Corresponding author: Evgeny Mikhaylov, E-mail: e.mikhaylov@almazovcentre.ru

© Коллектив авторов 2024 CC BY 4.0

N.Z.Gasimova - ORCID ID 0000-0002-3878-8783, V.V.Shabanov - ORCID ID 0000-0001-9066-3227, N.V.Safonov - ORCID ID 0000-0003-3485-3936, F.G.Rzaev - ORCID ID 0000-0002-4094-7771, A.G.Filatov - ORCID ID 0000-0002-7026-7814, E.B.Kropotkin - ORCID ID 0000-0001-9094-378X, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Gasimova NZ, Shabanov VV, Safonov NV, Rzaev FG, Filatov AG, Rogalev PV, Kropotkin EB, Mikhaylov EN. Multipolar mapping in the management of different arrhythmias. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): e34-e46. https://doi.org/10.35336/VA-1297.

Интервенционное лечение аритмий является одним из быстроразвивающихся направлений в кардиологии. Все в большем количестве центров и клиник по всему миру устанавливаются навигационные системы для выполнения катетерных аблаций (КА) субстрата аритмий, проводится обучение операторов. Параллельно, продолжается усовершенствование трехмерных навигационных систем, электродов для картирования и КА. Современные системы картирования воссоздают 3D-реконструкцию сердца, а также отдельных его камер, позволяют определить месторасположение катетеров, сформировать цветокодированные активационные и вольтажные карты с маркировкой зон интереса.

Многоконтактные электроды были внедрены еще в 1990-х годах для лечения суправентрикулярных тахикардий [1], однако более широкое применение они получили в 2000-х с появлением трехмерных навигационных систем и электроанатомического картирования. Наиболее широко распространены следующие навигационные системы: CARTO®3 (Biosense Webster), EnSite NavX и EnSitePrecision® (Abbott), Rhythmia HDx (Boston Scientific). В системе CARTO®3 (Biosense Webster) многоконтактное картирование выполняется 20-полюсным картирующим электродом *PENTARAY® NAV eco*, в системе EnSite NavX и EnSitePrecision® (Abbott) - 16-полюсным картирующим электродом Advisor™ HD Grid, а в системе Rhythmia HDx (Boston Scientific) - 64-полюсным картирующим электродом INTELLAMAP ORION™. При сравнении с картированием «точка-за-точкой», у многоконтактного картирования есть ряд преимуществ. Среди них: высокая разрешающая способность, которая определяет степень гетерогенности в низкоамплитудных зонах, быстрое время картирования, более вероятная стимуляция с захватом целевых участков миокарда.

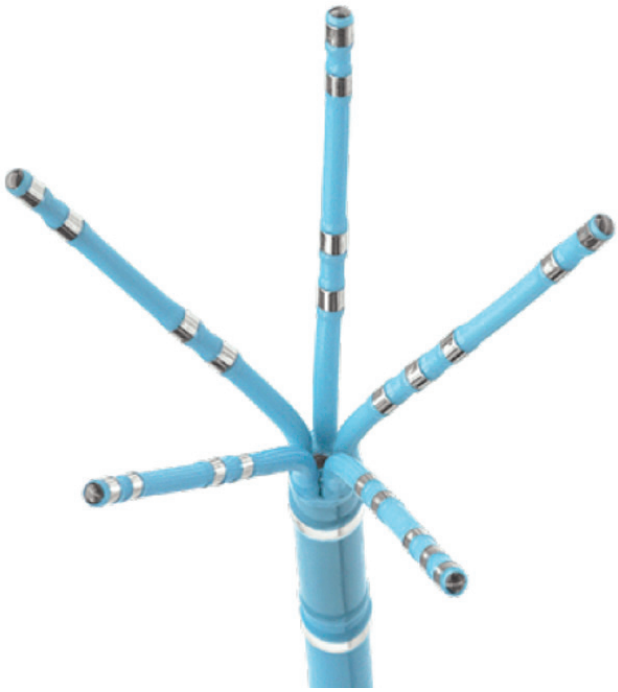

Рис. 1. Внешний вид многоконтактного катетера PENTARAY® NAV eco.

Несмотря на наличие большого количества клинических рекомендаций и других официальных документов профессиональных сообществ в области катетерного лечения, постоянно обновляющиеся научные данные и быстрый прогресс технологий КА диктуют необходимость сформулировать отдельные аспекты лечения в экспертных заключениях. Поскольку невозможно проведение рандомизированных контролируемых исследований по абсолютно всем аспектам интервенционного лечения, важно актуализировать и гармонизировать мнения экспертов по отдельным вопросам.

В настоящее время в научной литературе можно встретить наименование методики электрофизиологического и/или электроанатомического картирования миокарда и аритмий с использованием электродов, снабженных более чем четырьмя контактами: многополюсное, многоконтактное, высокоплотное картирование и т.п. Любое из этих определений имеет существенные ограничения, поскольку не отражает полной сути подхода - использование нескольких или множественных (то есть, более двух) пар электродов для биполярной и/или униполярной регистрации электрических потенциалов ткани миокарда одновременно на некоторой площади его поверхности, а также автоматическая обработка этих сигналов, их интерпретация и автоматическое цветовое кодирование.

Производители используют различные аспекты регистрации (количество и размер контактов, геометрия их расположения, расстояние между контактами, вектор регистрации потенциалов и проч.), более того, в каждой системе картирования используются свои методы фильтрации и обработки полученных сигналов. Таким образом, по многим параметрам многоконтактные электроды различных производителей оказываются не вполне сопоставимыми. Часто применяемый термин «высокоплотное» картирование не имеет четкого определения, поскольку нет единого представления о «плотности» картируемых точек регистрации активности для разграничения «низкоплотного», «среднеплотного» и «высокоплотного» видов картирования. В связи с этим, авторы настоящего документа согласовали использование термина «многоконтактное картирование» для описания процесса внутрисердечной навигации, картирования и

обработки электрических сигналов, получаемых с катетеров, снабженных более чем четырьмя контактами для электроанатомического картирования. Несмотря на естественные ограничения использования термина, более подходящий в настоящее время предложить не представляется возможным.

Для обсуждения актуальных вопросов многоконтактного картирования, его применения при лечении различных тахиаритмий был проведен экспертный семинар 31 мая 2023 года (Москва). Настоящий документ отражает основные результаты семинара и согласованную позицию экспертов, касательно терминологии современного инвазивного картирования, преимуществ многоконтактного картирования, а также его применения при отдельных видах предсердных и желудочковых аритмий.

Преимущества многоконтактных катетеров перед обычными 4-полюсными катетерами при картировании субстрата аритмий

На разрешающую способность активационной и вольтажной реконструкции камеры сердца влияет размер электрода и расстояние между этими электродами. Чем меньше электроды и расстояние между ними, тем более информативной будет зона регистрируемой патологической активации, особенно в области рубца. Механизм возникновения тахиаритмий часто связан с замедленным электрическим проведением в ранее существовавшей или ятрогенной рубцовой ткани.

До недавнего времени основным картирующим инструментом при сложных тахиаритмиях был стандартный 4-полюсный линейный катетер (наиболее часто, размер дистального контакта 3,5 или 4 мм, второго, третьего и четвертого - по 2 мм; стандартное расстояние между контактами - 2 мм, в результате чего расстояние между центрами электродов достигает 4,75 мм). Биполярный сигнал регистрируется между двумя соседними контактами. Униполярный - между дистальным контактом и референтным электродом на поверхности тела (чаще всего - обычные ЭКГ-электроды). При увеличении межэлектродного расстоянии, - увеличивается среднее значение сигнала от пика к пику и больше сигналов отдалённого поля (far field) фиксирует катетер. В связи с чем уменьшается возможность разграничения локального сигнала (near field) от электрических сигналов отдаленных участков миокарда. Поэтому идеальным является электрод с минимальным размером контактов и минимальным расстоянием между ними, при котором сохраняется возможность регистрации сигналов достаточной амплитуды. В экспериментах показано, что при размере контактов 1 мм и расстоянии между контактами от 1 до 2 мм наблюдается оптимальная визуализация потенциалов с участков миокарда с нарушением скорости проведения, что характеризуется многокомпонентными (фрагментированными) электрограммами и поздними потенциалами. В большинстве случаев так называемых субстратных тахиаритмий операторов интересуют зоны миокарда с низкой амплитудой электрической активности, отражающие нарушение миокардиальной архитектоники с фиброзом или иными изменениями (жировое замещение, амилоидный белок и другие). Нередко зоны с низкоамплитудными сигналами характеризуются наличием многокомпонентных потенциалов (фрагментированных, двойных, поздних), что получило название локальной аномальной активности. Преимущество многоконтактных катетеров в диагностике таких зон электрической активности очевидно, поскольку из-за конструктивных особенностей стандартного 4-полюсного катетера разрешающая способность вольтажной карты снижается, и могут быть пропущены важные для анализа низкоамплитудные сигналы.

Как показали исследования, использование многоконтактного катетера представляет собой более эффективный инструмент для картирования низкоамплитудной области с более высокой плотностью регистрируемых эндограмм [2]. В настоящем документе основное внимание уделяется одному из часто используемых вариантов многоконтактных картирующих электродов - «Пентарей» (*PENTARAY® NAV eco*, Biosense Webster, Inc, США); электрод имеет пять лучей (сплайнов) диаметром 3Fr, каждый снабжен 4 электродами размером 1 мм, межэлектродное расстояние 2-6-2 мм. Электрограммы регистрируются одномоментно на площади более 7 см^2 поверхности миокарда (рис. 1). В исследованиях на животных [3] было

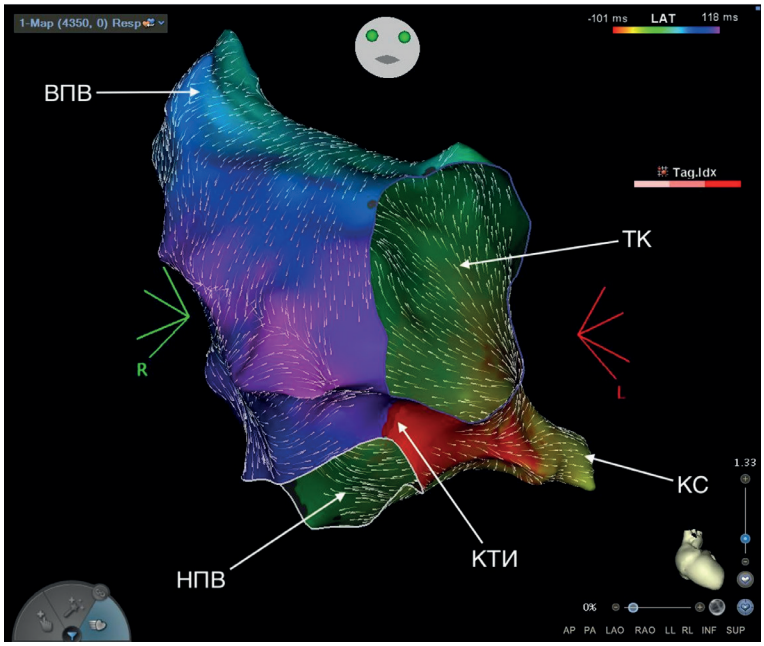

Рис. 2. Трехмерная электроанатомическая карта правого предсердия (система CARTO®3, Biosense Webster, Johnson and Johnson, США). Передняя проекция с каудальной ангуляцией 20°. Визуализация электрической активации типичного кавотрикуспидального трепетания предсердий с использованием программного модуля Coherent (когерентное картирование). Здесь и далее: ВПВ - верхняя полая вена, НПВ - нижняя полая вена, ТК - трикуспидальный клапан, КТИ - кава-трикуспидальный истмус, КС - коронарный синус.

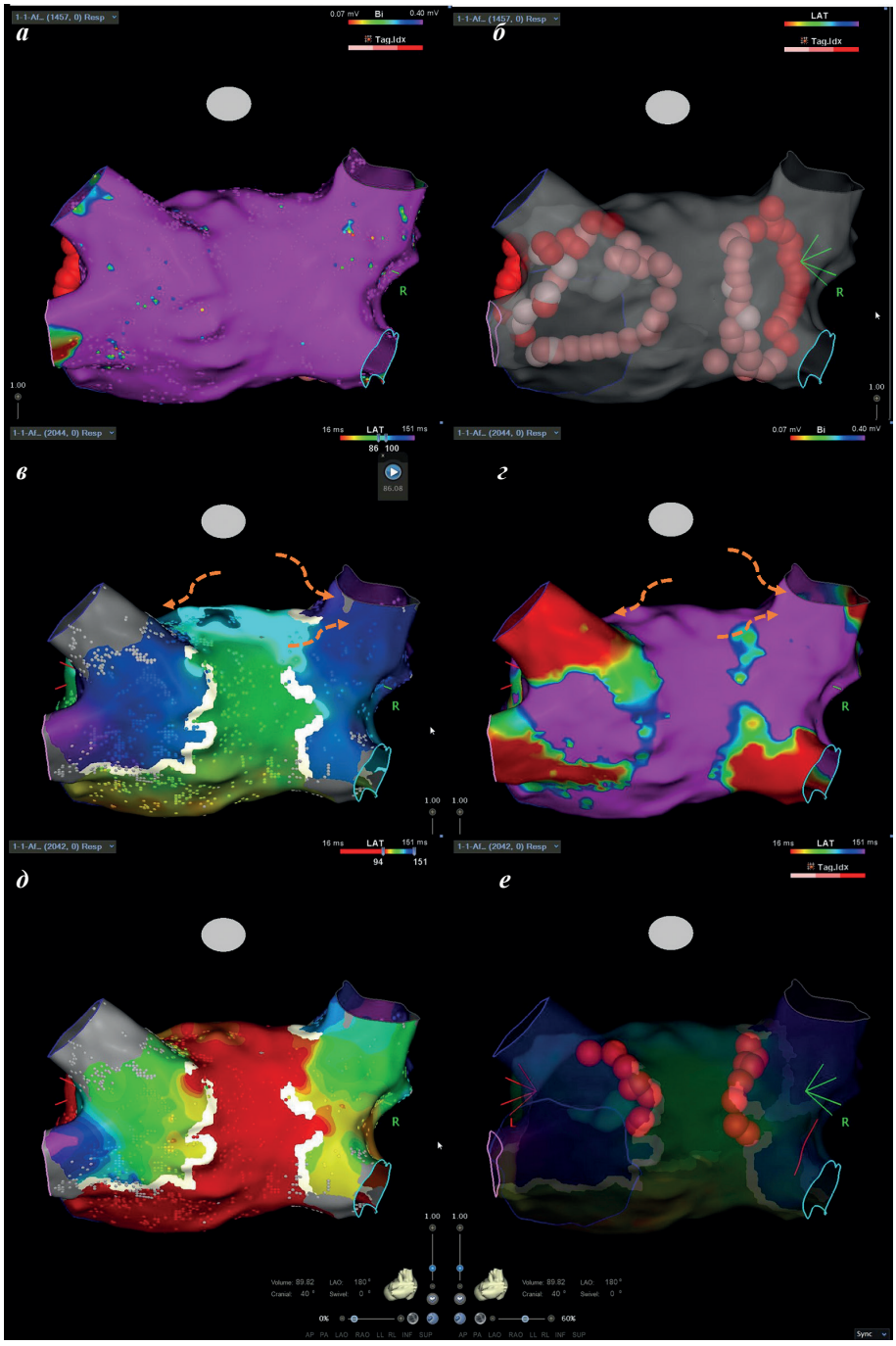

Рис. 3. Левое предсердие (ЛП), задняя проекция, где а - биполярная карта ЛП, построенная на стимуляции предсердий из коронарного синуса до нанесения воздействий (фиолетовый цвет характеризует нормальную амплитуду электрической активност); б - анатомическая карта ЛП с нанесенными воздействиями РЧ-током вокруг устьев легочных вен (красные и розовые точки); в - активационная карта ЛП, построенная на фоне стимуляции предсердий из коронарного синуса, после первичной аблации вокруг устьев ЛВ (очевидно, что сохраняется электрическая активность в легочных венах, пунктирными стрелками показаны вероятные места остаточного электрического проведения из предсердия в устья легочных вен); г - биполярная карта ЛП после первичной изоляции ЛВ (пунктирными стрелками показаны предполагаемые места электрического проведения в ЛВ); д - изохронная карта ЛП, построенная на фоне стимуляции коронарного синуса после первичной аблации вокруг устьев ЛВ (в ручном режиме шкала LAT подстроена таким образом, чтобы лучше визуализировать места проведения в ЛВ); е - активационная карта ЛП, построенная на фоне стимуляции предсердий из коронарного синуса после дополнительных воздействий (красные точки), блокада проведения в ЛВ.

продемонстрировано преимущество картирования в низкоамплитудных областях при постинфарктной реципрокной желудочковой тахикардии (ЖТ) [4] и сокращении времени картирования при ЖТ [5] по сравнению со стандартным катетером. Картирование с помощью *PENTARAY® NAV eco* обеспечивает более высокую плотность картирования и более качественное (оптимальное) определение субстрата, более высокий уровень обнаружения низкоамплитудных измененных сигналов и каналов электрического проведения внутри рубцовых зон, за счет уменьшения вероятности детекции сигналов отдаленного поля и усиления локальных сигналов.

Радиочастотная (РЧА) / криобаллонная КА является зарекомендовавшим себя методом лечения пациентов с симптомной пароксизмальной/персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП). Одним из частых вариантов рецидива после РЧА ФП является повторная ФП, ассоциированная с восстановлением электрического проведения из легочных вен (ЛВ), и/или сопутствующая предсердная тахикардия (ПТ). Согласно различным исследованиям, частота развития ПТ после аблации ФП колеблется от 3 до 29% [6]. ПТ может сопровождаться более выраженной симптоматикой, нежели первичная ФП, и в большинстве случаев требует повторной КА. Предсердная тахикардия после аблации ФП может возникать с различными механизмами: макро re-entry или фокусным (локальный автоматизм). Электрофизиологические инструменты для аблации ПТ чаще всего включают картирование круга re-entry с использованием трехмерных систем электроанатомического картирования.

Традиционный метод картирования базируется на записи электрограмм с помо-

щью одной пары электродов, в соответствии с выбранным внутрисердечным референтом (обычно диагностический катетер в коронарном синусе). Однако этот метод может быть сложным и трудоемким из-за картирования «точка-за-точкой» или в случае наличия нескольких последовательных кругов ПТ. Другим методом является использование циркулярного диагностического электрода, снабженного возможностью нефлюороскопической навигации с визуализацией сигналов [7].

Многоконтактное картирование сложных ПТ, в том числе у пациентов с корригированными врожденными пороками сердца, при сравнении с картированием «точка-за-точкой» было связано с уменьшением времени процедуры в целом и времени рентгеноскопии в частности [8]. При более коротких процедурах КА требуется меньшее количество анестезиологического препарата, что также имеет значение у коморбидных пациентов, и у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Многоконтактные катетеры в сокращении времени процедуры

В 1999 г. с использованием 4-полюсного электрода и системы CARTO® на свином сердце Callans и соавт. была продемонстрирована взаимосвязь электрофизиологических и анатомических изменений в рубце после инфаркта миокарда, что стало основой для разработки «анатомически»-ориентированных подходов к аблации субстрата ЖТ [9]. В этих ранних экспериментах были маркированы от 77 до 100 точек с эндограммами. В 2008 г. Patel и соавт. впервые продемонстрировали использование катетера с пятью сплайнами для быстрого картирования левопредсердного трепетания предсердий (ТП) [10]. В 2011 году Koruth и соавт. показали, что карта левого предсердия (ЛП) и ЛВ, построенная с помощью многоконтактного катетера, достаточно точна и дает информацию о размерах и геометрии, аналогичную полученной при компьютерной томографии [11]. В 2014 году многоконтактное картирование было включено в систему на магнитной основе CARTO®. В дальнейшем была продемонстрирована возможность регистрации более 8000 точек при многоконтактном картировании [12]. Это позволило увеличить как анатомическое, так и электрофизиологическое разрешение и привело к уменьшению времени, необходимого для поиска субстрата аритмий.

Сравнение многоконтактного картирования с использованием специального картирующего катетера *PENTARAY® NAV eco* и традиционной методики картирования в контексте аблации ФП и ПТ, возникающей после аблации ФП, одними из первых выполнили Bun и соавт [6]. В их работе среднее значение зарегистрированных точек многоконтактным катетером составило 449±520 в течение 14±6 мин по сравне-

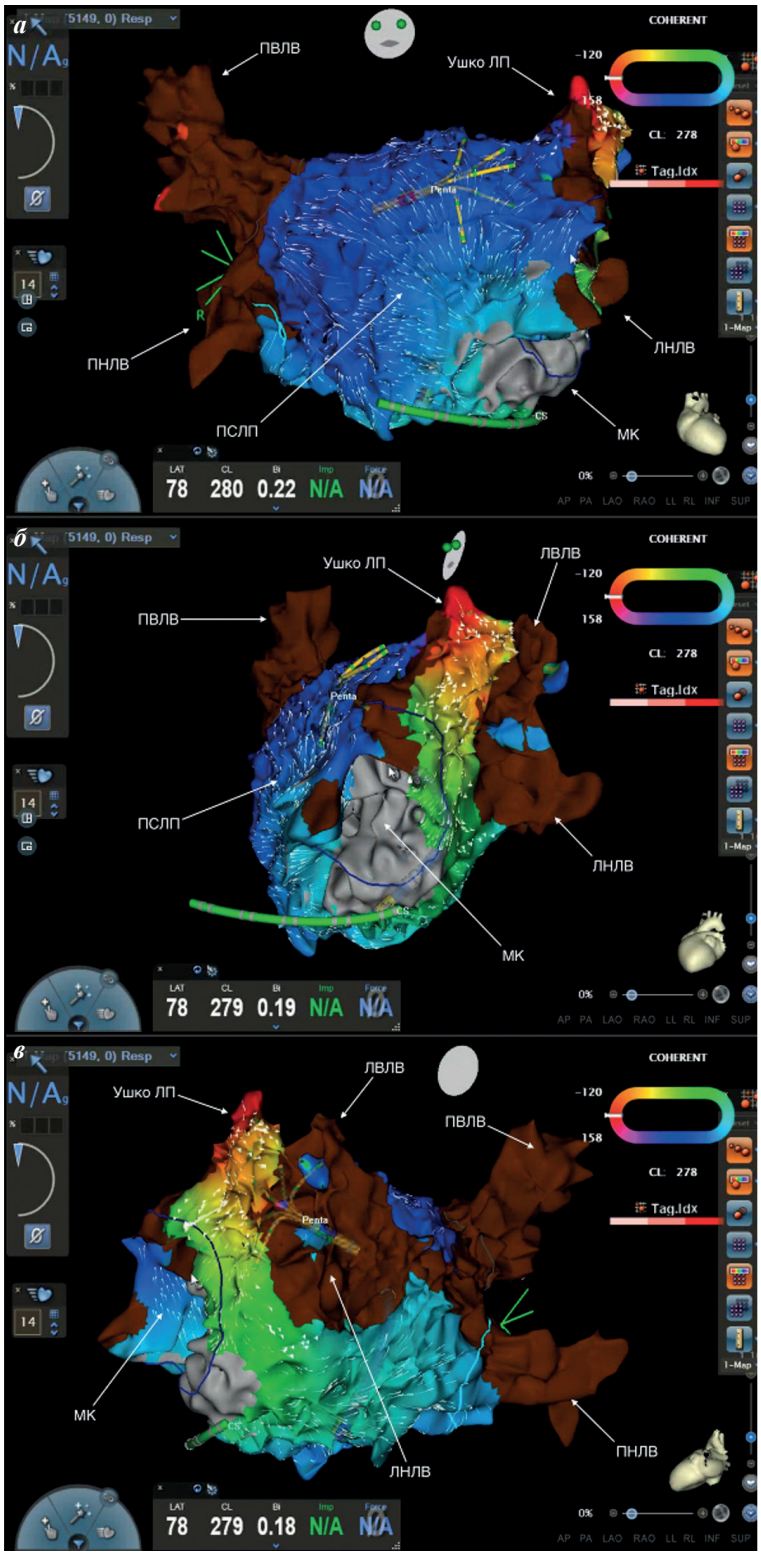

Рис. 4. Электроанатомическая карта левого предсердия (ЛП) в режиме Coherent на фоне атипичного трепетания предсердий с участием ушка ЛП и передней стенки ЛП (система CARTO® 3), где критическая зона цикла re-entry - у кольца митрального клапана в области несостоятельной предыдущей линейной аблации (коричневая линия, соединяющая крышу ЛП и кольцо митрального клапана): а - передняя проекция, б - левая боковая проекция, в - задняя проекция.

нию с 42±18 точками (p<0,0001) в течение 33±25 мин (p=0,04) в контрольной группе. В группе многоконтактного катетера зоны электрического замедления были легко идентифицированы и устранены с купированием тахикардии по сравнению с 20/23 (87%) в контрольной группе (p=0,056). Среднее время КА было меньше в группе *PENTARAY® NAV eco* (760±540 против 1347±962 с; p=0,037). Рецидив произошел у значительно меньшего числа пациентов в группе *PENTARAY® NAV eco* (0 против 23,5%; p=0,033) в течение годичного наблюдения. Эти результаты позволили сделать выводы о том, что у пациентов с ПТ многоконтактное картирование катетером выполнялось быстрее, чем при традиционной методике, с меньшим временем радиочастотного воздействия и лучшим среднесрочным результатом.

Однако было отмечено, что продолжительность процедуры и рентгеноскопии существенно не отличалась между двумя группами: 253±77 в группе *PENTARAY® NAV eco* против 267±73 мин в контрольной группе (p=0,80) и 13,1±8,0 мин против 15,1±10,0 мин (p=0,98), соответственно. Возможными причинами такого результата могли быть: отсутствие рандомизации и избирательность включения пациентов (существенная доля лиц с повторной изоляцией ЛВ в группе многоконтактного картирования [7 против 4 в контрольной группе]), а также большим количеством вариантов re-entry тахикардий у одного и того же пациента.

Часть авторов настоящего документа начинали освоение функций многоконтактного картирования с использованием катетера *PENTARAY® NAV eco* с истмус-зависимых трепетаний правого предсердия, когда заранее известен механизм и анатомическая локализация цикла тахикардии - вокруг кольца трикуспидального клапана. Это позволило отработать навык построения активационных карт, удостовериться в совпадении предполагаемых мест воздействий с отображаемыми на трехмерной карте. В дальнейшем эти навыки переносились на левопредсердные трепетания. На рис. 2 представлен пример картирования правопредсердного трепетания (4350 точек картирования получены за 2 минуты).

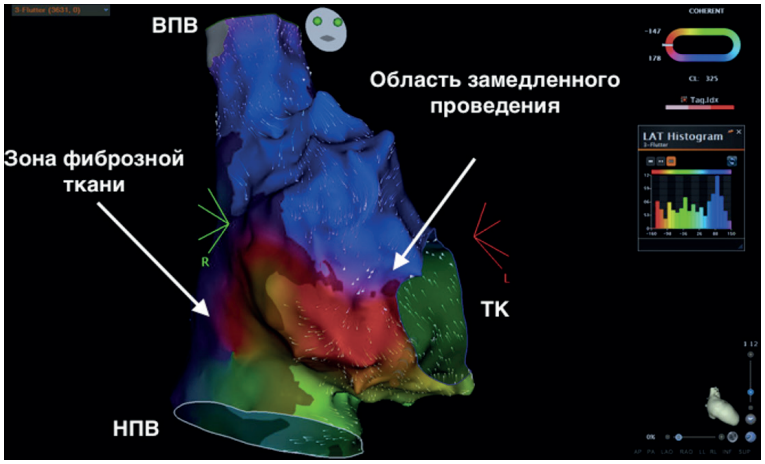

Рис. 5. Электроанатомическая карта правого предсердия (система CARTO® 3, модуль Coherent): атипичное правопредсердное трепетание на свободной стенке у пациентки после операции на открытом сердце.

Многоконтактные катетеры в повышении эффективности аблации

В настоящее время многоконтактные катетеры широко используются с целью улучшения визуализации анатомического и электрофизиологического субстрата при интервенционном лечении ФП. Картирование возможно выполнять, как на синусовом ритме, так и на фоне ФП. Основные преимущества многоконтактных электродов перед стандартными были показаны в нескольких исследованиях [6, 8]. Так, в работе Bun и соавт. [6] продемонстрировано, что у пациентов с ПТ и атипичным ТП использование подобного электрода сокращает время картирования, снижает количество воздействий и улучшает отдаленные результаты.

В целом, повышение эффективности интервенционных процедур по лечению ФП с использованием многоконтактных электродов стало возможным благодаря целому ряду преимуществ по сравнению со стандартной методикой: быстрое построение анатомии ЛП [6], оптимизация построения вольтажной карты ЛП с целью определения электрической изоляции устьев ЛВ и картирование зон низкоамплитудных сигналов [4, 11, 13], картирование сложных фрагментированных предсердных электрограмм (CFAE) [14], картирование зон пространственно-временной дисперсии [15], активационное картирование атипичного ТП и ПТ [16].

Помимо предсердных нарушений ритма многоконтактные электроды также широко используются с целью лечения желудочковых аритмий (ЖА). Данные катетеры широко применяются в лечении как ЖА при структурных заболеваниях сердца, так без структурной патологии сердца. Повышение эффективности интервенционных процедур стало возможным благодаря целому ряду преимуществ: аблация ЖА после построения вольтажной карты высокого разрешения и с применением современного программного обеспечения сокращает время процедуры и снижает число осложнений [17, 18], аблация ЖА с использованием многоконтактных электродов снижает частоту срабатываний имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов, частоту госпитализаций по поводу ЖА и частоту развития электрического шторма [19].

Хорошо известно, что аблация субстрата ЖА эффективна в подавляющем количестве случаев [18]. Однако детекция локальной аномальной электрической активности зависит от используемого аппаратного и программного обеспечения, а ограниченная зона субстрата не всегда может быть идентифицирована при регистрации с помощью катетера с наконечником 3,5 мм [19]. В свою очередь, применение электродов меньшего размера, используемых в многоконтактных системах, повышает возможности идентификации аномальных низкоамплитудных, фрагментированных, поздних сигналов [20].

Многоконтактные катетеры в снижении лучевой нагрузки

На сегодняшний день продолжается использование рентгеноскопии в качестве основного инструмента визуализации во

время электрофизиологических исследований и катетерной аблации субстрата аритмий, однако при этом и на пациента и на персонал оказывается значительная лучевая нагрузка [21]. К основным осложнениям систематической лучевой нагрузки относят катаракту, риск развития которой составляет почти 50% (в случае отсутствия специальных защитных очков), лейкопению, болезни репродуктивной системы, щитовидной железы; повышенный риск развития онкологических заболеваний [22].

Согласно ранее представленным данным H.Heidbuchel и соавт. (2014), средняя лучевая нагрузка во время выполнения РЧА ФП составляет 16,6 мЗв (от 6,6 мЗв до 59,6 мЗв) [21]. Следует отметить, что доза в 1 мЗв эквивалентна 50 рентгеновским снимкам, а 30 мЗв - это средняя доза радиации, полученная эвакуированными жителями Чернобыля после катастрофы на атомной электростанции.

Внедрение электроанатомического нефлюороскопического картирования позволило значительно снизить лучевую нагрузку как на самого пациента, так и на хирургическую бригаду. Помимо этого, ключевым моментом в использовании навигационного картирования является достижение большей эффективности аблации, благодаря более точной визуализации зон низкоамплитудной, неоднородной электрической активности, фронта распространения возбуждения [23-25].

ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОЛОГИИ

Первичная аблация фибрилляции предсердий

Применение многоконтактного картирования при первичных процедурах имеет ряд практических преимуществ: в ряде случаев возможно использование только одного транссептального интродьюсера в ЛП; более быстрое построение анатомической и электрофизиологической карты ЛП (в среднем 3-7 минут); при необходимости визуализации эффекта аблации (изоляция ЛВ или отдельных зон предсердий) - быстрое повторное картирование целевых зон. Повторное вольтажное и активационное картирование выполняется достаточно быстро и легко выявляет зоны остаточного электрического проведения (рис. 3).

В исследовании первичной радиочастотной изоляция ЛВ у 700 пациентов наличие низкоамплитудных зон миокарда (косвенного признака фиброза) в ЛП оказалось значимым независимым предиктором рецидива аритмии, а также было ассоциировано с более низкой фракцией выброса левого желудочка, большим размером ЛП, повышенными уровнями циркулирующих маркеров воспаления [26].

Повторные аблации фибрилляции предсердий

Рецидив ФП после КА - нередкая ситуация. Частота успеха (то есть, отсутствие рецидивов аритмии) однократной процедуры аблации ФП составляет 55-85%, в то время как 20% симптомным пациентам может понадобиться повторная аблация. Проведение повторной аблации увеличивает вероятность удержания синусового ритма до 90%. Решение о повторной КА принимается на основании оценки риска и пользы для пациента. Так, некоторым пациентам может быть предложена медикаментозная антиаритмическая терапия для уменьшения выраженности симптомов в случае рецидивов аритмии [27, 28].

Частота рецидивов аритмии выше при исходной персистирующей ФП. В основе неуспешности КА ФП (возникновение рецидивов ФП по истечению «слепого периода») у пациентов с хроническими формами ФП лежит как тканевое ремоделирование предсердий на фоне длительно текущей аритмии, т.е. замещение миокарда предсердий фиброзной тканью и жировая инфильтрация [29], так и электрическое ремоделирование, заключающееся в анизотропности электрического проведения. Вышеописанное приводит к прогрессированию ФП и переходу пароксизмальной формы ФП в персистирующую, «триггерного» механизма запуска аритмии в «субстратный» механизм ее поддержания.

Поскольку после КА ФП нередко возникают ритмичные предсердные тахикардии (как исходно «сопутствующая» аритмия, так и в качестве следствия самой аблации с участками нетрасмурального повреждения), рост количества КА ФП привел к увеличению встречаемости ПТ. К наиболее частым типам постаблационных тахикардий относятся перимитральное re-entry, re-entry с проведением по крыше ЛП и в межпредсердной перегородке [30, 31].

Исходя из этого, в ряде случаев изоляции ЛВ может быть недостаточно для сохранения синусового ритма и профилактики дальнейших рецидивов тахиаритмий, становится необходимой модификация аритмического субстрата в ЛП вне устьев ЛВ.

В ряде исследований был изучен вклад дополнительных аблаций субстрата аритмий вне устьев ЛВ на частоту рецидивов тахиаритмий. К примеру, в проспективном, многоцентровом исследовании DECAAF II пациенты с персистирующей формой ФП были рандомизированы в две группы, где первой группе пациентов помимо изоляции ЛВ также выполнялась модификация субстрата вне ЛВ на основании данных

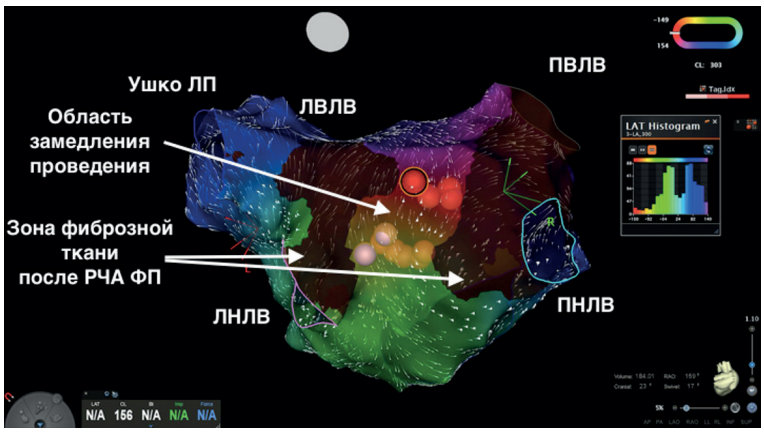

Рис. 6. Электроанатомическая карта левого предсердия, задняя проекция (система CARTO 3, модуль Coherent): атипичное левопредсердное трепетание после расширенной антральной изоляции устьев легочных вен (коричневым цветом обозначены области отсутствия электрической активности).

магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием гадолинием. При длительном наблюдении не было выявлено различий между группами по частоте рецидива ПТ (отношение рисков 95%, доверительный интервал: 0,95 (0,77-1,17), p=0,63). Авторы исследования заключили, что МРТ-ориентированная аблация зон «фиброза» в ЛП нецелесообразна [32]. Считается, что на результаты могло повлиять то, что решение об объеме и способе аблации принимал оператор и подход к аблации при одинаковом уровне фиброза не был унифицирован.

В отличии от результатов этого исследования, другими авторами было показано, что модификация субстрата ЛП на основании изоляции зон низкоамплитудной активности (вольтаж-ориентированная аблация) была ассоциирована с меньшим риском рецидива аритмии, даже без медикаментозной антиаритмической терапии [33]. Следует отметить, что модификация субстрата ЛП выполнялась на основании результатов электроанатомического картирования, с изоляцией низкоамплитудных зон (амплитуда сигнала <0,5 мВ). С другой стороны, эмпирическая аблация с изоляцией широких зон в ЛП исходно нормальной электрической активности может приводить к существенному ухудшению сократимости и растяжимости (податливости) ЛП, становясь основной для развития синдрома «жесткого ЛП». Это сопровождается увеличением давления в ЛП, а также в легочной артерии, что приводит к развитию трудно курабельного синдрома диспноэ [34]. Еще одним нежелательным аспектом расширенной аблации может быть непреднамеренная изоляция ушка ЛП, приводящая к резкому замедлению скорости кровотока в нем и сопровождающаяся повышенным риском тромбообразования. В таком случае встает вопрос об окклюзии ушка ЛП специальными устройствами, поэтому целесообразно воздерживаться от рутинной электрической изоляции ушка ЛП.

Множественные ПТ - отдельная проблема при повторных КА у пациентов с ФП. В ряде случаев такие ПТ трудно поддаются entrainment- и активационному картированию. При множественных тахикардиях многоконтактное картирование может значимо ускорить процесс и предоставить более достоверную информацию о механизмах каждой из имеющихся тахиаритмий. Однако к выполнению дополнительных линейных аблаций следует относиться с осторожностью, так как это может привести уже к ятрогенным аритмиям. Описаны случаи, когда аблация передней стенки ЛП приводила к развитию сложных биатриальных тахиаритмий [35, 36], картирование которых является еще более сложной задачей. Во-первых, в данном случае необходима 3D-реконструкция обоих предсердий. Во-вторых, не всегда представляется возможным выполнить картирование полного цикла re-entry, поскольку часть цикла находится вне эндокардиальной поверхности - например, в пучке Бахмана [37-39].

Персистирующая форма фибрилляция предсердий

Хотя электрическая изоляция устьев ЛВ является ключевым этапом КА ФП, частота рецидивов персистирующей формы аритмии остается достаточно высокой, несмотря на совершенствование аблационных катетеров и появление новых технологий КА [40-42].

В качестве подходов к дополнительной модификации субстрата аритмии при персистирующей ФП были предложены следующие: аблация сложных фрагментированных предсердных электрограмм (CFAE), аблация ганглионарных сплетений ЛП, создание эмпирических линейных воздействий в ЛП, изоляция задней стенки ЛП [32, 33, 43, 44]. Однако по данным рандомизированных исследований (STAR-AF II, CHASE-AF, SMAN-PAF) такие подходы существенно не улучшают эффективность аблации [45].

Еще одним подходом к модификации аритмического субстрата при персистирующей ФП является изоляция зон низкоамплитудной электрической активности. И вновь, выявление таких зон становится более точным при применении многоконтактных картирующих катетеров [46, 47].

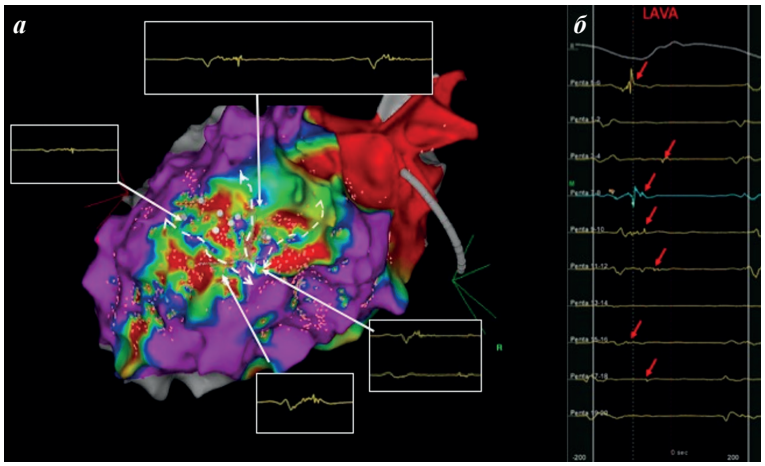

Рис. 7. Вольтажное картирование при желудочковой тахикардии: а - вольтажная реконструкция левого желудочка (на нижней стенке идентифицирована низковольтажная область (постинфарктный рубец), белыми линиями обозначены каналы распространения замедленного проведения; б - аномальные желудочковые сигналы (LAVA) в рубцовой ткани.

В 2022 году были продемонстрированы результаты мета-анализа [46], объединяющего результаты КА у 539 пациентов с персистирующей ФП (269 - стандартная изоляция ЛВ, у 270 - изоляция ЛВ с дополнительной изоляцией субстрата в ЛП). Расширенная аблация снижала риск рецидива аритмии (отношение шансов 1,30; 95% доверительный интервал 1,03-1,64, p<0,04]. В другом исследовании авторы выполняли многоконтактное картирование миокарда предсердий и подтвердили преимущество аблации низкоамплитудных зон в сочетании с изоляцией ЛВ перед только изоляцией ЛВ [48].

Атипичные трепетания предсердий

К атипичным ТП относят предсердные re-entry тахикардии с предсердным циклом 170-260 мс, отличающиеся на поверхностной ЭКГ от типичного ТП (истмус-зависимого, циркулирующего против часовой стрелки вокруг кольца трикуспидального истмуса).

Атипичное ТП возникает преимущественно у пациентов со структурной патологией сердца, особенно у тех, кому ранее была выполнена торакоскопическая аблация или хирургическое вмешательство на «открытом сердце» с целью лечения ФП и созданием линейных воздействий - до 13-15% [49-51]. Интенсивное развитие РЧА ФП, целью которой является создание рубца в определенных областях ЛП, а иногда и правого предсердия стало причиной появления значительного количества пациентов с атипичным ТП, частота встречаемости ранжируется в настоящее время от 3 до 30% [52, 53]. В основе таких аритмий чаще всего лежит механизм макро re-entry. Однако иногда могут встречаться случаи одновременного сосуществования фокусного и макро re-entry механизмов, значительно затрудняющих интерпретацию поверхностной ЭКГ. В таких случаях механизм формирования атипичного ТП и фронт активации миокарда предсердий удается установить только с помощью развернутого электрофизиологического исследования, включая эндо-, а иногда и эпикардиальное электроанатомическое картирование, включающее стимуляционные тесты.

Целью этого является выявление критического истмуса в петле re-entry для последующего нанесения в этой области радиочастотного воздействия и купирования аритмии. Однако, даже при использовании трехмерной навигационной системы и стандартных диагностических катетеров не всегда удается определить механизм ТП. Иногда цикл тахикардии может быть нестабильным, или их может быть два и даже более. В некоторых случаях часть цикла может быть локализована эпикардиально [54]. Появление навигационных многоконтактных катетеров с малым межэлектродным расстоянием (например, *PENTARAY® NAV eco*) позволяет регистрировать значительно больше эндограмм за единицу времени, ускоряя и облегчая построение электроанатомической карты. Однако ключевое преимущество - более точное выявление цели для последующей КА: области гетерогенного рубца, области медленного проведения импульса (низкоамплитудные фрагментированные потенциалы). Такие сигналы не всегда удавалось выявить с помощью рутинных диагностических и тем более аблационных катетеров.

Конструктивная особенность новых диагностических инструментов способствовала уменьшению количества «некартируемых» атипичных ТП в сравнении с использованием «стандартных» катетеров [55]. Это, в свою очередь, привело к повышению эффективности КА атипичного ТП в остром периоде с одной стороны, и уменьшению количества рецидивов аритмии в отдаленном послеоперационном периоде - с другой. При выполнении линейных воздействий в предсердиях одномоментное использование многоконтактных катетеров для верификации надежности радиочастотного воздействия может уменьшить количество так называемых «псевдоблоков» проведения импульса до 30%, являющихся причиной рецидива аритмии [56].

Электроанатомическое картирование с использованием многоконтактных катетеров - это еще один качественный шаг в направлении понимания механизмов возникновения сложных наджелудочковых тахиаритмий, в том числе атипичных ТП. Совместно с алгоритмом когерентного картирования (Coherent mapping) (рис. 4-6) можно получить прецизионную карту активации миокарда предсердий с четкой визуализацией области замедления активации, где и предстоит нанести радиочастотное воздействие для купирования аритмии. Использование многоконтактных катетеров позволяет значительно уменьшить время оперативного лечения, избежать избыточного воздействия на миокард предсердий, повысить эффективность РЧА атипичного ТП за счет визуализации низкоамплитудных фрагментированных потенциалов, которые ранее не удавалось выявить при использовании «рутинных» диагностических катетеров.

Преимущества многоконтактного картирования в лечении инцизионных аритмий и при макро re-entry ПТ заключаются в более высоком разрешении картирования, которое может идентифицировать неоднородность областей с низкой амплитудой, локализуя каналы с сохраненными сигналами; катетер с более близким расстоянием между электродами подвергаются меньшему усреднению сигнала и эффектам компенсации и, таким образом, может регистрировать более высокую амплитуду биполярного сигнала с более короткой продолжительностью электрограммы.

Желудочковая экстрасистолия

Желудочковые нарушения ритма являются одним из наиболее распространённых нарушений ритма сердца. Катетерная аблация - высокоэффективный и безопасный метод лечения желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) [57]. При ЖЭ из выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ) аблация считается наиболее эффективной, в то время как эффективность лечения ЖЭ из выходного тракта левого желудочка, папиллярных мышц, эпикардиальных ЖЭ ниже, отчасти из-за анатомической вариабельности и относительной нестабильности аблационного катетера в этих местах. Картирование ЖЭ «точка-за-точкой» для идентификации целевой зоны аблации может быть трудоемким и оператор-зависимым.

Использование многоконтактного картирования, в том числе катетером *PENTARAY® NAV eco*, позволяет точнее определить наиболее раннюю зону активации ткани для выполнения РЧА. Также следует отметить, что диагностический электрод *PENTARAY® NAV eco* позволяет использовать современные алгоритмы картирования миокарда желудочков [58-60]. Одномоментно регистрируя 20 электрограмм, многоконтактное картирование катетером *PENTARAY® NAV eco* может быть применено во время процедуры в случае относительно редкой формы ЖЭ.

Многоконтактное картирование ЖЭ сокращает время картирования и общее время процедуры, при равной традиционному картированию эффективности. В исследовании с участием 136 пациентов, рандомизированных в группы многоконтактного и традиционного картирования, применение первого было ассоциировано с уменьшением времени картирования (28±19 мин против 49±32 мин, $p<0,01$) и времени про-

цедуры (110±33 мин против 134 ± 50 мин, p<0,01). В то время как острая эффективность лечения (95,6% против 90,1%, p=0,49) и общее количество нежелательных явлений (4% против 7%, p=0,72) между группами не отличались. При этом применение катетера *PENTARAY® NAV eco* оказалось независимым предиктором долгосрочной эффективности (отношение рисков 6,20 [95% доверительный интервал 1,08-35,47], p=0,003) [61]. Отдельно стоит отметить, что за вышеуказанное время картирования многоконтактным катетером было зарегистрировано в 7 раз больше электрограмм (768±728 против 110±79, p<0,01), что позволяет наносить более прецизионные аблационные воздействия для лечения аритмии.

Многоконтактное картирование также было высокоэффективно в серии клинических случаев у пациентов с ЖЭ из папиллярных мышц левого желудочка (труднодоступная локализация). Показано, что нанесение всего 6,8±1,9 аппликаций за 6,1±3,0 мин в этой зоне было ассоциировано с высокой эффективностью и общая доля ЖЭ среди всех пациентов за 8,5±2,0 месяцев наблюдения составила 0,7% [62]. Предполагается, что, несмотря на увеличение общей стоимости процедуры аблации ЖЭ при использовании многоконтактного катетера, сокращение времени вмешательства может позволить выполнить большее количество процедур.

Постинфарктная желудочковая тахикардия

Аблация субстрата ЖТ при структурной патологии миокарда является эффективным даже при неиндуцируемых и гемодинамически нестабильных вариантах аритмии. Точная характеристика рубца (главного аритмогенного субстрата ЖТ) может быть получена при биполярном вольтажном картировании. Аблация на основе субстрата в решающей степени зависит от выявления локальной аномальной желудочковой активности (local anamoly ventricular (local abnormal ventricular activities, LAVA) внутри и на периферии рубца; к такой активности относят биполярные потенциалы со следующими характеристиками: многокомпонентная фрагментированная активность, низкоамплитудная активность (как правило, <0,5 мВ), двойные и поздние потенциалы, диастолические потенциалы (рис. 7). Локальная аномальная активность на фоне синусового ритма свидетельствует о замедлении и неоднородности электрического проведения и часто является критической зоной цикла re-entry на фоне тахикардии.

У локальной аномальной активности желудочков выявляются следующие особенности: (1) острые, высокочастотные желудочковые потенциалы, отличные от электрограммы желудочков в отдаленном поле (far field), (2) возникает во время или (наиболее часто) после far field желудочка, (3) в виде двойных или множественных высокочастотных сигналов, разделенных сигналами очень низкой амплитуды или изоэлектрическим интервалом. Ключевым признаком, позволяющим подтвердить наличие локальной аномальной активности и отличить их от far field, является их взаимосвязь с остальной частью миокарда. При появлении локальной аномальной активности желудочков, сливающихся с сигналами отдаленного поля желудочков, для их выделения из электрограммы желудочков проводятся маневры со стимуляцией. При проведении стимуляции правого желудочка иногда удаётся выявить зоны аномальной активности, которые не были очевидны на фоне синусового ритма. Важно отметить, что программированная стимуляция желудочков может увеличить задержку локальной аномальной активности от сигналов отдаленного поля желудочков, что обусловлено электрофизиологическими свойствами зон локальной аномальной активности.

Многоконтактное картирование рубцовых и пограничных зон имеет решающее значение в эффективности КА, поскольку более точно характеризует неоднородность рубца и позволяет более точно определять каналы остаточного и замедленного электрического проведения внутри рубца. Идентификация каналов замедленного проведения и локальной аномальной активности в области рубца зависит от пространственного разрешения электрода и может быть «скрыто» сигналом отдаленного поля (far-field) во время картирования стандартным электродом. Acosta J. с соавторами (2018) показали, что с использованием *PENTARAY® NAV eco* обеспечивалось наилучшее различение поздних потенциалов из-за меньшей чувствительности к сигналам отдаленного поля в сравнении со стандартным катетером [63]. Использование катетера *PENTARAY® NAV eco* значительно сократило время картирования и аблации. Следует упомянуть, что разрешающая способность вольтажной реконструкции также зависит от надежности контакта электрода с тканью, что нужно учитывать при проведении картирования. Для косвенной оценки контакта с миокардом в системе CARTO® используется функция Tissue Proximity Indication (TPI) - «отображение близости ткани», также активная при подключении многоконтактного катетера *PENTARAY® NAV eco* [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными преимуществами многоконтактного картирования являются быстрое и детальное воспроизведение анатомии камер сердца в навигационной системе, определение подробных характеристик электрофизиологического субстрата тахикардий, быстрая электрофизиологическая идентификация остаточного электрического проведения после аблации, а также надежная верификация линий аблации.

Авторы данной статьи единогласно считают, что современные данные и клинический опыт свидетельствуют о преимуществе многоконтактного картирования в точном определении субстрата тахиаритмий, прецизионности и сокращении длительности лечебных аппликаций. При этом сокращается количество «нецелевых» аблационных аппликаций. Важно, что это касается и рутинных процедур при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, и случаев, когда невозможны классические диагностические электрофизиологические маневры, в том числе, при сосуществовании множественных вариантов тахикардий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feld GK, Fleck RP, Chen PS, et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. *Circulation*. 1992;86(4): 1233-1240. https://doi.org/10.1161/01.cir.86.4.1233.
2. Berte B, Relan J, Sacher F, et al. Impact of Electrode Type on Mapping of Scar-Related VT. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(11): 1213-1223. https://doi.org/10.1111/jce.12761.
3. Tschabrunn CM, Roujol S, Dorman NC, et al. High-Resolution Mapping of Ventricular Scar: Comparison Between Single and Multielectrode Catheters. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(6): 10.1161/CIRCEP.115.003841 e003841. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003841.
4. Anter E, Tschabrunn CM, Buxton AE, et al. High-Resolution Mapping of Postinfarction Reentrant Ventricular Tachycardia: Electrophysiological Characterization of the Circuit. *Circulation*. 2016;134(4): 314-327. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021955.
5. Maagh P, Christoph A, Dopp H, et al. High-Density Mapping in Ventricular Tachycardia Ablation: A PentaRay® Study. *Cardiology Research*. 2017;8(6): 293-303. https://doi.org/10.14740/cr636w.
6. Bun S-S, Delassi T, Latcu DG, et al. A comparison between multipolar mapping and conventional mapping of atrial tachycardias in the context of atrial fibrillation ablation. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2018;111(1): 33-40. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.04.005.
7. Hsu L-F, Jaпs P, Hocini M, et al. High-density circumferential pulmonary vein mapping with a 20-pole expandable circular mapping catheter. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2005;28 Suppl 1: S94-98. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00061.x.
8. Dodeja AK, Tan Y, Ackley T, et al. PentaRay® Multielectrode Mapping Catheter for Atrial Tachyarrhythmia in Adults With Congenital Heart Disease. *Texas Heart Institute Journal*. 2022;49(5): e207535. https://doi.org/10.14503/THIJ-20-7535.
9. Callans DJ, Ren JF, Michele J, et al. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation*. 1999;100(16): 1744-1750. https://doi.org/10.1161/01.cir.100.16.1744.
10. Patel AM, d'Avila A, Neuzil P, et al. Atrial tachycardia after ablation of persistent atrial fibrillation: identification of the critical isthmus with a combination of multielectrode activation mapping and targeted entrainment mapping. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(1): 14-22. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.748160.
11. Koruth JS, Heist EK, Danik S, et al. Accuracy of left atrial anatomical maps acquired with a multielectrode catheter during catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2011;32(1): 45-51. https://doi.org/10.1007/s10840-011-9573-1.
12. Tanaka Y, Genet M, Chuan Lee L, et al. Utility of high-resolution electroanatomic mapping of the left ventricle using a multispline basket catheter in a swine model of chronic myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2015;12(1): 144-54. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.08.036.
13. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(2): 196-206. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.034.
14. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, et al. Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9): 802-12. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.081.
15. Seitz J, Bars C, Théodore G, et al. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(3): 303-21. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.065.
16. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. *Circulation.* 2001;103(5): 699-709. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.5.699.
17. Sciacca V, Fink T, Bergau L, et al. Combination of High-Density and Coherent Mapping for Ablation of Ventricular Arrhythmia in Patients with Structural Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(9): 2418. https://doi.org/10.3390/jcm11092418.
18. Martinez BK, Baker WL, Konopka A, et al. Systematic review and meta-analysis of catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic heart disease. *Heart Rhythm*. 2020;17(1): e206-19. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.024.
19. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(2): 132-41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.044.
20. Glashan CA, Tofig BJ, Tao Q, et al. Multisize Electrodes for Substrate Identification in Ischemic Cardiomyopathy: Validation by Integration of Whole Heart Histology. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2019;5(10): 1130-40. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.06.004.
21. Heidbuchel H, Wittkampf FHM, Vano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace*. 2014;16(7): 946-64. https://doi.org/10.1093/europace/eut409.
22. Houmsse M, Daoud EG. Radiation exposure: a silent complication of catheter ablation procedures. *Heart Rhythm*. 2012;9(5): 715-6. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.015.
23. Сапельников ОВ, Ардус ДФ, Костин ВС, и др. Нефлюороскопический подход к катетерному лечению фибрилляции предсердий. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(12): 39-28. [Sapelnikov OV, Ardus DF, Kostin VS, et al. Nonfluoroscopic catheter ab-

lation in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12): 39-28. (In Russ.)] https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3928
24. Аванесян ГА, Темирбулатов ИА, Сапарбаев АА. Этапный подход в лечении фибрилляции предсердий у пациента с коморбидной патологией. *Анналы Аритмологии*. 2022;19: 90-5. [Avanesyan GA, Temirbulatov IA, Saparbaev AA. Staged approach in the treatment of atrial fibrillation in a patient with comorbid pathology. *Annals of arrhythmology*. 2022;19: 90-5].
25. Patil KD, Marine JE. Fluoro-less ablation: Fleeting fad or way of the future? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(1): 89-91. https://doi.org/10.1111/jce.13771.
26. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2): 285-92. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.035.
27. Михайлов ЕН, Гасымова НЗ, Айвазьян СА, и др. Факторы, ассоциированные с эффективностью радиочастотной катетерной аблации фибрилляции предсердий: мнение специалистов, применяющих технологию «индекс аблации». *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 9-24. [Mikhaylov EN, Gasimova NZ, Ayvazyan SA, et al. Factors associated with the efficacy of atrial fibrillation radiofrequency catheter ablation: opinion of the specialists who use the “ablation index” module. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 9-24. (In Russ.)] https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-9-24.
28. Arbelo E, Brugada J, Blomstrцm-Lundqvist C, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *European Heart Journal*. 2017;38(17): 1303-16. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw564.
29. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. 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.
30. Wasmer K, Mönnig G, Bittner A, et al. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(10): 1660-1666. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.06.007.
31. Bun S-S, Latcu DG, Marchlinski F, et al. Atrial flutter: more than just one of a kind. *European Heart Journal*. 2015;36(35): 2356-63. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv118.
32. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(23): 2296-305. https://doi.org/10.1001/jama.2022.8831.
33. Kircher S, Arya A, Altmann D, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace*. 2018;20(11): 1766-1775. https://doi.org/10.1093/europace/eux310.
34. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1364-71. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.026.
35. Mikhaylov EN, Mitrofanova LB, Vander MA, et al. Biatrial tachycardia following linear anterior wall ablation for the perimitral reentry: incidence and electrophysiological evaluations. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(1): 28-35. https://doi.org/10.1111/jce.12543.
36. Осадчий АМ, Каменев АВ, Семенюта ВВ, и др.Случай одномоментной изоляции легочных вен и аблация субстрата биатриального трепетания у пациента с механическим протезом митрального клапана: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии.* 2023;30(1):68-72. [Osadchiy AM, Kamenev AV, Semenyuta VV, et al. Simultaneous pulmonary vein isolation and ablation of the substrate of biatrial flutter in a patient with a mechanical mitral valve prosthesis: a case report. *Journal of Arrhythmology.* 2023;30(1): 68-72 (In Russ.)] https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-09
37. De Martino G, Compagnucci P, Mancusi C, et al. Stepwise endo-/epicardial catheter ablation for atrial fibrillation: The Mediterranea approach. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2021;32(8): 2107-15. https://doi.org/10.1111/jce.15151.
38. Piorkowski C, Kronborg M, Hourdain J, et al. Endo-/Epicardial Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Feasibility, Outcome, and Insights Into Arrhythmia Mechanisms. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2018;11(2): e005748. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005748.
39. Massoullié G, Schmitt B, Andronache M. Biatrial mapping of two simultaneous tachycardia using parallel mapping module. *Europace.* 2020; 22(10): 1494. https://doi.org/10.1093/europace/euaa203.
40. Steven D, Fiedler L, Roca I, et al. High-density mapping in catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2022;24(Issue Supplement_1): euac053.237. https://doi.org/10.1093/europace/euac053.237.
41. Su WW, Reddy VY, Bhasin K, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for persistent atrial fibrillation: Results from the multicenter STOP Persistent AF trial. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1841-7. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.020.
42. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, et al. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation Procedure. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2019;5(3): 295-305. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.020.
43. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11): 2044-2053. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.054.
44. Рачкова ЮИ, Сергеева ОА, Горев МВ, и др. Влияние дополнительных воздействий в левом предсердии на эффективность криобаллонной аблации у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсер-

дий. Вестник *аритмологии*. 2023;30(2): 27-34. [Rachkova II, Sergeeva OA, Gorev MV, et al. Additional left atrial lesions improve the effect of cryoballoon pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients. Journal of *Arrhythmology*. 2023;30(2): 27-34 (In Russ.)] https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-04.

45. Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, et al. Biatrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: Results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 399-406. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.006.

46. Junarta J, Siddiqui MU, Riley JM, et al. Low-voltage area substrate modification for atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Europace*. 2022;24(10): 1585-1598. https://doi.org/10.1093/europace/euac089.

47. 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.

48. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evidence*. 2022;1(11). https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200141.

49. Kim TH, Park J, Uhm JS, et al. Challenging Achievement of Bidirectional Block After Linear Ablation Affects the Rhythm Outcome in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(10): e003894. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003894.

50. McElderry HT, McGiffin DC, Plumb VJ, et al. Proarrhythmic aspects of atrial fibrillation surgery: mechanisms of postoperative macroreentrant tachycardias. *Circulation*. 2008;117(2): 155-62. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688358.

51. Ляшенко ВВ, Иванченко АВ, Постол АС, и др. Электрофизиологические механизмы аритмий после торакоскопической процедуры Maze. *Вестник аритмологии*. 2020;27(2): 5-15. [Lyashenko VV, Ivanchenko AV, Postol AS, et al. Electrophysiological mechanisms of arrhythmias after thoracoscopic Maze procedure. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2): 5-15. (In Russ.)] https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-5-15.https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-5-15.

52. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, et al. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology.* 2010;3(3): 243-248. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.924878.

53. Мамчур СЕ, Хоменко ЕА, Бохан НС, и др. Электрофизиологические варианты ятрогенного трепетания предсердий после радиочастотной аблации фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2016;(84): 54-64. [Mamchur SE, Khomenko EA, Bokhan NS, et al. Electrophysiological types of treatment-induced atrial flutter after radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2016;(84): 54-64. (In Russ.)]

54. Vlachos K, Denis A, Takigawa M, et al. The role of Marshall bundle epicardial connections in atrial tachycardias after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2019;16(9): 1341-1347. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.019.

55. Balt JC, Klaver MN, Mahmoodi BK, et al. High-density versus low-density mapping in ablation of atypical atrial flutter. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*. 2021;62(3): 587-599. https://doi.org/10.1007/s10840-021-00939-7.

56. Goyal R, Markowitz SM, Cheung JW, et al. Diagnosing pseudo-conduction block across an anteromedial mitral ablation line: Limitations of bidirectional and differential pacing. *HeartRhythm Case Reports*. 2020;6(1): 29-33. https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.10.009.

57. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40): 3997-4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262.

58. De Potter T, Iliodromitis K, Bar-On T, et al. Premature ventricular contractions cause a position shift in 3D mapping systems: analysis, quantification, and correction by hybrid activation mapping. *Europace*. 2020;22(4): 607-612. https://doi.org/10.1093/europace/euaa013.

59. Sousa PA, António N, Barra S, et al. Pattern Matching Filter and multielectrode mapping catheter - A new approach for complex premature ventricular contraction ablation. *Revista Portuguesa De Cardiologia*. 2021;40(6): 423-431. https://doi.org/10.1016/j.repce.2021.07.006.

60. Hiruma T, Sekiguchi Y, Nagase T, et al. Short-time ventricular tachycardia ablation for cardiac sarcoidosis using coherent map. *Journal of Arrhythmia*. 2022;38(3): 454-457. https://doi.org/10.1002/joa3.12706.

61. Sousa PA, Barra S, Cortez-Dias N, et al. Multielectrode mapping for premature ventricular contraction ablation - A prospective, multicenter study. *International Journal of Cardiology*. 2023;383: 33-39. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.044.

62. Cai C, Wang J, Niu H, et al. Multipolar mapping for catheter ablation of premature ventricular complexes originating from papillary muscles in the structurally normal heart: a case series. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1): 464. https://doi.org/10.1186/s12872-020-01747-z.

63. Acosta J, Penela D, Andreu D, et al. Multielectrode vs. point-by-point mapping for ventricular tachycardia substrate ablation: a randomized study. *Europace.* 2018;20(3): 512-519. https://doi.org/10.1093/europace/euw406.

64. Stinnett-Donnelly, Justin M.a,b; Thompson, et al. Effects of electrode size and spacing on the resolution of intracardiac electrograms. *Coronary Artery Disease*. 2012;23(2): 126-132. https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283507a9b.

https://doi.org/10.35336/VA-1193

REAL-TIME THREE-DIMENSIONAL TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY IN QUANTIFICATION OF LEFT VENTRICULAR DYSSYNCHRONY

A.I.Mamedova[1,2], N.A.Prikhod'ko[1], T.A.Lyubimceva[1], A.V.Kozlenok[1], D.S.Lebedev[1]

[1]FSBI «Almazov NMRC» of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.;

[2]Saint-Petersburg Institution of Healthcare «City Hospital №2» Russia, Saint-Petersburg, 5 Uchebniy lane.

Aim. To compare endocardial and epicardial left ventricular (LV) pacing using real-time electrocardiography (ECG)-synchronized three-dimensional echocardiography (3DE).

Methods. Experimental intraoperative study included 88 points obtained from 12 patients with compensated heart failure of II-IV functional class NYHA (LV ejection fraction < 35%) and cardiac resynchronization therapy indications - ECG pattern of complete left bundle branch block (LBBB) and QRS complex duration > 150 ms. During isolated LV pacing as part of cardiac resynchronization therapy implantation procedure endocardial and epicardial stimulation points matched under fluoroscopic control using quadripolar coronary sinus leads and endocardial electrodes for temporary pacing were obtained. The overall number of corresponding pacing sites included 44 endocardial and 44 epicardial stimulation positions. The mean age of patients was 68.5 [63; 73.5] years, 83% males (n=10). Before study enrollment, 12-channel ECG, echocardiography, and a six-minute walk test were performed for all participants along with cardiac magnetic resonance imaging and control coronary angiography if indicated. The prevalence of coronary heart disease was 50% (n=6) while dilated cardiomyopathy was the most common etiology of chronic heart failure in other cases. Intraoperative ECG with estimation of paced QRS complex morphology at each point was registered via LabSystem Pro Electrophysiological Recording System (Bard Electrophysiology, USA). 3DE was performed using TomTec and Philips Qlab 3DQ Advanced software (Philips Medical Systems, USA).

Results. Three-dimensional parametric imaging of LV regional segmental excursion and myocardial contractility using 3DE revealed statistically significant difference in semi-quantative parameters such as ExcAvg ($p<0.001$), ExcMax ($p=0.001$), ExcMin ($p<0.001$) and LV ejection fraction based on 3D modelling ($p=0.003$) while endocardial pacing was more beneficial. During the course of endocardial stimulation, the 3DE dyssynchrony index estimated at the 2nd stimulation site was also significantly lower ($p=0.03$). Identical dyssynchrony parameters valid for the 16 and 12-segment 3D models (SDI-16, Tmsv-12SD) (at $p=0.06$) demonstrated only a tendency for significant difference. The duration of QRS complex at the time of endocardial pacing was significantly shorter (<190 [179;215] ms) ($p=0.0008$). Semi-quantitative and quantitative 3DE parameters showed the benefit of endocardial pacing resulting in cardiac contractility improvement with less dyssynchrony and LV volume reducing during intraoperative period.

Conclusion. Endocardial pacing has potential benefit over the epicardial pacing represented by intraoperative dynamics of LV global and local contractility, intraventricular dyssynchrony estimated by 3DE and also ECG criteria. 3DE is helpful in more precise and reproducibile determing of late activation zone for target LV lead placement that is more manoeuvrable in case of endocardial stimulation.

Key words: cardiac resynchronization therapy; endocardial pacing; epicardial pacing; left ventricular lead; three-dimensional real-time echocardiography; mechanical dyssynchrony

Conflict of interest: none.
Funding: The study was funded by the state task № 122041500020-5
Received: 28.03.2023 **Revision received:** 21.09.2023 **Accepted:** 16.10.2023
Corresponding author: Arzu Mamedova, E-mail: arzu.mamedova.phd@gmail.com

A.I.Mamedova - ORCID 0000-0003-2852-0684, N.A.Prikhod'ko - ORCID 0000-0002-5304-8003, T.A.Lyubimceva - ORCID 0000-0002-8651-7777, A.V.Kozlenok - ORCID 0000-0002-2435-4286, D.S.Lebedev - ORCID 0000-0002-2334-1663

For citation: Mamedova AI, Prikhod'ko NA, Lyubimceva TA, Kozlenok AV, Lebedev DS. Real-time three-dimensional transthoracic echocardiography in quantification of left ventricular dyssynchrony. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 5-13. https://doi.org/10.35336/VA-1193.

To date, cardiac resynchronization therapy (CRT) has been successfully used in patients with chronic heart failure (CHF) of NYHA functional class II-IV (New York Heart Association), with ejection fraction (EF) less than 35% and QRS complex dilation on surface electrocardiography (ECG) greater than 130 ms. The incongruence between electrophysiologic indicators and echocardiographic manifestations, coupled with the sustained high percentage of individuals who do not respond favorably to therapy, underscores the continual quest for factors that govern the efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT). Common factors contributing to inadequate or absent response to CRT encompass imperfect criteria for patient selection, extensive myocardial scarring, subop-

© Autors 2024 CC BY 4.0

timal programming parameters of the device, ventricular electrode misplacements, and a low proportion of genuinely achieved biventricular stimulation. Encountering challenges in implanting a left ventricular (LV) electrode within the desired target zone is not uncommon, often attributed to anatomical constraints within the coronary sinus. These challenges necessitate the exploration of alternative stimulation modalities, such as surgical epicardial approaches (minithoracotomy or thoracoscopic) or endovascular endocardial techniques (transapical or transseptal, including approaches through the interventricular septum).[1-3]. Considering the limitations associated with the thoracoscopic approach, including the requirement for general anesthesia in patients with severe congestive heart failure (CHF), challenges in achieving optimal electrode positioning, and the inherent risks of surgical and infectious complications, there has been a growing body of research focusing on the exploration of alternative endocardial methods for electrode implantation [1-10]. There is conflicting evidence that endocardial stimulation has several advantages:

- more rapid spread of excitation through LV myocardium,
- absence of a perverse pattern of LV activation,
- better LV filling and systolic function [11],
- better acute hemodynamic effect [12],
- epicardial stimulation may be more arrhythmogenic than endocardial stimulation [13], as it contributes to prolongation of the QT interval duration and an increase in transmural dispersion of repolarization [14],
- ventricular electrical storm more often during epicardial stimulation [15];
- endocardial stimulation reduces repolarization dispersion [16] compared with stimulation from epicardially located branches of the coronary sinus.

3D-echoCG was chosen as the main technique for intraoperative assessment of stimulation efficiency and comparison with the zones of the most late activation [17-24] because of its ease of application, high reproducibility, and visualization.

Purpose: To compare endocardial and epicardial left ventricular stimulation using real-time ECG-synchronized three-dimensional echocardiography.

METHODS

The pilot study included 12 patients with sinus rhythm, medically compensated class II-IV CHF, EF less than 35% and QRS complex duration more than 150 ms, prepared for implantation of CRT device. All patients underwent standard ECG, echoCG, six-minute walk test, coronarography, and, if indicated, cardiac magnetic resonance imaging to determine the volume of viable myocardium. Characterization of the patients is presented in Table 1. All patients were informed and gave consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the local Ethical Committee (meeting #35 of 28.02.2018).

Implantation of the CRT system was performed under fluoroscopic control using standard radiologic projections (straight, left oblique, right oblique). The right atrial electrode was positioned in the auricle of the right atrium, and the right ventricular electrode was positioned in the area of the septum interventriculaire, apex of the right ventricle. LV epicardial quadripolar Quartet epicardial electrode (St. Jude Medical, USA) was implanted into one of the branches of the coronary sinus. To perform endocardial stimulation, we performed puncture of the right femoral artery and guided a temporary ten-pole diagnostic electrode into LV by retrograde transaortic access. Amplitude was calibrated as a function of stimulation threshold and compared with that during epicardial stimulation: nominally 3-3.5 V or twice the stimulation threshold. Under fluoroscopic control, the matching of the stimulating pole of the electrode with the points of epicardial stimulation was performed sequentially. Temporary isolated LV stimulation from each point was performed with registration of the duration and morphology of the stimulated QRS complex, performing transesophageal 3D-echoCG.

EchoCG control was performed transesophageally on a Philips CX50 (Philips Medical Systems, USA) with

Table 1.

General characteristics of patients in the study group

Number of patients, n	12
Number of stimulated points	88
Age, years	68.5 [63;73.5]
Male gender, n (%)	10 (83%)
Ischemic genesis of CHF, n (%)	6 (50%)
Non-ischemic genesis of CHF, n (%)	6 (50%)
Coronary heart disease, n (%)	11 (91%)
History of myocardial infarction, n (%)	6 (50%)
Revascularization in history, n (%)	8 (67%)
No history of revascularization, n (%)	4 (33%)
II f.c. CHF (NYHA), n (%)	3 (25%)
III f.c. CHF (NYHA), n (%)	7 (58%)
IV f.c. CHF (NYHA), n (%)	2 (17%)
QRS duration, ms	171 [158.5; 181]
LVEF, ml	240 [177; 275.5]
LV ESV, ml	174.5 [117.5; 212.5]
LVEF, %	27 [18; 28]
Mitral regurgitation. n (%)	9 (75%)
Mild mitral regurgitation, n (%)	7 (58%)
Moderate mitral regurgitation, n (%)	2 (17%)
Mitral valve replacement, n (%)	1 (8%)
8 isolated stimulation points, n (%)	9 (75%)
6 isolated stimulation points, n (%)	2 (17%)
4 isolated stimulation points, n (%)	1 (8%)

Notes: hereinafter CSF - chronic heart failure, f.c. - functional class. EDV - end-diastolic volume, ESV - end-systolic volume, LV - left ventricle, EF - ejection fraction.

a 3D-matrix X5-1 (Philips, USA) transesophageal transducer. The study was performed according to an abbreviated protocol with mid-esophageal projection, left chamber positions in 2-, 3-, and 4-chamber projections, and 3D echoCG, with optimal frame rate, image sweep for 2 and 4 cardiac beats, and 2D speckle-tracking echoCG. All frames obtained in different EchoCG modes during each stimulation were saved for further processing. Data analysis was performed using TomTec and Philips Qlab 3DQ Advanced software packages (Philips Medical Systems, USA). Global longitudinal strain index was calculated using speckle-tracking echoCG, and global and segmental systolic function was assessed by 3D-echoCG data analysis, visualization of polar maps superimposed on a 16-segment cardiac model with identification of the zones of the most late activation, segmental assessment of the time to reach the minimum regional volume with determination of the total systolic dyssynchrony index, which has a high prognostic value in the description of MD [19, 21, 23] and for determination of which it is necessary to calculate the standard deviation of the intervals between the beginning of the QRS complex and the moment of reaching the minimum regional systolic volume for the 16-segment LV model (Tmsv16-SD). This figure is similarly calculated for the 12- and 6-segment model. Additionally, the maximum time difference between the onset of QRS and the time when the minimum regional systolic volume was reached (Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif) was determined. All of the above parameters are normalized as a percentage of QRS duration. To visualize the regional endocardial motion to the central axis, drawn from the basal sections to the apex, the endocardial excursion parameters (ExcAvg, ExcSD, ExcMah, ExcMin, also expressed using color coding (blue color encodes the motion to the central axis, red - away from it, black - no motion) were calculated using «time-volume» curves [24-29].

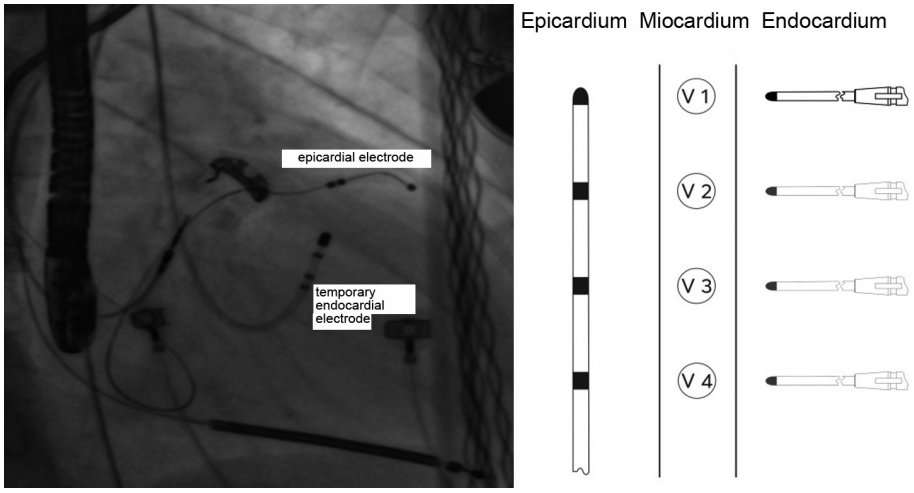

Fig. 1. Implantation of quadripolar epicardial and temporary endocardial electrode (right oblique position) and schematic representation of comparison of stimulation points during epi- and endocardial stimulation, where V1, V2, V3, V4 are points of isolated LV stimulation.

Table 2.

Comparison of values of the main ECG and echocardiogram parameters for epicardial and endocardial stimulation

	Epicardial ECS	Endocardial ECS	P
QRS, ms	218 [197;246]	190 [179;215]	0.0008
3D EDV, ml	172 [134.3;189.6]	177 [142.6;189.3]	0.22
3D ESV, ml	133.6 [101;158.8]	138.3 [104.8;156.3]	0.82
3D EF, %	23.1 [21;25]	25.2 [22;29.8]	0.009
ExcAvg, mm	2.7[1.7;3.7]	4.9 [3.6;6.4]	0.0002
ExcMax, mm	10.2 [7.9;13.5]	14.2 [11.4;15.9]	0.0036
ExcMin, mm	-6.9 [-9.5;-3.2]	-3.2 [-5; -1.9]	0.0004
ExcSD, mm	3.8 [2.9;5.4]	5.3 [3.6;5.6]	0.08
Tmsv-16SD, ms	17 [10.4;24.7]	11.4 [6.3;21.7]	0.13
Tmsv-12SD, ms	16.5 [8.4;25.7]	13.4 [1.2;21]	0.21
Tmsv-6SD, ms	17.2 [7.1;27.9]	13 [1.1;25.3]	0.21
Tmsv-16Dif, ms	48.5 [27;68.2]	50.9 [20.7;69.2]	0.7
Tmsv-12Dif, ms	39.4 [24.3;64.8]	50.1 [5.3;68.1]	0.7
GLS, %	-4.5 [-7;0.6]	-8.1 [-9.3;-6.4]	0.004

Notes: ExcAvg, ExcMax, ExcMin, ExcSD - mean, maximum, minimum values and standard deviation of endocardial excursion to the central axis respectively, Tmsv-16SD, Tmsv-12SD, Tmsv-6SD - time to reach minimum regional volume for 16-, 12- and 6-segment LV model, Tmsv-16Dif and Tmsv-12Dif - maximum time difference between QRS onset and the moment of reaching the minimum regional systolic volume for 16- and 12-segment model, GLS - global longitudinal strain.

Statistical analysis

Statistical processing of ECG monitoring data and calculated data obtained by 3D-echoCG and STE was performed using Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA) and 13 (StatSoft Inc., Trial version, Oklahoma, USA) using nonparametric mathematical criteria Kolmogorov-Smirnov (if the whole sample, 88 points, was chosen as the basis), Wilcoxon for paired dependent samples (2 samples of 44 points were chosen as the basis, depending on the type of stimulation). Data are presented as Me [25th percentile; 75th percentile] or absolute number (%). A mixed statistical analysis of variance ANOVA was used to determine the relationship between the output data, with the possibility of leveling individual patient

characteristics that were combined into a random effects group to avoid statistical errors (due to the fact that data were collected from the same patient up to 8 times). Correlation analysis for nonparametric criteria was performed according to Spearman. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

In 12 patients, 4 to 8 stimulation points were investigated for each patient, totaling a sample of 88 points investigated. In 9 patients all 4 epicardial and 4 endocardial stimulation points were studied, in 2 patients only 2 points were studied, and in 1 patient only 3 points were studied because of high stimulation thresholds or because of anatomic features of the coronary sinus. The scheme of the study execution is presented in Fig. 1. No complications were identified during implantation of the CRT system and endocardial left ventricular stimulation.

When comparing all epicardial points with all endocardial stimulation points, significant differences were demonstrated by semiquantitative parametric indices of segmental and total LV myocardial contractility calculated by 3D-echoCG: ExcAvg, mm, ExcMax, mm, ExcMin, mm, by EF, %, as well as by global longitudinal two-dimensional stretch, % and by QRS complex duration, ms. According to the data calculated by analyzing ECG monitoring, 2D speckle-tracking EchoCG and 3D EchoCG, the following results were found (Table 2).

Stimulated QRS duration ranged from 137 to 312 with a median of 204 [184;240] ms. The maximum QRS length was recorded during stimulation of basal LV sections (point 4 - proximal electrode contact). QRS duration was significantly shorter for endocardial stimulation and was 190 [179;215] ms, while for epicardial stimulation it was 218 [197;246], (p=0.0008, at p<0.05).

When examined in more detail, at each matched comparison point, significant differences were demonstrated at point 2 stimulation (p=0.033), at p<0.05 (Figure 2). The global strain score was -6.5[-10.9; -15.4] for the whole sample, and was significantly different (p=0.004) for epicardial (-4.5 [-7;0.6]) and endocardial (-8.1 [-9.3; -6.4]) stimulation. Significant differences were also demonstrated when analyzed at different stimulation points. At point 1 (p=0.003) and 2 (p=0.004) at p<0.005 (Figure 3).

3D-EchoCG parameters

The systolic dyssynchrony index or Tmsv-16SD, ranged from 6.90 to 38.20. The sample mean was 24.15±3.75, 17.8±5.4 for epicardial stimulation, and 13.9±5.7 for endocardial stimulation. No significant differences were found, but a tendency to favor endocardial over epicardial stimulation was demonstrated (p=0.06) at p<0.05. However, the same index calculated for the 6 segment model showed a significant difference in favor of endocardial stimulation at stimulation point 2 (p=0.018) at p<0.05, as illustrated in the sweep diagram below (Figure 4).

The obtained semi-quantitative parametric three-dimensional indices of segmental excursion and myocardial contractility such as ExcAvg (p<0.001), ExcMach (p=0.001), Exmin (p<0.001) as well as LV EF indices using three-dimensional echocardiography (p=0.003) [18] differed significantly depending on the method of stimulation, showing the advantage of endocardial stimulation. For ExcAvg at points 1 and 2 (p=0.021 and p=0.011) (Figure 5), for ExcMax at points 1 and 4 (p=0.02 and p=0.03), and for ExcMin at point 2 (p=0.011) (Figure 6).

Thus, all obtained semiquantitative parametric 3D-EchoCG indices of myocardial segmental excursion, contractility, and dyssynchrony, as well as data from ECG methods assessing intraventricular dyssynchrony and global strain, were better with endocardial stimulation. The data obtained using the different mathematical criteria applicable in this model were found to be comparable.

DISCUSSION OF FINDINGS

Technically, CRT is represented by three stimulating electrodes, two of which are stimulation electrodes located in the right chambers and the last one is for LV stimulation. Of practical interest is the positioning of the LV electrode, which in the «classical» transvenous technique of implantation is limited by the anatomy of the venous channel and the possibility of its fixation in the target vein [26, 27]. The influence of ventricular electrode placement on the effectiveness of CRT was first discussed by E.K.Heist et al. (2005). In the study of F.M.Merchant et al. (2010), it was shown a significant increase in mortality, a decrease in

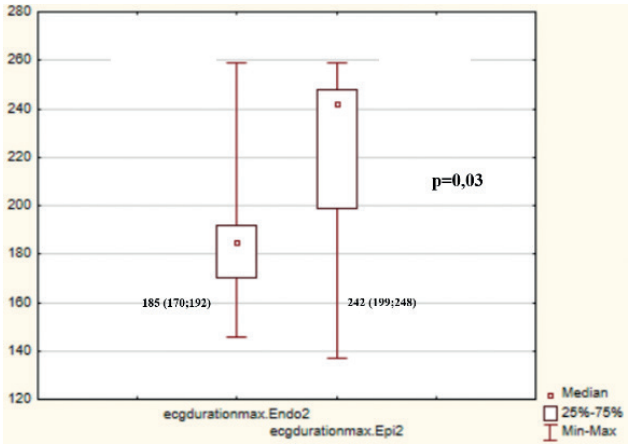

Fig. 2. Swing diagram demonstrating the difference in QRS duration for endo- and epicardial stimulation.

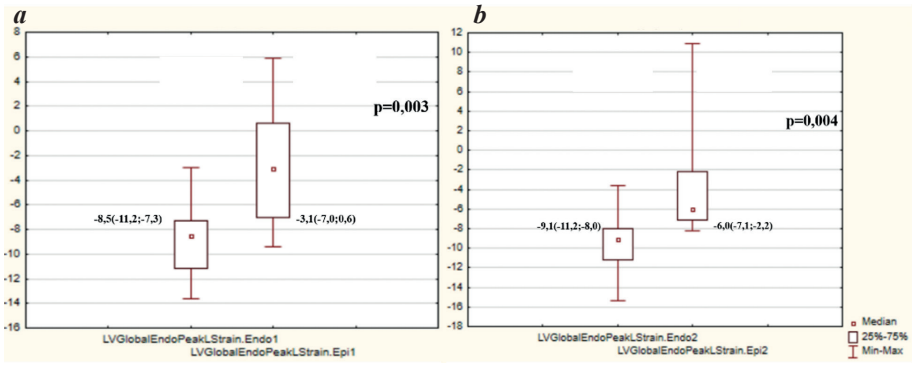

Fig. 3. Scatter plots showing the difference in global longitudinal strain (GLS) values for endo- and epicardial stimulation at points 1 (a) and 2 (b).

the degree of reverse LV remodeling and worsening of the functional class of CHF in the group with apical position of the LV electrode [29]. In the early days of CRT devices, only direct visualization techniques (radiography or fluoroscopy) were used at the time of device implantation or in case of suspected electrode dislocation or fracture, but were not so convenient for dynamic follow-up [30]. In the works of C.Ypenburg et al. [31] attempts were made to optimize the choice of stimulation zone on the basis of determination of zones of myocardial mechanical dyssynchrony on the basis of late activation zones [32] obtained by tissue Dopplerography. The TARGET study also confirmed the dependence of clinical and hemodynamic parameters on matching the LV pole of the electrode with the zone of late activation [32, 33]. Currently, there are techniques of three-dimensional EchoCG with more accurate and reproducible results of determining the zones of late activation of LV myocardium and the index of intraventricular dyssynchrony to determine the target segment for LV stimulation [18, 25].

The final location of the left ventricular electrode depends primarily on the anatomy of the coronary sinus veins, the presence or absence of diaphragmatic stimulation in the patient, and the properties and stability of the position of the electrode itself [34, 35]. In 8-10% of cases, according to various data, there is a failure of LV electrode implantation by transvenous method [34, 35]. One of the actively studied variants of isolated left ventricular (LV) stimulation is the technique of endocardial stimulation using different types of endocardial electrodes [36] and electrodeless systems [38, 39]. Endocardial stimulation has been reported to result in faster and physiologic LV activation compared to standard epicardial stimulation, less its proarrhythmogenic effect, lower risk of ventricular electrical storm and better acute hemodynamic effect [12-15]. The ALSYNC study, despite some limitations such as lack of a control group, significant differences in the cohort of patients who had the CRT system implanted repeatedly, 5 (3.6%) cases of ischemic stroke, and 14 (10.3%) transient ischemic attacks, demonstrated the efficacy of endocardial LV stimulation in patients who are nonresponders or in patients with technical difficulties of LV electrode placement [36]. An additional advantage of endocardial stimulation is the absence of restrictions in the choice of implantation point due to anatomical variants of the coronary sinus structure.

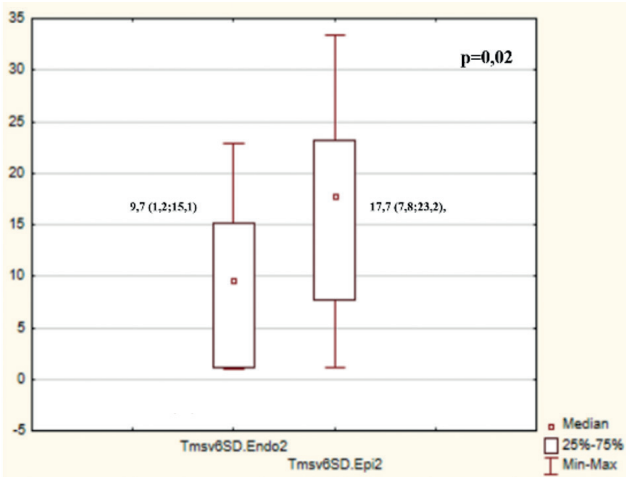

Fig. 4. Scatter plot showing significant differences in 3D dyssynchrony index for the 6-segment model (Tmsv-6SD) for endo- and epicardial stimulation.

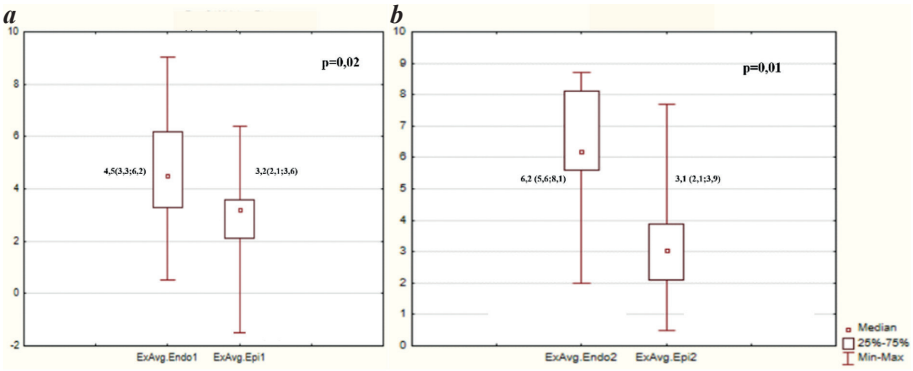

Fig. 5. Scatter plots showing significant differences on the average 3D index of left ventricular segmental contractility (ExcAvg) for endo- and epicardial stimulation at points 1 (a) and 2 (b).

The use of different types of electrodes for endocardial stimulation has some limitations, such as the need for continuous anticoagulant therapy. Although the risk of thromboembolic complications and acute cerebral circulatory failure (2.5 cases per 100 patients per year) [3] is close to the risk of acute

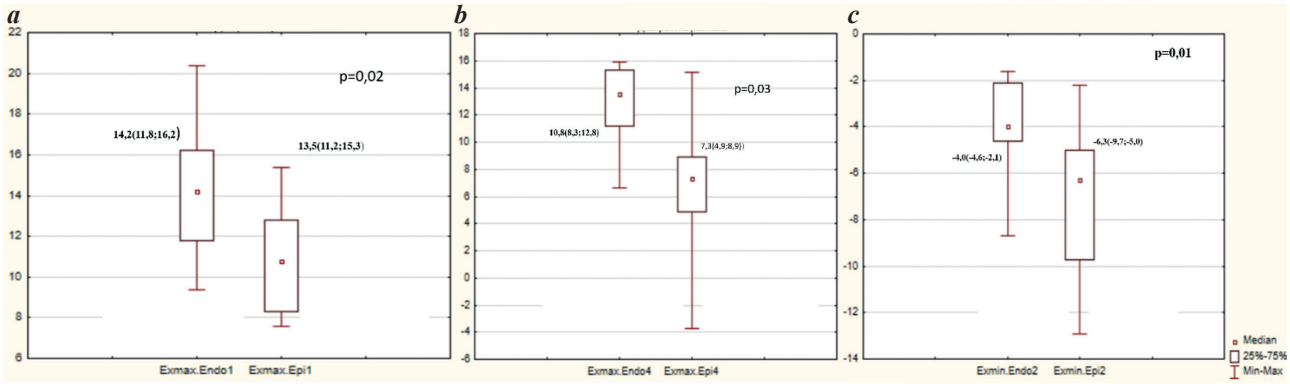

Fig. 6. Scatter plots showing significant differences in 3D values of maximum ExMax for points 1 (a) and 4 (b) and minimum ExMin at point 2 (c) of left ventricular endocardial excursion for endo- and epicardial stimulation.

cerebral circulatory failure in the group of patients with CHF and LVEF <28% [41].

At the same time, the advent of wireless LV endocardial stimulation systems has provoked a new wave of interest in studying this issue (SOLVE-CRT studies, 2021-2023), as endothelialization of the device completely removes the issue of lifelong anticoagulant therapy and the risk of acute cerebral circulatory failure [38, 39].

In our work, a temporary diagnostic LV electrode delivered retroaortically was used for endocardial LV stimulation. For epicardial stimulation, a quadripolar electrode with a controlled stimulation vector was used. Real-time three-dimensional EchoCG was used to assess left ventricular response parameters with evaluation of global and segmental myocardial contractility parameters such as Tmsv16-SD, Tmsv12-SD, Tmsv6-SD, and Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif and Tmsv6-Dif to assess intraventricular mechanical dyssynchrony and segmental contractility parameters (ExcAvg, ExcSD, ExcMah, ExcMin, Excursion Threshold) measured in mm, also expressed using color coding and identification of zones of most late activation [24-30].

Thus, the parameters of left ventricular response to endo- and epicardial stimulation were studied and compared, and a significant advantage of endocardial stimulation was demonstrated within the intraoperative study by assessing the data of global and segmental myocardial contractility, reduction of QRS duration as a criterion of electrical dyssynchrony and a significant reduction of one of the indices of mechanical dyssynchrony (Tmsv-6). More modest results were obtained for the systolic dyssynchrony index, which may be due to the small sample size.

Endocardial LV stimulation may be considered as an alternative to epicardial stimulation in repeat patients, in case of lack of response to CRT or in patients with abnormal or absent coronary sinus branches in the target area. The study and development of the methodology requires further accumulation of material.

Limitations of the study

The limitation of the study is the small sample size. The design did not involve the use of navigation for precise oppositional positioning of endocardial and epicardial electrodes.

CONCLUSION

1. Endocardial stimulation in the acute experience has an advantage in terms of better LV response, reduced degree of dyssynchrony, and reduced LV volumes as measured by real-time three-dimensional EchoCG.
2. The duration of QRS complex during endocardial stimulation is significantly shorter, which confirms the greater propagation velocity of LV myocardial excitation.
3. Endocardial stimulation is not limited in the choice of position in the target zone of the LV, in contrast to epicardial stimulation, in which the anatomy of the coronary sinus determines the possibilities of selecting the stimulation point.

REFERENCES

1. Vakhrushev AD, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Alternative techniques of left ventricle lead implantation for cardiac resynchronization therapy. *Journal of arrhythmology*. 2019;26(3): 57-64(In Russ).
2. Revishvili ASh Stupakov SI Cardiac resynchronization therapy: Evolution of indications and modern approach. *Lechebnoye delo. Cardiology section*. 2014; 1: 37-47. (In Russ).
3. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, et al. Endocardial left ventricular pacing for cardiac resynchronization: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2018; 20(1): 73-81. https://doi.org/10.1093/europace/euw381.
4. Bracke FA, van Gelder BM, Dekker LRC, et al. Left ventricular endocardial pacing in cardiac resynchronisation therapy: Moving from bench to bedside. *Netherlands Heart Journal*. 2012; 20(1): 118-124. https://doi.org/10.1007/s12471-011-0210-5.
5. De Teresa E., Chamoro JL, Pupon A, et al. An Even More Physiological Pacing: Changing the Sequence of Ventricular Activation. Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing, Ed. by Steinbach. Vienna.1983: 95-100.
6. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *Journal of American College Cardiology*. 2010; 55(6): 566-75. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.045.
7. Fakhar ZK, Mumohan SV, Christopher RP, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *Journal of American College Cardiology*. 2012; 59(17): 1509-18. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.030.
8. Lewi GF, Golds M R. Developments in Cardiac Resynchronisation Therapy. Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2015; 4(2): 122-8. https://doi.org/10.15420/aer.2015.04.02.122.
9. Spragg DD, Dong J, Fetics BJ, et al. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of American College Cardiology*. 2010; 56(10): 774-81. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.014.
10. Vernooy K, van Deursen CJM, Strik M, et al. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nature Reviews Cardiology*. 2014; 11(8): 481-93. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.67.
11. Garrigue S, Jais P, Espil G, et al. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Journal of American College Cardiology*. 2001; 88(8): 858-862. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01892-6.
12. Ginks MR, Lambiase PD, Duckett SG, et al. A simultaneous X-Ray/MRI and noncontact mapping study of the acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial and epicardial cardiac resynchronization therapy in humans. *Circulation: Heart Failure*. 2011; 4(2): 170-179. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958124.
13. Mendonca CC, Neic A, Gillette K, et al. Left ventricular endocardial pacing is less arrhythmogenic than conventional epicardial pacing when pacing in proximity to

scar. *Heart Rhythm*. 2020; 17(8): 1262-1270. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.021.
14. Fish, JM, Di Diego JM, Nesterenko, V, et al. Epicardial Activation of Left Ventricular Wall Prolongs QT Interval and Transmural Dispersion of Polarization: Implication for Biventricular Pacing. *Circulation*. 2004; 109(17): 2136-42. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127423.75608.A4.
15. Nayak HM, Verdino RJ, Russo AM, et al. Ventricular tachycardia strom after initiation of biventricular pacing: Incidence, clinical characteristics, management and outcome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008; 19(7): 708-705. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01122.x.
16. Scott PA, Yue AM, Watts E, et al. Transseptal Left Ventricular Endocardial Pacing Reduces Dispersion of Ventricular Repolarization. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34(10): 1258-66. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03138.x.
17. Nesser H, Sugeng L, Corsi C, et al. Volumetric analysis of regional left ventricular function with real-time three-dimensional echocardiography: validation by magnetic resonance and clinical utility testing. *Heart*. 2007; 93(5): 572-578. https://doi.org/10.1136/hrt.2006.096040.
18. Thomas B, Franke A, Monaghan MJ, et al. Three-dimensional Echocardiography. 2nd Edition, Springer. 2015; 79-105.
19. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105(4): 539-452. https://doi.org/10.1161/hc0402.102975.
20. Zhang H, Abiose AK, Campbell DN, et al. Novel indices for left-ventricular dyssynchrony characterization based on highly automated segmentation from real-time 3D echocardiography. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2013; 39(1): 72-88. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.019.
21. 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.
22. Abduch MC, Alencar A, Mathias W, et al. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014; 102(4): 403-12. https://doi.org/10.5935/abc.20140041.
23. Mamedova AI, Lubimceva TA, Lebedev DS et al. Real-time three dimensional tte in quantification of left ventricular dyssynchrony. *Translational Medicine*. 2023; 10(1): 14-24. (In Russ.) https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-1-14-24.
24. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2016; 37(15): 1196-207. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv529.
25. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005; 112(7): 992-1000. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.474445.
26. Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U., et al. The benefit of Cardiac Resynchronization Therapy and QRS Duration: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011; 23(2), 163-168. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02144.x.
27. Exner DV, Auricchio A, Singh JP. Contemporary and future trends in cardiac resynchronization therapy to enhance response. *Heart Rhythm*. 2012; 9(8 Suppl.): 27-35. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.04.022.
28. Heist EK. Left Ventricular Endocardial Cardiac Resynchronization Therapy Is Here, But Where Should We Place the Lead? *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018; 4(7): 869-71. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.04.009.
29. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, at al. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5): 639-44. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.035.
30. Jackson LR, Piccini JP, Daubert JP, et al. Localization of pacing and defibrillator leads using standard x-ray views is frequently inaccurate and is not reproducible. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015; 43(1): 5-12. https://doi.org/10.1007/s10840-015-9984-5.
31. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ, et al. Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy-Part 2: Follow-up and Optimization of Settings. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008; 31(12): 1628-39. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01237.x.
32. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59(17): 1509-18. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.030.
33. Auricchio A, Prinzen FW. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008; 10(7): 797- 800. https://doi.org/10.1093/europace/eun127
34. León AR, Abraham WT, Curtis AB, et al. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(12): 2348-2356. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.031.
35. Elliott MK, Mehta VS, Sidhu BS, et al. Endocardial left ventricular pacing. *Herz*. 2021; 46(6): 526-532. https://doi.org/10.1007/s00059-021-05074-7.
36. Morgan JM, Biffi M, Gellér L, et al. ALSYNC Investigators. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal. 2016; 37(27): 2118-27. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv723.
37. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHADS-VASC score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA*. 2015; 314(10): 1030-8. https://doi.org/10.1001/jama.2015.10725.
38. Sieniewicz BJ et al. Real-world experience of leadless left ventricular endocardial cardiac resynchronization

therapy: A multicenter international registry of the WiSE-CRT pacing system. *Heart Rhythm*. 2020; 17(8): 1291-97. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.002.
39. Sidhu BS, Elliott MK, Wijesuriya N et al. Leadless left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2022; 19(7): 1176-1183. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.02.018.

https://doi.org/10.35336/VA-1215

ASSOCIATION OF TESTOSTERONE LEVELS AND OXIDATIVE STRESS ACTIVITY WITH 10-YEAR SURVIVAL IN MEN WITH CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

T.N.Enina, T.I.Petelina, N.E.Shirokov, E.A.Gorbatenko, A.E.Rodionova, L.I.Gapon

Tyumen Cardiology Research Center the branch of the Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science» Russia, Tomsk, 5 Kooperativnyi lane.

Aim. To investigate the association of testosterone levels (TES) and oxidative stress activity with 10-year survival in men with cardiac resynchronization therapy (CRT).

Methods. 86 men with CRT (59.0±9.8 years; 66.3% ischemic cardiomyopathy) were divided into 4 groups: Gr.1 (n=19) TES<median level (16.4nmol/l) + myeloperoxidase (MPO) < median level (32.5 ng/mL); Gr.2 (n=18) TES<median level + MPO>median level; Gr.3 (n=23) TES> medians + MPO < median level; Gr.4 (n=26) TES > median level + MPO > median level. Echocardiography parameters, incidence of ventricular extrasystole, TES in plasma, estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, norepinephrine, MPO, NT-proBNP, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase were assessed. Prognostic level of NT-proBNP was assessed by ROC analysis; 10-year survival was measured by Kaplan-Meier method, factors associated with it were evaluated using Cox regression.

Results. The majority of patients were NYHA II and NYHA III for Gr. 3 and Gr.4 respectively (p3-4=0,010). At baseline: there was no difference in echocardiography parameters, levels of NT-proBNP, MPO, steroids, matrix metalloproteinase between groups; tissue inhibitor of metalloproteinase was higher in Gr.2 and Gr.4; the highest norepinephrine levels was in Gr.4. Follow-up: reverse cardiac remodeling was associated with NT-proBNP decreasing and was registered in Gr.4 and Gr. 3. The level of MPO was decreased in Gr.3, Gr.4., and was the highest in Gr.4. The level of estradiol was increased in Gr.1; There were no difference in hormone levels in Gr.2. TES, dehydroepiandrosterone sulfate was increased, but progesterone was decreased in Gr.3 and in Gr.4. The norepinephrine`s levels were increased in all groups. The number of ventricular extrastimuli was increased in Gr.4. Predictive level of NT-proBNP was 756.0 pg/ml (AUC=0.685; p=0.003; sensitivity: 64%, specificity: 68%). The 10-year survival rate was 15.4%; 33.5%; 76.3%; 24.4% for Gr. 1-4 respectively (Log Rank test: Gr.1-2=0.378; Gr.1-3<0.001; Gr.1-4=0.070; Gr.2-3=0.009; Gr.2-4=0.772; Gr.3-4=0.010). The survivance was higher in patients with the best CRT response time (p=0.004), the level of NT-proBNP>756.0 pg/ml (p=0.001) in Gr.1, Gr.2; the best CRT response time (p=0.001), left ventricular ejection fraction (p=0.046), MPO>median (p=0.041), amiodarone administration (0.008) in Gr. 3, Gr. 4.

Conclusion. CRT modulates steroidogenesis. Increase of TES and dehydroepiandrosterone sulfate with lower oxidative stress activity is associated with greater reverse cardiac remodeling and better 10-year survival rate. The higher level of TES and simultaneously MPO more than 32.5 pg/ml were related to less reverse cardiac remodeling, higher rate of amiodarone administration by 5.2 times, increasment of ventricular arrhythmias rate and higher relative risk of death by 4.2 times. Relationship between 10-year survival rate and period of best CRT response indicates less physiological nature of forceful modulating effects of CRT.

Key words: cardiac resynchronization therapy; sex hormones; testosterone; steroidogenesis; heart failure; oxidative stress; NT-proBNP; survival

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 24.05.2023 **Revision received:** 21.09.2023 **Accepted:** 28.10.2023
Corresponding author: Tatiana N. Enina, E-mail: enina@infarkta.net

T.N.Enina - ORCID 0000-0002-7443-2952, T.I.Petelina - ORCID 0000-0001-6251-4179, N.E.Shirokov - ORCID 0000-0002-4325-2633, E.A.Gorbatenko - ORCID 0000-0003-3675-1503, L.I.Gapon - ORCID 0000-0002-3620-0659

For citation: Enina TN, Petelina TI, Shirokov NE, Gorbatenko EA, Rodionova AE, Gapon LI. Association of testosterone levels and oxidative stress activity with 10-year survival in men with cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 14-27. https://doi.org/10.35336/VA-1215.

Previous studies have established the prognostic significance of testosterone (TES) in men [1] and women [2] with chronic heart failure (CHF). There are positive [3] and negative [4-7] experiences with short courses of TES drugs for the treatment of CHF not only in men but also in women [8]. However, the issue of safety of TES therapy for CHF still remains controversial and open due to the not fully understood mechanisms of TES action on the cardiovascular system.

The role of oxidative stress, manifested in the form of imbalance between prooxidants and antioxidant defense components, in the pathogenesis of cardiovascular pathology [9], including CHF [10], has been established. The experiment revealed the ability of TES to increase the pro-

© Autors 2024 CC BY 4.0

duction of reactive oxygen species. The influence of redox status of the cell on the effects of TES was shown - at high activity of oxidative stress the change of cardioprotective effects of TES to cardionegative ones was noted. The prooxidant effect of TES under conditions of high oxidative stress activity leads to cardiomyocyte damage, inflammation, cell death, and aggravation of heart failure [11].

Currently, the predictor and prognostic significance of TES and other sex hormones in patients with cardiac resynchronization therapy (CRT), which is the current standard of care for the treatment of patients with CHF with a wide QRS complex and can modulate steroidogenesis, has not been studied [12].

We hypothesized that an increase in TES levels in men on the background of CRT with increasing oxidative stress activity in the dynamics, verified by myeloperoxidase (MPO) levels, is associated with worse survival due to a possible change from cardioprotective to cardionegative effects of TES.

Table 1.

Clinical characteristics of the studied groups

Indicator	TESend < medians		TESend > medians		Reliability of differences
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=23)	Group 4 (n=26)	
MFP, months	43.0[32.0;76.0]	53.0[16.8;103.8]	92.0[35.0;146.0]	58.0[33.3;90.3]	p_{1-3}=0.006, p_{3-4}=0.042
Age, years	61.7±8.1	58.6±8.9	55.0±12.6	60.7±8.0	p_{1-3}=0.057, p_{3-4}=0.064
CHD, n (%)	16 (84.2)	13 (72.2)	12 (52.2)	16 (61.5)	p_{1-3}=0.028, p_{1-4}=0.097
PS, n (%)	6 (31.6)	9 (50.0)	10 (43.5)	16 (61.5)	p_{1-4}=0.047
CABG, n (%)	1 (5.3)	0 (0)	5 (21.7)	2 (7.7)	p_{2-3}=0.035
PCI, n (%)	7 (36.8)	6 (33.3)	6 (26.1)	9 (34.6)	n/a
CHF FC II, n (%)	11 (57.9)	6 (33.4)	18 (78.3)	12 (46.2)	p_{1-3}=0.069, p_{2-3}=0.012, p_{3-4}=0.010
CHF FC III, n (%)	5 (26.3)	8 (44.4)	5 (21.7)	13 (50.0)	
CHF FC IV, n (%)	3 (15.8)	4 (22.2)	0 (0)	1 (3.8)	
AH, n (%)	16 (84.2)	13 (72.2)	16 (69.6)	19 (73.1)	n/a
AF, n (%)	12 (63.2)	9 (50.0)	5 (21.7)	6 (23.1)	p_{1-3}=0.020, p_{1-4}=0.016, p_{2-3}=0.066, p_{2-4}=0.041
DM, n (%)	6 (31.6)	2 (11.1)	3 (13.0)	3 (11.5)	n/a
Obesity, n (%)	13 (68.4)	9 (50.0)	7 (30.4)	10 (38.5)	p_{1-3}=0.014, p_{1-4}=0.047
BMI, kg/m^2	31.6±6.0	29.9±5.8	28.4±5.6	28.2±5.6	p_{1-3}=0.081, p_{1-4}=0.057
QRS, ms	160[143;184]	130[101;175]	158[113;176]	167[143;182]	p_{1-2}=0.046, p_{2-4}=0.042
CBBB, n (%)	15 (78.9)	7 (38.9)	13 (56.5)	16 (61.5)	p_{1-2}=0.013,
AAD n (%)	6 (31.6)	10 (55.6)	7 (30.4)	7 (26.9)	n/a
Amiodarone, n (%)	4 (21.1)	10 (55.6)	6 (26.1)	5 (19.2)	
Sotagexal, n (%)	2 (10.5)	0 (0)	1 (4.3)	2 (7.7)	
ACEi, n (%)	17 (89.5)	15 (83.3)	20 (87.0)	22 (84.6)	n/a
Diuretics, n (%)	15 (78.9)	7 (38.9)	13 (56.5)	14 (53.8)	p_{1-2}=0.010
CCB, n (%)	3 (15.8)	5 (27.8)	2 (8.7)	3 (11.5)	n/a
BAB, n (%)	19 (100.0)	17 (94.4)	23 (100.0)	24 (92.3)	n/a
Digoxin, n (%)	4 (21.1)	1 (5.6)	1 (4.3)	4 (15.4)	n/a
OAC, n (%)	9 (47.4)	5 (27.8)	8 (34.8)	6 (23.1)	n/a
Antiplateles, n (%)	9 (47.4)	11 (61.1)	12 (52.2)	16 (61.5)	n/a
ACEi or ARB, n (%)	19 (100.0)	17 (94.4)	23 (100.0)	26 (100.0)	n/a
Statins, n (%)	14 (73.7)	3 (16.7)	8 (34.8)	13 (50.0)	p_{1-2}<0.001, p_{1-3}=0.013, p_{2-4}=0.013
Non-respondents, n (%)	10 (52.6)	14 (77.8)	10 (43.5)	15 (57.7)	p_{2-3}=0.027
Respondents, n (%)	9 (47.4)	4 (22.2)	13 (56.5)	11 (42.3)	

Notes: MFP - mean follow-up period; CHD - coronary heart disease; PS - postinfarction scar; CAB - aorto-coronary bypass grafting; PCI - percutaneous coronary intervention; CHF - functional class of chronic heart failure according to the New York classification; AH - arterial hypertension; AF - atrial fibrillation; DM - diabetes mellitus; BMI - body mass index; CBBB - complete left bundle branch blockade; AAD - antiarrhythmic drugs; MCRA - mineralocorticoid receptor antagonists; CCB - Ca-channel blockers (amlodipine, felodipine); BAB - β-adrenoblockers; OAC - oral anticoagulant therapy; ACEi - angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB - angiotensin receptor blockers.

The aim of this study was to investigate the association of TES level and oxidative stress activity, verified by MPO level, with 10-year survival of men with CRT.

METHODS

Eighty-six men with CRT from the «Registry of CRT surgeries performed» were included in the study. The mean age of the patients was 59.0±9.8 years. CHF of ischemic genesis was diagnosed in 57 men (66.3%). CRT devices with cardioverter-defibrillator function were implanted in 64 (74.4%) patients. Patients with atrioventricular junction radiofrequency ablation surgery were not included in the study. The indications for CRT implantation were: left ventricular ejection fraction (LVEF) <35%, New York Heart Association (NYHA) functional class II-IV, QRS complex duration> 130 ms. The presence of evidence of intra- and/or interventricular dyssynchrony by echocardiography (Echo) was considered. Patients signed informed consent to participate in the study approved by the ethical committee. Registry patients were examined at baseline, 1, 3, 6, and then every 6 months after CRT implantation. The study presented retrospectively included the results of the baseline and last visit (through November 2020), or in the case of a patient's death, examination data prior to the date of death were included. According to the dynamics of left ventricular (LV) end-systolic volume (ESV), patients were classified into nonresponders (decrease in LV ESV <15%) and responders (decrease in LV ESV >15%). The duration of best response to CRT was retrospectively assessed by the maximum reduction in LV ESV during dynamic follow-up.

Echo was performed on Philips IE-33 (USA) with evaluation of standard parameters: left atrial size and right atrial volume, LV end-systolic and end-diastolic dimensions, LV end-systolic and end-diastolic volumes, LVEF, pulmonary artery systolic pressure. Daily ECG monitoring was performed on the INKART device (St. Petersburg), which was used to estimate the total number of ventricular extrasystoles (VEs) and the number of VEs in 1 hour of the study. LVEF was measured by the Simpson method. Plasma levels of adrenaline, noradrenaline (Nadr), N-terminal fragment of natriuretic peptide (NT-proBNP), MPO, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) were analyzed by solid-phase chemiluminescent immunoassay (sandwich method) on the analyzer IMMULITE 1000 (SiemensDiagnostics, USA). The MMP-9/TIMP-1 index was calculated. Determination of highly sensitive fraction of C-reactive protein (hsCRP) in blood serum was performed by immunoturbidimetric method using analytical kits C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Spain) on analyzer Clima MC-15 (Spain). Plasma levels of total TES, progesterone (PGN), dehydroepiandrosterone sulfate, and estradiol were examined by competitive solid-phase chemiluminescent immunoassay.

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics 23 application program package was used for statistical analysis. In the case of normal distribution of data estimated by the Kolmogorov-Smirnov method, the results were presented as M±sd, where M is the mean, sd is the standard deviation; in the case of distribution other than normal, the results were presented as Me (median) with interquartile range as the 25th and 75th percentiles. The χ^2 value was used to analyze the qualitative indicators. The Student's t-test was used to compare the quantitative data in unrelated groups if they were normally distributed, and the Mann-Whitney test was used if they were not normally distributed. The Kaplan-Meier method was used to analyze survival. ROC analysis was applied to determine the prognostic level of NT-proBNP. Factors associated with 10-year survival were identified using Cox regression. The level of $p < 0.05$ was taken as reliability of differences between the studied parameters. Bonferroni correction was used for multiple comparisons, significant level of difference $p < 0.013$.

RESULTS

According to the TES and MPO levels at the study endpoint, 4 groups were distinguished: 1 (n=19) - TES < median (16.4 nmol/L) + MPO < median (32.5 ng/mL); 2 (n=18) - TES < median + MPO > median; 3 (n=23) -TES > median + MPO < median; 4 (n=26) - TES > median + MPO > median.

The clinical characteristics of the studied groups are presented in Table 1. Patients with ischemic CHF predominated in all groups. With Bonferroni correction (p=0.013), the groups were comparable in terms of age, frequency of comorbidities. In group 1 compared to group 2, there was a higher incidence of complete blockade of the left bundle branch and the use of diuretics in treatment, which may be an indication of the severity of patients in group 1. There was a higher frequency of prescription of statins in group 1 compared to groups 2 and 3. Group 3 showed significantly lower FC (NYHA) compared with groups 2 and 4, significantly longer follow-up period compared with group 1. At the study endpoint, fewer responders were observed in group 2 compared to group 3.

Initially, there were no significant differences in Echo parameters in the studied groups (Table 2). At the end point, there was no significant change in echocardiographic parameters in groups 1 and 2 with TES levels less than the median. By the end of the study, significant reverse cardiac remodeling was observed only in groups 3 and 4 with TES levels above the median, more pronounced in group 3 with lower oxidative stress activity, in which left atrial reduction was detected in dynamics, LV end-systolic dimension, LV end-diastolic dimension, LV ESV, LV EDV, and increased LVEF, with the degree of decrease (Δ) in LV ESV being highly significant greater compared with group 2, and ΔLVEF being highly significant greater compared with groups 2 and 4. That is, the most favorable reverse cardiac remodeling on the background of CRT at the end point of the study was registered in men of group 3. In group 4, despite the high level of TES, reverse cardiac remodeling was less pronounced - in contrast to group 3, there was no dynamics of the left atrium and LV end-systolic size, and ΔLVEF was significantly smaller.

Initially, the mean TES levels did not differ significantly between the groups (Table 3); however, in group 1, its mean values were close to the deficit, which is a level of less than 12.1 nmol/L according to the recommendations of the Russian Association of Endocrinologists [13] and the

European Association of Urologists [14]. In groups 1 and 2 there was no significant dynamics of TES level on the background of CRT. The degree of change (Δ) of TES was with a negative sign. The mean values of TES at the end of the study in groups 1 and 2 are consistent with its deficiency. In group 3, there was a significant increase in the TES

Table 2.

Dynamics of echocardiography parameters

Indicator		TESend < medians		TESend > medians		Reliability of differences
		Group 1 (n=19)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=23)	Group 4 (n=26)	
LA, mm	initially	51.0[46.0;55.0]	49.0[46.0;52.8]	50.0[46.8;53.3]	48.0[43.5;53.8]	n/a
	at the end	48.5[44.8;54.5]2	45.0[43.0;56.5]	47.0[40.0;52.0]	45.5[40.0;53.0]	n/a
p in group		0.407	0.621	0.031	0.203	-
ΔLA, mm		-1.0[-7.3;3.0]	-3.0[0.0;4.0]	-5.0[-6.5;0.3]	-3.0[-5.5;2.5]	p_{2-3}=0.083
RA, ml	initially	70.0[60.0;101.8]	62.5[51.3;83.8]	67.0[57.8;89.0]	68.0[53.0;98.5]	n/a
	at the end	80.0[48.8;97.5]	65.0[49.0;80.0]	57.5[45.0;83.5]	64.0[54.5;88.0]	n/a
p in group		0.609	0.642	0.409	0.706	-
ΔRA, ml		-2.0[-31.0;28.0]	0.0[-11.8;21.3]	-10.0[-17.0;8.0]	-3.0[-15.0;8.0]	n/a
RV, mm	initially	29.0[27.0;31.0]	28.0[25.0;31.0]	28.5[25.0;32.8]	32.5[27.0;34.0]	n/a
	at the end	30.0[28.0;34.0]	29.0[26.5;33.5]	28.0[26.0;32.0]	30.0[26.0;32.0]	n/a
p in group		0.361	0.173	1.000	0.353	-
ΔRV, mm		2.0[-1.0;4.0]	0.5[-1.0;2.8]	0.5[-4.0;3.0]4	0.0[-3.0;2.0]	n/a
LV ESD, mm	initially	58.0[55.5;66.0]	55.0[46.0;62.5]	59.0[55.3;66.0]	57.5[53.5;60.0]	n/a
	at the end	60.0[42.5;64.0]	55.0[49.3;63.3]	44.0[38.0;64.0]	54.0[46.3;60.5]	n/a
p in group		0.854	0.854	0.006	0.505	-
ΔLVESD, ,		-7.0[-13.0;0.0]	-0.5[-2.5;2.3]	-15.0[-21.3-2.5]	-2.0[-5.3;4.0]	p_{2-3}=0.056, p_{3-4}=0.019
LV EDD, mm	initially	68.0[65.0;78.0]	68.0[62.5;74.5]	68.0[63.8;74.0]	68.5[64.0;71.8]	n/a
	at the end	69.0[56.0;74.0]	65.0[59.5;74.5]	65.0[54.0;74.0]	64.5[57.8;70.3]	n/a
p in group		0.061	0.955	0.018	0.008	-
ΔLV EDD, mm		-3.0[-10.0;3.0]	0.0[-2.0;2.8]	-3.5[-10.5;2.3]	-3.0[-7.0;0.0]	p_{2-4}=0.034
LV ESV, ml	initially	160[140;231]	177[125;202]	173[145;203]	161[138;175]	n/a
	at the end	167[81;205]	141[104;212]	118[76.8;200]	136[87;179]	n/a
p in group		0.920	0.920	0.001	0.014	-
ΔLV ESV, ml		-30.8[-76.2;14.9]	-0.5[-14.8;15.3]	-49.1[-90.5;-13.9]	-19.5[-51.2;-2.0]	p_{1-2}=0.080, p_{2-3}=0.004, p_{2-4}=0.060
LV EDV, ml	initially	239[216;326]	239[198;294]	240[207;280]	235[205;264]	n/a
	at the end	247[154;298]	216[177;294]	216[141;281]	209[165;255]	n/a
p in group		0.812	0.812	0.021	0.012	
ΔLV EDV, ml		-15.0[-70.0;29.0]	0.0[-14.5;21.5]	-33.0[-73.8;18.5]	-17.0[-52.0;5.0]	p_{2-3}=0.041, p_{2-4}=0.059
IVS, mm		11.0[10.0;12.0]	11.0[10.0;14.0]	10.0[9.0;12.0]	10.0[10.0;11.0]	p_{2-3}=00.96
LV PW, mm		11.0[10.0;12.0]	10.0[9.0;12.5]	10.0[9.0;12.0]	10.0[10.0;11.0]	p_{1-4}=0.030
LVEF, %	initially	32.0[29.0;34.0]	31.0[28.5;35.0]	31.0[25.0;33.0]	32.0[27.5;34.0]	n/a
	at the end	38.0[31.0;48.0]	35.0[29.0;40.0]	44.0[31.0;54.0]	36.0[29.8;45.0]	n/a
p in group		0.169	0.169	<0.001	0.003	-
ΔEFLV, %		6.0[1.0;14.0]	1.0[-1.0;4.0]	14.0[3.3;20.8]	4.0[-1.0;10.0]	p_{1-2}=0.075, p_{1-3}=0.055, p_{2-3}<0.001, p_{3-4}=0.007
PASP, mm Hg	initially	42.5[34.5;56.3]	44.0[28.0;52.0]	36.0[35.0;43.8]	45.0[35.3;50.0]	n/a
	at the end	45.0[31.0;62.5]	35.0[28.0;54.0]	29.5[26.8;44.5]4	34.0[29.0;47.8]	p_{1-3}=0.096
p in group		0.716	0.716	0.596	0.270	-
ΔPASP, mm Hg		18.0[-8.0;24.5]	-9.0[-16.0;14.0]	-6.0[-11.0;1.5]	-2.0[-13.0;2.0]	p_{1-4}=0.073

Notes: hereafter LA - left atrium; RA - right atrium; RV - right ventricle; LV ESD - left ventricular (LV) end-systolic dimension; LV EDD - LV end-diastolic dimension; LV ESV - LV end-systolic volume; LV EDV - LV end-diastolic volume; IVS - interventricular septum; LVPW - posterior wall of the LV; LVEF - LV ejection fraction; PASP - pulmonary artery systolic pressure.

level in dynamics by an average of 3.1%, while in group 4 - almost 2-fold (by 82.8%). Only group 3 showed a significant increase in DHEAS levels along with an increase in TES levels. In groups 3 and 4, a significant decrease in PGN level on the background of CRT was revealed. A highly significant increase in E2 level as well as the highest value of estradiol/TES index was observed in group 1.

Table 4 shows the dynamics of the studied biomarkers in the groups. NAdr levels in the groups were within reference values at all study sites. Men in group 4 had significantly higher levels of NAdr at baseline compared to the other groups. The dynamics of NAdr level in the groups was unidirectional - in all groups there was an increase in NAdr level by the end of the study.

The initial mean MPO level in the groups was within the reference values and had no differences between the groups. At the end of the study, there was a significant decrease in MPO levels in groups 1 and 3. In groups 2 and 4 no dynamics of MPO level was revealed, however, in men of group 4 average MPO levels were higher than reference values and greater in comparison with other groups. Δ MPO in group 4 was greater compared to group 1.

At all study points, NT-proBNP levels exceeded reference values, indicating the severity of the patients included in the study. A meaningful decrease in NT-proBNP levels by the end of the study was seen only in group 3 and was associated with the greatest reverse cardiac remodeling in this group.

Average hsCRP levels were higher than reference values initially in groups 2 and 4 with higher activity of oxidative stress, at the end of the study - in all groups hsCRP levels exceeded reference values.

The mean values of MMP-9 in all groups and at all points of the study exceeded the reference values, indicating high activity of collagenolytic processes, the highest in group 4 at the end of the study. Mean TIMP-1 levels were also above reference levels at all study sites, confirming the severity of the men studied. TIMP-1 levels decreased over time in all groups. With the highest initial value and no dynamics of the MMP-9/TIMP-1 index in group 3, its values in the other groups significantly increased.

According to the data of daily ECG monitor, only in group 4, a significant increase in the total number of VEs and VEs at 1 hour of the study was detected in the dynamics. The dynamics of the frequency of VEs is presented in Table 5.

The 10-year survival rates in the groups were estimated by the Kaplan-Meier method: 15.4%; 25.1%; 76.3%; 12.2%, respectively (Log Rank test 1-2=0.378; 1-3<0.001;

Table 3.

Dynamics of sex hormones in groups

		TESend < medians		TESend > medians		Reliability of differences
		Group 1 (n=19)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=23)	Group 4 (n=26)	
TES, nmol/L	initially	12.3[10.4;16.4]	13.3[11.3;15.8]	19.7[9.6;21.7]	12.8[10.5;16.3]	n/a
	at the end	10.7[7.5;14.9]	11.6[8.8;15.0]	20.5[17.3;28.8]	23.4[20.3;26.7]	p_{1-3}<0.001, p_{1-4}<0.001, p_{2-3}<0.001, p_{2-4}<0.001
p in group		0.380	0.208	0.010	0.002	-
ΔTES, nmol/L		-1.8[-5.4;3.6]	-1.7[-8.0;2.7]	7.7[2.1;15.1]	12.8[5.8;16.6]	p_{1-3}=0.002, p_{1-4}<0.001, p_{2-3}=0.006, p_{2-4}=0.001
PGN, ng/ml	initially	30.4[21.6;38.7]	27.9[19.5;45.4]	34.0[20.5;42.6]	29.5[24.9;40.0]	n/a
	at the end	62.0[28.1;135]	50.1[37.1;73.4]	51.3[36.4;103]	45.9[29.1;84.4]	n/a
p in group		0.003	0.191	0.209	0.112	-
ΔE2, ng/mL		26.0[-2.6;102]	17.1[-15.1;37.4]	12.4[-27.2;41.5]	16.5[-15.3;38.3]	n/a
E2/TES, units	initially	2.2[1.9;3.8]	2.1[1.6;3.2]	1.8[1.2;5.4]	2.4[2.1;4.9]	n/a
	at the end	6.2[3.6;13.5]	4.6[3.2;6.7]	2.7[1.6;4.3]	1.9[1.3;4.4]	p_{1-2}=0.063, p_{1-3}=0.001, p_{1-4}<0.001, p_{2-3}=0.008, p_{2-4}=0.001
p in group		0.005	0.068	0.859	0.300	-
PGN, nmol/L	initially	0.8[0.6;1.5]	1.4[0.7;1.7]	1.1[0.7;2.0]	1.2[0.8;2.1]	n/a
	dynamics	0.9[0.6;1.2]	0.6[0.6;0.9]	0.7[0.6;0.9]	0.8[0.6;1.1]	n/a
p in group		0.875	0.091	0.037	0.048	-
ΔPGN, nmol/L		0.0[-0.4;0.3]	-0.6[-1.1;0.0]	-0.4[-0.8;0.0]	-0.4[-1.4;0.2]	n/a
DHEAS, mcg/dL	initially	63.8[39.3;119]	90.4[52.4;192]	52.0[23.7;130]	59.1[23.7;145]	n/a
	dynamics	48.4[25.2;74.7]	58.9[36.8;106]	123[49.1;171]	61.8[37.8;121]	p_{1-3}=0.004, p_{2-4}=0.039, p_{3-4}=0.052
p in group		0.923	0.158	0.041	0.501	-
ΔDHEAS, μg/dL		-5.3[-44.3;43.0]	-14.8[-30.4;-4.3]	34.9[-2.8;81.1]	3.5[-12.1;36.5]	p_{1-3}=0.059, p_{2-3}=0.006

Note: hereafter TES - testosterone (reference values 7.35-25.7 nmol/L); E2 estradiol; PGN - progesterone (reference values 0-56.0 ng/mL, 0-2.39 nmol/L); DHEAS - dehydroepiandrosterone sulfate (reference values 80.0-560.0 μg/dL).

Table 4.

Dynamics of catecholamines, biomarkers of neurohumoral and immune activation, fibro-formation

Indicator	RV	DT	TESend < medians		TESend > medians		Reliability of differences
			Group 1 (n=19)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=23)	Group 4 (n=26)	
NAdr, ng/mL	0,093-33,3	initially	1.1[0.2;4.3]	2.1[1.1;3.7]	0.6[0.4;7.0]	8.0[5.9;13.9]	p_{1-4}=0.005, p_{2-4}=0.004, p_{3-4}=0.033
		at the end	12.9[6.4;16.5]	11.6[6.2;38.8]	13.6[6.5;31.9]	13.8[12.2;19.7]	n/a
p in group			0.055	0.043	0.028	0.050	
Δ NADr, ng/mL			10.7[0.9;17.0]	7.9[3.1;16.6]	10.5[3.4;22.8]	5.2[-1.7;13.7]	n/a
MPO, ng/mL	1,45-72,7	initially	38.4[19.4;84.0]	42.0[24.1;62.2]	48.8[26.9;82.5]	50.2[31.7;86.1]	n/a
		at the end	25.0[16.6;29.1]	54.4[42.7;85.8]	21.5[12.6;28.2]	73.0[42.8;92.3]	p_{1-2}, p_{1-4}, p_{2-3}, p_{3-4}<0.001
p in group			0.014	0.889	0.002	0.460	
Δ MPO, ng/mL			-11.6[-62.6;1.5]	-1.0[-22.6;116.0]	-27.1[-68.5;-8.2]	6.4[-14.2;37.8]	p_{1-4}=0.033, p_{2-3}=0.094, p_{3-4}=0.004
NT-proBNP, pg/mL	Up to 125	initially	2275.5[729.0;5699.0]	2399.5[800.8;8013.3]	1788.0[1258.5;6636.5]	2887.0[862.0;5789.0]	n/a
		at the end	1120.0[388.0;6304.0]	695.5[411.8;4044.0]	386.0[183.0;2319.0]	980.6[436.3;2463.8]	p_{1-3}=0.037
p in group			0.638	0.345	0.015	0.075	
Δ NT-proBNP, pg/mL			276.5[-1059.8;1044.8]	344.5[-1003.5;3925.3]	-982.7[-1850.5;301.3]	-852.5[-1891.3;-16.0]	p_{2-3}=0.071
hsCRP, mg/mL	<3,0	initially	2.5[1.5;4.2]	3.1[0.9;11.4]	2.7[0.4;6.7]	4.2[2.6;8.3]	n/a
		at the end	4.8[2.3;10.0]	6.0[4.0;11.7]	6.3[3.8;8.4]	6.0[2.6;11.8]	n/a
p in group			0.041	0.983	0.412	0.363	
Δ hsCRP, mg/mL			1.8[-0.3;6.9]	-0.9[-3.6;3.9]	2.2[-1.4;5.7]	1.9[-3.6;7.2]	n/a
MMP-9, ng/mL	2,0-139	initially	148.4[127.0;208.5]	126.9[108.6;206.1]	239.4[174.9;250.9]	168.6[123.5;252.6]	p_{1-3}=0.080, p_{2-3}=0.059
		at the end	163.6[136.9;223.7]	220.9[161.8;265.1]	175.0[98.7;190.0]	211.2[153.7;258.9]	p_{2-3}=0.033, p_{3-4}=0.012
p in group			0.307	0.119	0.234	0.480	
Δ MMP-9, ng/mL			-28.3[-73.4;101.2]	81.7[-52.6;131.2]	-51.7[-146.3;3.5]	39.4[-85.5;120.3]	p_{1-3}=0.090, p_{2-3}=0.045, p_{3-4}=0.065
TIMP-1, ng/mL	92-116	initially	242.1[210.5;408.9]	485.2[150.0;692.9]	187.2[156.4;242.2]	374.6[191.2;492.9]	p_{1-3}=0.076, p_{2-3}=0.006, p_{3-4}=0.019
		at the end	142.9[117.5;193.4]	162.4[123.3;204.9]	115.4[102.7;164.3]	145.5[115.5;198.9]	p_{1-3}=0.071, p_{2-3}=0.057
p in group			0.001	0.035	0.074	0.003	
Δ TIMP-1,ng/mL			-116.9[-215.9;-44.1]	-312.2[-588.1;-20.3]	-68.0[-113.5;14.6]	-270.4[-366.7;113.4]	p_{2-3}=0.039, p_{3-4}=0.008
MMP-9/TIMP-1, units		initially	0.6[0.3;0.8]	0.2[0.2;0.7]	1.2[0.9;1.4]	0.5[0.3;1.0]	p_{1-3}=0.022, p_{2-3}=0.007, p_{3-4}=0.037
		at the end	1.1[0.8;1.8]	1.3[0.9;2.0]	1.4[0.9;1.7]	1.4[1.1;2.1]	n/a
p in group			0.010	0.046	0.800	0.001	

Note: hereinafter RV - reference values; TD - time of determination; NADP - norepinephrine; hsCRP - C-reactive protein; NT-proBNP - N-terminal fragment of natriuretic peptide; MMP-9 - matrix metalloproteinase 9; TIMP-1 - tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1; MPO - myeloperoxidase.

1-4=0.070; 2-3=0.004; 2-4=0.889; 3-4=0.004). The best 10-year survival was observed in group 3 with high TES and low MPO. In the 4 high TES and MPO groups, survival was comparable to the low TES groups. Using ROC analysis, a prognostic NT-proBNP level > 756.0 pg/mL was assessed in the overall group (AUC=0.685; p=0.003; sensitivity 64%, specificity 68%).

Factors associated with 10-year survival in subgroups with different levels of TES were identified using Cox regression (Table 6). According to single-factor analysis in the subgroup with TES level < median (groups 1 and 2), the following factors were significant: time to best response to CRT, presence of left bundle branch block, end-point Echo parameters (right atrium, LV end-diastolic volume, LV ESV), NT-proBNR > 756.0 pg/mL, and MMP-9 level at the end of the study. When these factors were included in the multivariate analysis, the following were associated with 10-year survival: time to best response to CRT and NT-proBNR > 756.0 pg/mL.

In the subgroup with TES level > median (groups 3 and 4), the following were significant in single-factor analysis: duration of best response to CRT, echocardiogram parameters at the end of the study (LV ESV, LVEF), hsCRP level at end point, MPO > median (32.5 ng/mL), and antiarrhythmic drug intake. In multivariate analysis, the following were associated with 10-year survival: duration of best response to CRT, LVEF at endpoint, MPO > median, and antiarrhythmic drug use. The fact that MPO levels exceeded the median (32.5 pg/mL) in an endpoint with high TES increased the relative risk of death by 4.2-fold, and taking an antiarrhythmic drug by 5.2-fold (Fig. 1). In all groups, the predominant antiarrhythmic drug was amiodarone.

DISCUSSION

According to the literature in men with CHF, the prevalence of low TES ranges from 30 to 50% and correlates with the severity of CHF, FC (NYHA) [1]. However, the information on the prognostic value of TES level is rather contradictory. In our study, baseline mean TES values were close to its deficiency (12.1 nmol/L) in men in group 1, and at the end of the study in groups 1 and 2. In men in group 4, baseline and trend mean TES levels were within reference values; however, 10-year survival was comparable to groups 1 and 2. Clearly, it is not appropriate to consider the prognostic value of TES in isolation.

As the predominant circulating androgen in males, TES is known to have genomic and non-genomic (fast) effects that act in concert on multiple cellular functions. The genomic actions of TES induce gene transcription and protein synthesis. Non-genomic (fast) effects are related to interactions with protein/receptor/ion channels of the plasma membrane, are still not fully understood and require clarification. The action of TES at the cellular level is mediated through androgen receptors (ARs) highly expressed in atrial and ventricular myocardial cells. Depending on the redox status of the cellular environment, cardioprotective or cardionegative effects of TES on the cardiovascular system are possible [11]. The ability of TES to increase the production of reactive oxygen species (ROS) by increasing the phosphorylation of c-Src, which is a regulator of NADPH-oxidase expression and activity, has been shown experimentally [15]. The prooxidant effect of TES is possible due to its conversion by cytochrome P-4501B1 into 6β-hydroxytestosterone and increased NADPH-oxidase activity with the formation of ROC, which is accompanied by cardiomyocyte damage, inflammation, cell death, and aggravation of heart failure [16]. The results we obtained do not contradict the experimental data. In men of group 4, normal TES level initially and its increase on the background of CRT (by 82.8%) in conditions of increased activity of oxidative stress is associated with less reverse cardiac remodeling, shorter follow-up period, worse 10-year survival compared to group 3. Despite the high TES rate over time, the survival of men in group 4 was comparable to groups 1 and 2 with low TES.

The cardioprotective antioxidant effect of TES may be based on its conversion to 17β-estradiol by aromatization, which increases the levels of antioxidant enzymes SOD and GSH-Px and reduces lipid peroxidation in cardiomyocytes [17]. TES via AR attenuates the effect of hydrogen peroxide (H_2O_2) initiating cell death through activation of NF-kB [18]; affects calcium metabolism by causing a rapid increase in [Ca^{2+}] in cardiomyocytes through activation of plasma membrane AR associated with PTX-sensitive G-protein-PLC/IP3 signaling pathway; increases the activity of Na/K-ATPase, Ca^{2+}-ATPase [19]; has a vasodilating effect by activation of eNOS, modulation of K^+ and Ca^{2+}channels [20]. In group 3, the cardioprotective effect of TES under conditions of low oxidative stress activity may have contributed to greater reverse cardiac remodeling,

Table 5.

Dynamics of the frequency of ventricular extrasystole in the studied groups

		TESend < medians		TESend > medians		Reliability of differences
		Group 1 (n=19)	Group 2 (n=18)	Group 3 (n=23)	Group 4 (n=26)	
Number of VEs	initially	457[130;2451]	157[0;825]	108[26.5;808]	5570[28;1521]	p_{1-2}=0.089, p_{1-3}=0.069,
	at the end	519[44;2663]	1419[137;3717]	577[150;2085]	1191[42;6767]	n/a
p in group		0.507	0.225	0.735	0.028	-
VE per 1 hour	initially	34.4[6.2;107.0]	6.5[0;38.4]	4.5[1.2;34.7]	22.8[2.1;71.5]	p_{1-2}=0.073, p_{1-3}=0.089
	at the end	24.6[2.0;120.9]	61.2[7.4;156.1]	32.3[6.7;85.9]	52.6[3.0;286.0]	n/a
p in group		0.463	0.225	0.735	0.023	-

Note: VE - ventricular extrasystole

verified by a significant decrease in NT-proBNP levels. In men of group 4, the increase in oxidative stress activity, despite a significant increase in TES level in dynamics, probably contributed to the pro-oxidative effect of TES, which was accompanied by less reverse cardiac remodeling and no significant dynamics of NT-proBNP level.

Of particular interest are the works indicating the adrenomodulatory effect of TES therapy because sympathetic hyperactivation is recognized as a key link in the pathogenesis and lethality factor in CHF. It is known that chronic adrenergic stimulation is accompanied by a decrease in cardiac inotropic reserve due to altered beta-adrenoreception (beta-AR). The development of CHF is accompanied by desensitization and a decrease in beta-1-AR density and an increase in beta-2-AR density [21], overexpression of which leads to interstitial fibrosis, considered as the main proarrhythmic substrate.

In a rat model of heart failure, TES therapy for 4 weeks had a modulatory effect on the cardiac beta-adrenergic system in castrated rats by inducing the expression of beta-2-AR levels [22]. Probably, in patients with CHF with initial overexpression of beta-2-AR, TES therapy, as well as the increase in TES level on the background of CRT, due to additional beta-2-adrenergic stimulation, may be accompanied by an increase in the process of myocardial fibro-formation, affecting the development of ventricular arrhythmias. Among the effects of TES therapy in patients with CHF, effects on ventricular repolarization and QT interval duration have been discussed [23, 24], indicating a possible role of TES as an antiarrhythmic agent. In two groups of our study - 3 and 4 - in dynamics there was noted an increase in the level of TES, associated in conditions of increased activity of oxidative stress in patients of group 4 with a significant increase in the number of VEs, which suggests leveling of cardioprotective antiarrhythmic effect of TES on the background of greater activity of oxidative stress.

It has been found that sympathetic hyperactivation in CHF is verified by increased levels of circulating catecholamines [25]. In a study by Ying Han et al. [26] 8 weeks after castration of rats with isoproterenol-induced heart failure, there was noted aggravation of sympathetic dysfunction in the form of increased plasma norepinephrine level, decreased content of norepinephrine and protein tyrosine hydroxylase in myocardium. TES therapy caused a decrease in plasma norepinephrine levels, an increase in its levels in the myocardium and TH-labeled nerve fiber density, and an increase in myocardial tyrosine hydroxylase protein expression. The identified neuroprotective effects of TES indicate an important modulating ability of androgens and suggest potential beneficial effects of TES in the treatment of patients with CHF. However, it is necessary to note a pronounced heterogeneity of sympathetic regulation in patients with systolic CHF, confirmed in the study of G.Vergaro et al [27]. Different effects of TES therapy on sympathetic activity depending on the initial degree of its dysfunction can be hypothesized. In this regard, TES therapy poses a potential safety issue for patients with CHF. In our work, in men of group 4, at all study points, NAdr levels were significantly greater in comparison with the other groups, indicating greater sympathetic hyperactivation, possibly due to the adrenomodulatory effect of TES under conditions of greater oxidative stress activity. The dynamics of NADr level in all groups was unidirectional - at the end of the study in three groups out of four studied there was a tendency to increase the level of NADr, in group 3 the increase of NADr reached statistical significance. The increase of NAdr level in the groups at the end of the study looks quite natural due to the progression of CHD.

While there were no significant differences in baseline DHEAS levels between groups, only men in group 2 had mean values within the normal range. In the remaining groups, mean DHEAS levels were below reference levels, confirming the severity of the men included in the study. At the endpoint of the study, only men in group 3 had its values within the normal range. The association between low DHEAS levels and risk of overall mortality was reported in the Swedish Registry [28]. A cohort study involving 8143 participants also found a negative association between DHEAS levels and risk of CH and mortality in men and women [29]. However, in our study, sex steroid levels by Cox regression were not associated with 10-year survival, which is probably due to the severity of the patients included in the study. According to the literature, patients with CHF, regardless of LVEF, often have a deficiency of anabolic hormones, including DHEAS, which have an important role in the regulation of antioxidant systems. Studies have found correlations of DHEAS with total antioxidant capacity [30, 31]. In our study, despite the absence of correlations between DHEAS and MPO levels, a reliable and significant (almost 2.5-fold) increase in DHEAS on the background of CRT in men of group 3 was associated with a highly significant decrease in MPO levels and the greatest degree of MPO level reduction (ΔMPO), confirming the high activity of antioxidant systems in the group and possible participation of DHEAS in their modulation.

Only in men of group 1 there was a highly significant (p=0.003) increase in the dynamics of E2 level, the role of which in men is not completely clear. A meta-analysis by G.Corona et al. (2011), which

Table 6.

Results of multivariate Cox regression analysis

Groups	Factors	HR(95% CI)	Log-rank P value
TES < medians	Deadline for the best response to the CRT	0.961(0.935-0.987)	0.004
	NT-proBNPend > 756.0 pg/mL	8.066(2.297-28.322)	0.001
TES > medians	Deadline for the best response to the CRT	0.950(0.920-0.980)	0.001
	MPO > median (32.5 ng/mL)	4.153(1.061-16.263)	0.041
	FWLJand	0.933(0.872-0.999)	0.046
	AAD intake	5.174(1.538-17.411)	0.008

Note: end - study endpoint; AAD - antiarrhythmic drug.

included 70 articles, showed a clear association between low TES/high E2 levels and increased risk of cardiovascular disease and cardiovascular mortality [32].

High level of hsCRP in dynamics in all studied groups, as well as its association with 10-year survival in single-factor Cox regression analysis indicate an important role of immune activation in the progression of CHF and coincide with the data of scientific literature.

The levels of MMP-9 and TIMP-1 exceeding the reference values at all study points indicate an imbalance of the fibro-formation process in the studied groups. Despite the absence of significant MMP-9 dynamics in all groups, the end point showed significantly lower levels in group 3 compared with groups 2 and 4, which was associated with less oxidative stress activity and greater reverse cardiac remodeling in the absence of anabolic steroid deficiency. According to the study of A.Mancini et al. (2018) oxidative stress contributes to the increase of MMP-9 levels [33].

The pathogenesis of CCN includes oxidative (oxidative) stress, which is based on the imbalance of prooxidants and antioxidant defense components. In 1985. H.Zis was the first to introduce the term «oxidative stress», considered as «disturbance of the balance between oxidants and antioxidants in favor of the former» [34]. The enzyme MPO, having peroxidase activity, promotes the formation of reactive oxygen species and is secreted by inflammatory cells - neutrophils, monocytes, macrophages. The main function of MPOs is antimicrobial actions realized by phagocytosis. However, due to the synthesis of extremely reactive substances (perchloric acid, formaldehyde, acrolein), MPO can damage the body by modifying key ion channels and impairing myocardial contractile function, activating matrix metalloproteinases (MMPS) and inhibiting tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), promoting reorganization of the extracellular matrix and enhancing collagen formation, which, in turn, is a substrate of heart rhythm disorders [35].

The data of scientific literature on the prognostic significance of MPO in patients with CHF are rather contradictory [36]. In some studies, MPO has been recognized as an independent predictor of mortality in patients with heart failure, with prognostic power increased in combination with BNP [37]. A correlation of MPO with clinical severity of CHF, regardless of its etiology (ischemic, non-ischemic), has been reported [38]. Other studies have failed to prove the diagnostic or prognostic value of MPO in patients with CHF [39]. In our study, when patients were divided into subgroups based on only one factor, MPO level (greater than or less than the median), no significant difference in male survival was found. It was the combination of the two factors, elevated TES and MPO levels, that was associated with decreased life expectancy and worse 10-year survival in men with CRT. Cox regression results indicate a 4.2-fold increase in the relative risk of death when MPO levels are greater than 32.5 ng/mL in men with TES levels greater than 16.4 nmol/L. Earlier studies revealed a threshold MPO level of 33.9 ng/mL contributing in combination with hsCRP and BNP (brain sodium uretic peptide) to the development of CHF with systolic dysfunction (specificity 94.3%, negative predictive value >99%) [40]. In our study, the MPO level at the end of the study in group 4 men was more than 2-fold higher at 73.0 [42.8;92.3] ng/mL, which may have contributed to disease progression. In a study by H.Sunman et al (2018), a decrease in MPO levels after CRT implantation was observed [41]. A.Sultan et al. (2020) showed that the study of MPO level is important for assessing the severity of CHF and predicting the response to CRT - MPO value 242 ng/mL and higher is a predictor of negative response to CRT (sensitivity 93.5%, specificity 71.4%) [42].

Our results suggest the prognostic significance of increased MPO and TES in men with CRT. Increasing endogenous TES levels in men with severe CHF is safe under conditions of low oxidative stress activity with long-term (up to 10 years) follow-up. The world scientific literature presents only 4 studies demonstrating negative experience with TES drugs in men with severe CHF [4-7], which have been heavily criticized by interested pharmaceutical companies involved in the production of TES drugs. Our results support the legitimacy of the existence of these works, as we can assume a high activity of oxidative stress in the severe patients included in these studies. Further studies are needed on the feasibility of using TES drugs in the treatment of men with CHF, taking into account their oxidative stress activity.

It is necessary to note in the studied subgroups the association of survival with the time of the best response to CRT, verified retrospectively by the maximum reduction of LV ESV in the dynamics. The prognostic significance of the response time to CRT has been discussed in the literature [43]. It was shown that the best functional

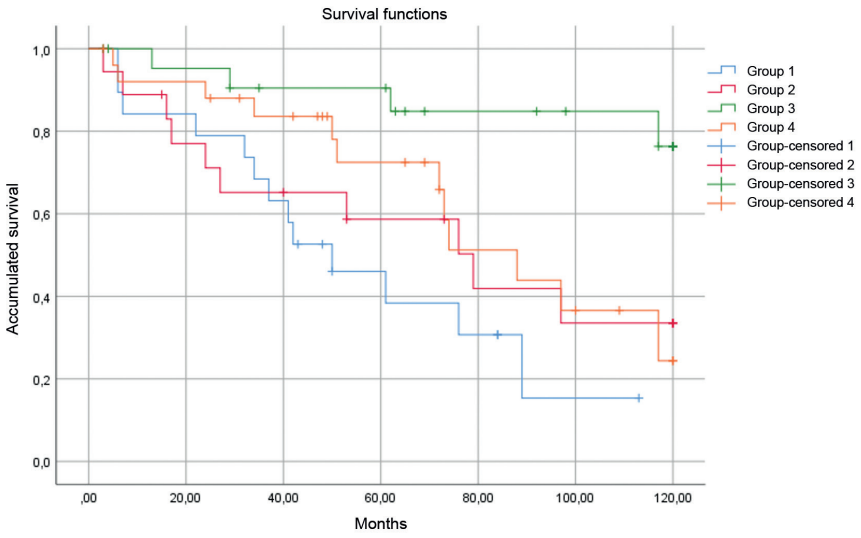

Fig. 1. 10-year survival rates in groups of men with different levels of TES and MPO, where group 1, 15.4%; group 2, 33.5%; group 3, 76.3%; group 4, 24.4%; Log Rank test 1-2=0.378; 1-3<0.001; 1-4=0.070; 2-3=0.009; 2-4=0.772; 3-4=0.010.

response to CRT at a time period longer than 24 months was associated with better 5-year survival and was accompanied by greater reverse cardiac remodeling, decreased activity of fibrosis development, immune, neuro-humoral and sympatho-adrenal activation compared to patients with an early response to CRT (up to 24 months) [44]. Probably, high intensity of modulating effects of CRT in the presence of severe organic changes in the heart is accompanied by rapid depletion of adaptive capabilities, transformation of compensatory mechanisms into damaging ones.

In the subgroup with TES> median (groups 3 and 4), administration of amiodarone was associated with 10-year survival, which was the predominant antiarrhythmic drug in all study groups. The prognostic significance of amiodarone is equivocal. In the study of C.Torp-Pedersen et al. (2007) against the background of amiodarone administration, the risk of death increased 1.5 times ($p < 0.001$), and the differences were mainly due to the risk of death due to CHF (hazard ratio=2.4; $p < 0.001$), while the risk of sudden death had no differences (hazard ratio=1.07; p=0.7) [45]. In the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial, it was shown that amiodarone had the same effect as placebo in FC II, but in FC III amiodarone increased the risk of death by 44% [46]. E.C.Adelstein et al. (2019) demonstrated in patients with CRT on the background of amiodarone administration a lower increase in LVEF and a higher risk of death [47]. In a German device registry (DEVICE) in patients with ICDs and CRT-D (4499 patients), a one-year increase in all-cause mortality was found with therapy with amiodarone and in combination with β-adrenoblockers, especially in subgroups of patients with sinus rhythm or severely reduced left ventricular function. It is discussed that long-term use of amiodarone, which is a multichannel blocker in all phases of cardiac action potential, is accompanied by numerous side effects, including slowing of atrioventricular and intraventricular conduction, prolongation of QTc interval with development of life-threatening torsades de pointes tachycardia. Amiodarone can directly affect cardioverter-defibrillator function by altering the defibrillation or cardiac pacing threshold or reducing the amplitude of the right ventricular signal, leading to a risk of insensitive ventricular tachycardia or ventricular fibrillation [48]. Being an iodine-containing drug, amiodarone can alter thyroid function, the role of which in the genesis of CHF [49] and reverse cardiac remodeling on the background of CRT [50] is actively discussed in the literature. Due to its prognostic significance, the administration of amiodarone should be judicious and under close patient monitoring. In group 4 of our study, the percentage of men with grade III FC (NYHA) was the highest at 50%, in 19.2% of whom amiodarone was prescribed. There was less reverse cardiac remodeling in group 4 compared to group 3 with a smaller increase in LVEF (ΔLVEF, p=0.007). Only in group 4 there was a significant increase in the number of VEs, which could be a consequence of a significant increase in the level of TES (by 82.8%) against the background of CRT and manifestation of its cardionegative effects, among which there is a possible proarrhythmogenic one due to adrenostimulating effect and enhancement of myocardial fibroforming under conditions of oxidative stress activity growth.

Limitations of the study

The limitation of our study is the small number of patients, single-center study. Taking into account the creation of the Register in 2003 in the absence of modern recommendations for implantation of CRT devices, the study included patients with signs of intra- and/or interventricular dyssynchrony detected by echocardiography, which, in our opinion, increases the effectiveness of CRT.

CONCLUSION

Thus, CRT has a modulating effect on steroidogenesis, which can be compared with hormone replacement therapy with TES in men with CHF over a long follow-up period. Increase in TES and DHEAS levels on the background of CRT with low activity of oxidative stress is associated with greater reverse cardiac remodeling, increase in LVEF, and better 10-year survival. Increase in TES level in combination with increase in oxidative stress activity on the background of CRT is associated with sympathetic activation, less reverse cardiac remodeling, increased ventricular arrhythmias and worse 10-year survival, which supports the hypothesis about possible change of cardiopositive effects of TES to cardionegative ones. At high TES, the fact that MPO levels exceeded 32.5 pg/mL at the endpoint increased the relative risk of death by 4.2-fold, and administration of amiodarone increased it by 5.2-fold. The association of 10-year survival with the time to best response to CRT suggests a less physiologic nature of the intense modulating effects of CRT.

REFERENCES

1. Di Lodovico E, Facondo P, Delbarba A, et al. Testosterone, Hypogonadism, and Heart Failure. *Circulation. Heart Failure*. 2022;15(7): e008755. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008755.

2. Marra AM, D'Assante R, Salzano A, et al. Testosterone deficiency independently predicts mortality in women with HFrEF: insights from the T.O.S.CA. registry. *ESC heart failure*. 2023;10(1): 159-166. https://doi.org/10.1002/ehf2.14117.

3. Wang W, Jiang T, Li C, et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(5): E269. https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.39.

4. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17): 1829-1836. https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386.

5. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(2): 109-122. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485.

6. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS One*. 2014;9(1): e85805. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085805.

7. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC medicine*. 2013;11: 108. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-108.
8. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(16): 1310-1316. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.090.
9. Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2022;15(1): 107-117. (In Russ.). https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.
10. Pagan LU, Gomes MJ, Martinez PF, et al. Oxidative Stress and Heart Failure: Mechanisms, Signalling Pathways, and Therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022: 9829505. https://doi.org/10.1155/2022/9829505.
11. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biology*. 2020;31: 101490. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101490.
12. Enina TN, Shirokov NE, Petelina TI. Association of sex hormone dynamics with 10-year survival in men with implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(2): 5-16. (In Russ). https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-01.
13. Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4): 83-92 (In Russ.). https://doi.org/ 10.14341/OMET2017483-92.
14. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3): 333-357 https://doi.org/ 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
15. Chignalia AZ, Schuldt EZ, Camargo LL, et al. Testosterone induces vascular smooth muscle cell migration by NADPH oxidase and c-Src-dependent pathways. *Hypertension.* 2012;59(6): 1263-1271. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620.
16. Pingili AK, Kara M, Khan NS, et al. 6beta-hydroxytestosterone, a cytochrome P450 1B1 metabolite of testosterone, contributes to angiotensin II-induced hypertension and its pathogenesis in male mice. *Hypertension.* 2015;65(6): 1279-1287. https://doi.org/ 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396
17. Zhang L, Wu S, Ruan Y, et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2011;4(6): 1183-1188. https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539.
18. Xiao FY, Nheu L, Komesaroff P, et al. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF-κB signalling pathways. *Life Sciences*. 2015;133: 45-52. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.009.
19. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic Actions of Androgens. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2008;29(2): 169-181. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005.
20. Lorigo M, Melissa MM, Lemos MC, et al. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2020;196: 105496. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105496.
21. de Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac β-Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9: 904. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00904.
22. Sun J, Fu L, Tang X, Han Y, Ma D, Cao J, et al. Testosterone modulation of cardiac β-adrenergic signals in a rat model of heart failure. *General and Comparative Endocrinology*. 2011;172(3): 518-525. https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.04.019.
23. Malkin CJ, Morris PD, Pugh PJ, English KM, Channer KS. Effect of testosterone therapy on QT dispersion in men with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(10): 1241-1243. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.07.044.
24. Schwartz JB, Volterrani M, Caminiti G, et al. Effects of testosterone on the Q-T interval in older men and older women with chronic heart failure. *International Journal of Andrology*. 2011;34(5 Pt 2): e415-421. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01163.x.
25. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1984;311(13): 819-823. https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303.
26. Han Y, Fu L, Sun W, et al. Neuroprotective effects of testosterone upon cardiac sympathetic function in rats with induced heart failure. *European Journal of Pharmacology*. 2009;619(1-3): 68-74. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.023.
27. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2019;296: 91-97. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.08.040.
28. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9): 4406-4414. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0760.
29. Jia X, Sun C, Tang O, et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in older men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2020;105(12): 4304-27. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa518
30. Bruno C , Silvestrini A, Calarco R et al. Anabolic Hormones Deficiencies in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Prevalence and Impact on Antioxidants Levels and Myocardial Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11: 281. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00281.
31. Mancini A, Fuvuzzi AMR, Bruno C et al. Anabolic Hormone Deficiencies in Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction and Correlation with Plasma

Total Antioxidant Capacity. *Research Article.* 2020; 1-7. https://doi.org/10.1155/2020/5798146.
32. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5): 687-701. https://doi.org/10.1530/EJE-11-0447.
33. Mancini A, Vergani E, Bruno C et al. Oxidative stress as a possible mechanism underlying multi-hormonal deficiency in chronic heart failure. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018; 22(12): 3936-3961. https://doi.org/ 10.26355/eurrev_201806_15279.
34. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015;(4): 180-183. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002.
35. Bunenkova GF, Salikova SP, Grinevich VB, et al. Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *Klinitsist = The clinician.* 2022;16(3): 18-24 (In Russ.). https://doi.org/10.17650/181883382022163K664.
36. Ndrepepa G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2019;493: 36-51. https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022.
37. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clinical chemistry*. 2010;56(6): 944-951. https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.142257.
38. Tang WHW, Brennan ML, Philip K, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(6): 796-799. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.018.
39. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, et al. Lack of diagnostic and prognostic utility of circulating plasma myeloperoxidase concentrations in patients presenting with dyspnea. *Clinical chemistry*. 2009; 55(1): 59-67 https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.108159.
40. Ng LL, Pathik B, Loke IW, et al. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *American Heart Journal.* 2006;152(1): 94-101. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.09.020.
41. Sunman H, Özkan A, Yorgun H, et al. Evaluating the effects of cardiac resynchronization therapy on pathophysiological pathways of heart failure using surrogate biomarkers. *Cardiology Journal.* 2018;25(1): 42-51 https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0111.
42. Sultan A, Wörmann J, Lüker J, et al. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2021;110(8): 1173-1180. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01690-1.
43. Kuznetsov VA, Soldatova AM, Krinochkin DV, et al. Cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an "early" response? *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(3): 172-177. (In Russ.). https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.3.2341.
44. Kuznetsov VA, Enina TN, Gorbatenko EA, et al. Five-year survival and biomarkers of sympatho-adrenal, neurohumoral, immune activation, fibrosis in patients with early and late superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology.* 2021; 28(2): 18-27. https://doi.org/10.35336/VA-2021-2-18-27.
45. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(5): 340-345. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.02.009.
46. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(3): 225-237. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399.
47. Adelstein EC, Althouse AD, Davis L, et al. Amiodarone is associated with adverse outcomes in patients with sustained ventricular arrhythmias upgraded to cardiac resynchronization therapy-defibrillators. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(3): 348-356. https://doi.org/10.1111/jce.13828.
48. Wiedmann F, Ince H, Stellbrink C, et al. Single beta-blocker or combined amiodarone therapy in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients: Insights from the German DEVICE registry. *Heart Rhythm*. 2023;20(4): 501-509. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.12.009.
49. Danzi S, Klein I. Thyroid Abnormalities in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2020;16(1): 1-9. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.002.
50. Balli M, Köksal F, Söylemez N, et al. Subclinical hypothyroidism and its relationship with therapy failure in patients underwent cardiac resynchronization therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26(23): 8719-8727. https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30544.

https://doi.org/10.35336/VA-1246

PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE AFTER SIMULTANEOUS MAZE-V PROCEDURE AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

A.Sh.Revishvili[1,2], V.A.Popov[1,2], E.S.Malyshenko[1], M.M.Anishchenko[1], N.V.Popova[1], M.W.Kadyrova[1], V.V.Aminov[3], M.A.Svetkin[3]

[1]FSBI «A.V.Vishnevsky NMRC of Surgery» of the MH RF, Russia, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.; [2]FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the MH RF, Russia, Moscow, 2/1, bld. 1, Barricadnaya str.; [3]FSBI «Federal Center for Cardiovascular Surgery», Russia, Chelyabinsk, 2 Hero of Russia Evgeny Rodionova ave.

Aim. To identify the predictors of atrial fibrillation (AF) recurrence after simultaneous Maze V procedure in combination with coronary artery bypass grafting.

Methods. Medical records of 102 patients with coronary artery disease and concomitant AF were retrospectively reviewed. All patients underwent coronary artery bypass grafting and the combined Maze V procedure. The patients were divided into 2 groups: 51 patients with paroxysmal AF (group I), and 51 patients with non-paroxysmal AF (group II). In group I, 6 cases of AF recurrence were detected (subgroup IA), while 45 patients (subgroup IB) maintained sinus rhythm for the entire follow-up period. Accordingly, in group II, the return of AF was noted in 9 patients (subgroup IIA), sinus rhythm - in 42 patients (subgroup IIB). The follow-up period was 36 months. Clinical and echocardiographic parameters were studied as predictors of AF recurrence.

Results. A significant predictor in patients with paroxysmal AF was a recurrence of AF at the hospital stage (odd ratio (OR) 10,25; 95% confidence interval (CI) 1,53-68,20; p=0.032). The duration of the AF history was the main predictor in patients with non-paroxysmal AF (OR 8,8; 95% CI 1,01-76,1; p=0.04). ROC analysis revealed a significant effect on the AF recurrence of left atrium (LA) dimension >48.5 mm, LA volume index >44.4 ml/m^2 for patients with paroxysmal AF, and left ventriclular end-diastolic volume > 150 ml for patients with non-paroxysmal AF

Conclusion. A recurrence of AF at the hospital stage, LA dimension, LA volume index were significant predictors of AF recurrence after coronary artery bypass grafting + Maze V procedure in patients with paroxysmal AF. A long AF history and left ventriclular end-diastolic volume played the role of predictors for patients with non-paroxysmal AF.

Key words: atrial fibrillation; recurrent arrhythmia; Maze V; coronary artery bypass grafting; coronary artery disease; radiofrequency ablation; left atrium

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 28.07.2023 **Revision received:** 02.09.2023 **Accepted:** 23.09.2023
Corresponding author: Maksim M. Anishchenko, E-mail: max_aress@mail.ru

A.Sh.Revishvili - ORCID ID 0000-0003-1791-9163, V.A.Popov - ORCID ID 0000-0003-1395-2951, E.S.Malyshenko - ORCID ID 0000-0002-1572-3178, M.M.Anishchenko - ORCID ID 0000-0002-1721-4940, N.V.Popova - ORCID ID 0000-0003-3720-7665, M.W.Kadyrova - ORCID ID 0000-0001-8231-6866, V.V.Aminov - ORCID ID 0000-0001-8631-8092, M.A.Svetkin - ORCID ID 0000-0001-7453-0627

For citation: Revishvili ASh, Popov VA, Malyshenko ES, Anishchenko MM, Popova NV, Kadyrova MW, Aminov VV, Svetkin MA. Predictors of atrial fibrillation recurrence after simultaneous MAZE-V procedure and coronary artery bypass grafting. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 28-38. https://doi.org/10.35336/VA-1246.

In the current stage of clinical medicine development, the matter of surgical treatment for coronary heart disease through coronary artery bypass grafting (CABG) surgery remains relevant [1]. Concomitant atrial fibrillation (AF) occurs in 5-10% of cases during open myocardial revascularization surgery, and addressing its correction is a pivotal aspect in enhancing the outcomes of CABG [2]. Currently, the gold standard for treating AF during cardiac surgery is the Maze procedure in various modifications. This approach allows the achievement of freedom from AF in 70-98% of cases within a follow-up period of up to 10 years, particularly in nonparoxysmal forms of the disease [2, 3].

Simultaneously, the appropriateness of conducting the standard combined Labyrinth operation during CABG has raised valid concerns among numerous authors. This is attributed to the necessity of opening the heart cavities, potentially increasing the risk of various complications when the primary operation is exclusively performed in the epicardial zones [4].

Previously, favorable results and high efficacy of the Labyrinth V operation (an author's method by A. Sh. Revishvili) for correcting concomitant AF during simultaneous CABG operations were demonstrated [5]. Considering the peculiarities of the technology, it can be called optimal for use in combination with CABG. This technique offers

© Autors 2024 CC BY 4.0

advantages such as performing the entire radiofrequency ablation stage on the functioning heart without opening the left heart cavities. This reduces the duration of myocardial ischemia and provides complete electrophysiological control overachieving exit block and restoring sinus rhythm. Freedom from arrhythmia without antiarrhythmic therapy after CABG combined with Maze V at 12, 24 and 36 months follow-up was 91%, 88%, and 77%, respectively [6]. However, to determine the future role of the technique in the treatment of concomitant AF, it is important to identify potential risk factors for recurrent AF. According to the literature, significant risk factors for the recurrence of AF during Maze surgery include the patient's age, duration of arrhythmia, left atrial size, and some other factors [7].

The aim of this study was to investigate the predictors of the recurrence of AF after combined Maze V surgery for CABG by analyzing various clinical and echocardiographic parameters.

METHODS

A retrospective study evaluated the long-term surgical outcomes of 102 patients who underwent CABG in conjunction with Labyrinth V surgery. Coronary revascularization was performed by a single surgical team using standardized technology with artificial circulation and thermal blood cardioplegia. The Labyrinth V procedure was performed before the CABG stage according to the described technology [6]. All patients provided informed consent for the surgical intervention encompassing CABG and Labyrinth V surgery before the operation. The study received approval from the institution's local ethics committee (Local Ethics Committee Minutes No. 006-2023 dated May 30, 2023).

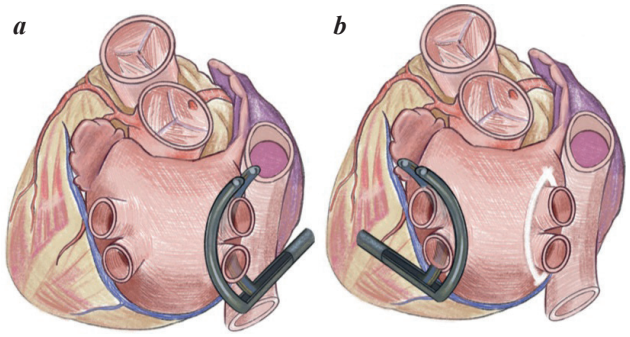

Fig. 1. Paired bipolar radiofrequency isolation of pulmonary vein, where a and b are isolation of right (a) and left pulmonary veins (b) with a bipolar clamp.

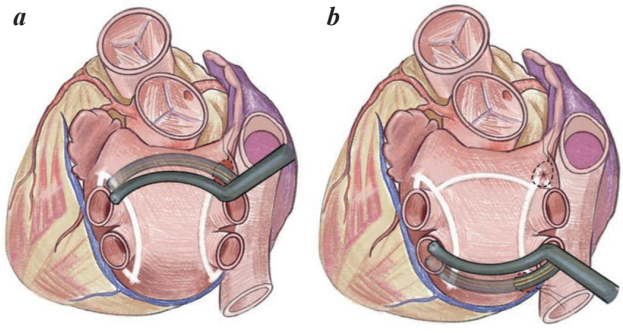

Fig. 2. Left atrial stage Labyrinth V surgery, where a and b are the formation of the upper and lower Box Lesion lines.

Operation technology Labyrinth V

The left atrial (LA) stage of the operation (Fig. 1) began with the pairwise isolation of the pulmonary vein (PV) using a bipolar electrode. On a working heart, right PVs were prominent. Subsequently, the bipolar electrode was positioned in a manner such that one branch was situated behind and the other ahead of the veins. The electrode branches were clamped, and ablation of the right PV was performed. The completeness of PV transmural tissue damage was assessed by the change in the resistance curve on the generator monitor. Up to 10 sets of radiofrequency treatment were performed. Similar manipulations were performed on the left side, after preliminary crossing of the ligament of Marshall with a coagulator.

Creation of the upper ablation line on the LA was executed by passing through the brush suture, guiding the lower branch of the bipolar clamp along the roof of the LA in the direction of the left upper PV. The inferior insulating line was created in a similar fashion by passing the upper branch of the bipolar electrode behind the inferior vena cava through a brush suture on the LA wall opposite and slightly behind the mouth of the inferior vena cava. Thus, after the completion of all ablation lines, the isolation of the posterior wall of the LA was accomplished, resulting in the creation of the isolation zone - «Box Lesion» (Fig. 2). At the end of this stage, an epicardial electrophysiological study was conducted to assess the adequacy of bidirectional conduction block and to confirm the consistency of ablation lines.

The control of conduction block through ablation lines against sinus rhythm was carried out with an multicontact electrode (Pentaray). We conducted sequential stimulation with a current intensity of 15-25 mA in the areas delimited by the ablation lines, with a frequency 30-50% higher than the heart's own rhythm. If there was no increase in heart rate against the background of the conducted stimulation, the situation was evaluated as the achievement of isolation. In a situation where the patient had recorded atrial fibrillation (AF), the electrode was used to record atrial signals. The absence of a signal was considered as achieving isolation.

After left PV isolation, the appendage was ligated twice with a Lavsan ligature, and the resulting isthmus between the two ligatures was ablated to definitively eliminate the contractile activity of the tissue. In some cases, appendage amputation using an endostapler was performed.

The right-sided stage of surgery (Fig. 3) included the opening of the right atrium (RA) with an incision of about 5 cm parallel to the border furrow on the outer wall of the RA. From the lower edge of the atriotomy incision, a bipolar electrode was used to ablate epicardially along the outer wall of the RA toward the mouth of the inferior vena cava. The apex of the RAappendage was resected, and then two ablation lines were performed: one from the upper edge of the atriotomy incision to the base of the RA appendage along its external surface, and the other from the middle of the base of the resected RA appendage toward the anterior commissure and the fibrous ring of the tricuspid valve. At the final stage, cavo-tricuspidal isthmus ablation and electrophysiological study were performed to confirm conduction block.

After the passage of cardioplegia, the coronary stage was performed, which included the formation of distal anastomoses on the arrested heart, and proximal anastomoses during myocardial reperfusion, after the removal of the aortic clamp. Two groups – paroxysmal (n=51) and non-paroxysmal AF (n=51) - were retrospectively identified based on the type of arrhythmia. The grouping of patients with persistent and long-term persistent AF into the «non-paroxysmal AF» group was due to the inability to clearly define the specific date of arrhythmia manifestation, which occurred in most patients in this group.

During a follow-up period of 36 months, data were obtained from all patients (Fig. 4). Based on the clinically significant outcome, which was considered as the endpoint of the study (recurrence of AF with a paroxysm duration of not less than 30 seconds according to the Clinical Recommendations), two subgroups were identified within each of the studied groups. In the paroxysmal AF group, recurrence of AF was diagnosed in 6 patients (subgroup 1A) and absence of AF in 45 patients (subgroup 1B). In the nonparoxysmal AF group, recurrence of AF was diagnosed in 9 patients (subgroup 2A) and absence of AF in 42 patients (subgroup 2B).

The assessment of the fact of AF recurrence development was based on the analysis of 48-hour ECG monitoring data in the clinic after 3, 6, 12, 24, 36 months. The first three months after surgery were defined as a «blind period» and, therefore, early recurrence of AF of this time was not evaluated [8].

The strategy of drug therapy in the postoperative period was to prescribe antiarrhythmics and anticoagulants for at least 3 months. The first-line antiarrhythmic drug was amiodarone. Among other things, most patients were taking beta-adrenoblockers not only for antiarrhythmic effects but also as a component of heart failure therapy. Patients were started on warfarin immediately after surgery. The duration of warfarin administration after reaching the target international normalized ratio of 2-3 units was 3-6 months. Anticoagulant therapy was discontinued based on the absence of AF recurrence, after confirming the occlusion of the LA appendage and the absence of thrombus according to the data of transesophageal echocardiography, as well as considering the risk stratification of thromboembolism. Among other things, all patients after CABG were obligatorily prescribed antiplatelets – acetylsalicylic acid preparations.

Preoperative, intraoperative, and postoperative parameters were analyzed to identify potential predictors associated with an increased risk of developing recurrent AF at long-term follow-up. Potential predictors were selected based on expected risk factors studied in other studies of combined surgical ablation for cardiac surgery.

Statistical analysis

The database for processing of the obtained material was formed in Excel program (Microsoft Office pack-

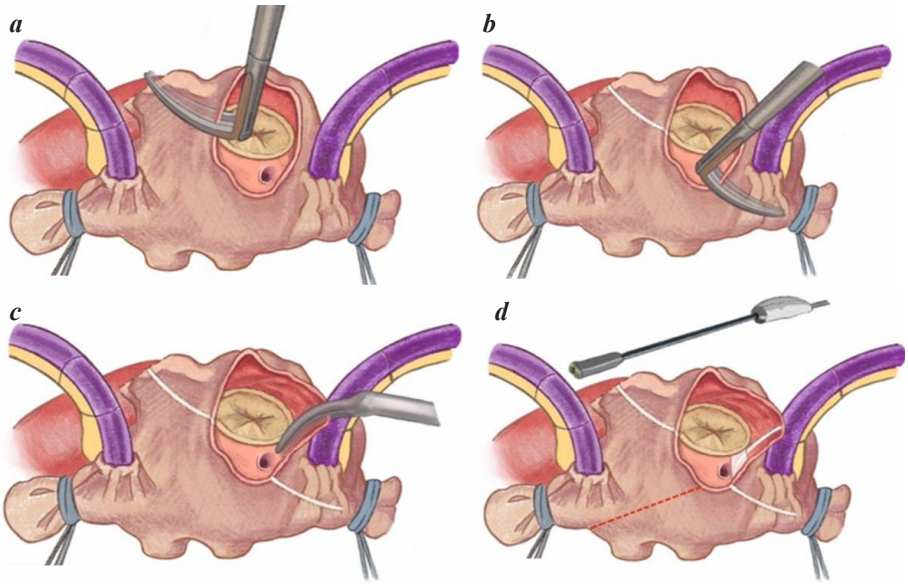

Fig. 3. Right atrial stage of the operation Labyrinth V, where a - ablation line from the upper edge of the atriotomy incision to the base of the right atrial appendage (RA) along the external surface of the RA; b - ablation line on the outer wall of the RA from the lower edge of the atriotomic incision towards the inferior vena cava; c - ablation line from the middle of the RA appendage base to the anterior commissure of the tricuspid valve; d - ablation line of the cavo-tricuspid isthmus with a monopolar electrode.

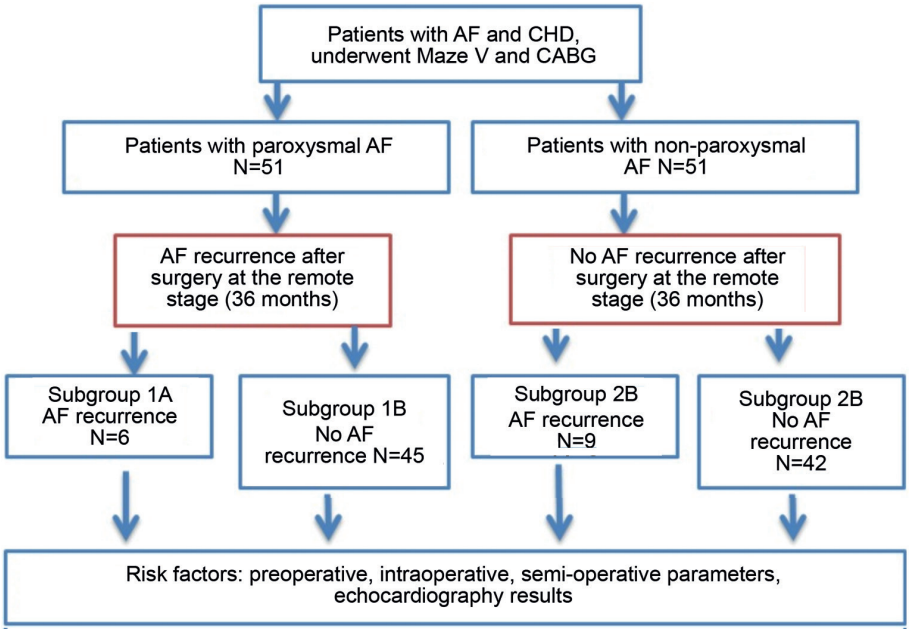

Fig. 4. Study design.

age, USA). Statistical processing of the obtained data was performed using Statistica 6 (USA) and IBM SPSS Statistics 26 (USA) software packages. Given the relatively small number of patients in the recurrence subgroups, the nonparametric Mann-Whitney test was used to compare quantitative parameters. Pearson's chi-square, Fisher's criterion was used to compare categorical data. Logistic regression analysis with the construction of a prognostic model was performed to predict the category of outcome, which was taken as the fact of the recurrence of AF in the remote period. To evaluate the sensitivity and specificity of the obtained model, ROC analysis with curve plotting was performed. The critical level of significance for testing statistical hypotheses was taken as 0.05.

RESULTS

When analyzing the inter-subgroup preoperative parameters, no differences were found by sex, age, nature of comorbidity (Table 1). There were no significant differences in the incidence of grade 3-4 FC angina pectoris and postinfarction cardiosclerosis. The extent of coronary lesions was identical. The median duration of

Table 1.

Preoperative parameters in the compared groups

	Paroxysmal AF group (n=51)		p	Non-paroxysmal AF group (n=51)		p
	Subgroup IA (n=6)	Subgroup IB (n=45)		Subgroup IIA (n=9)	Subgroup IIB (n=42)	
Age, years	64(57;65.7)	63(58;68)	0.826	60(58;66)	63(58;67)	0.638
Men, n(%)	5(183.3%)	38(84.4%)	0.298	8(88.9%)	35(83.3%)	0.187
Women, n(%)	1(16.7%)	7(15.5%)	0.298	1(11.1%)	7(16.7%)	0.432
Obesity, n(%)	3(50%)	23(51.1%)	0.827	5(55.6%)	19(45.2%)	0.845
Diabetes mellitus, n(%)	1(16.7%)	12(26.7%)	0.976	3(33.3%)	15(35.7%)	0.803
Angina pectoris 3-4 FC, n(%)	2(33.3%)	23(51.1%)	0.701	3(33.3%)	23(54.8%)	0.423
History of myocardial infarction, n(%)	2(33.3%)	22(48.9%)	0.778	2(22.2%)	18(42.9%)	0.423
Arterial hypertension, n(%)	5(83.3%)	39(86.7%)	0.682	7(77.8%)	40(95.2%)	0.277
Stroke, n(%)	0	4(8.9%)	0.976	2(22.2%)	3(7.1%)	0.445
Single-vessel lesion, n(%)	0	5(11.1%)	0.897	1(11.1%)	5(11.9%)	0.615
Bivascular lesion, n(%)	2(33.3%)	12(31.1%)	0.886	5(55.6%)	14 (33.3%)	0.383
Three-vessel lesion, n(%)	4(66.7%)	28(62.2%)	0.811	3(33.3%)	23(54.8%)	0.423
Median arrhythmia history, months.	12(7.5;30)	12(6;75)	0.506	96(48;114)	36(12;108)	0.040
Catheter RFA in the history, n(%)	0	2(4.4%)	0.553	2(22.2%)	6(14.3%)	0.928
History of cardioversion, n(%)	0	4(8.9%)	0.962	3(33.3%)	4(9.5%)	0.177

Notes: hereinafter AF - atrial fibrillation; FC - functional class of angina pectoris; RFA - radiofrequency ablation. Results are presented as median and interquartile intraval (Me (Q1-Q3)), absolute value and percentages (n,%). Mann-Whitney test, χ^2 test, Fisher's exact test were used.

Table 2.

Intraoperative parameters and hospital outcomes

	Paroxysmal AF group (n=51)		p	Non-paroxysmal AF group (n=51)		p
	Subgroup IA (n=6)	Subgroup IB (n=45)		Subgroup IIA (n=9)	Subgroup IIB (n=42)	
Time of aortic occlusion, min	43,5(10,5;50,2)	40(30:56)	0,671	30(29;42)	40,5(27;51,7)	0,496
IC duration, min	156(134;173)	125(108;140)	0,085	125(112;131)	126(103;153)	0,852
Duration of ablation stage, min	58(62;70)	47(42;56)	0,090	50(50;61)	49,5(45;51,5)	0,166
Total volume of blood loss, ml	500(500,570)	500(500;600)	0,608	500(500;500)	500(500;500)	0,504
Recurrence of AF on HS after surgery	3(50%)	4(8,9%)	0,034	2(22,2%)	11(26,2%)	0,862
Preservation of FP at discharge	0	0	-	1(11,1%)	3(7,1%)	0,778
Retention of SR at discharge	6(100%)	45(100%)	1,00	8(88,9%)	39(92,9%)	0,687
AAT before surgery	-	-	-	-	-	-
Taking beta-adrenoblockers	6(100)	32(71,1)	0,112	9(100%)	30(71,4%)	0,060
Taking amiodarone	0	4(8,9%)	0,962	2(22,2%)	11(26,2%)	0,862

Notes: IC - artificial circulation; HS - hospital stage; SR - sinus rhythm; AAT - antiarrhythmic therapy.

arrhythmia in the non-paroxysmal AF group was expectedly significantly higher in patients with remote-onset episodes of AF - 96 (48;114) vs. 36 (12;108) months (p=0.04). In the paroxysmal AF group, differences between subgroups in terms of the median duration of AF did not demonstrate reliability. Intergroup analysis showed no differences in the frequency of preoperative catheter-based radiofrequency ablation (RFA) and electrical pulse therapy.

Evaluation of intraoperative parameters showed that there were no significant differences in duration of aortic clamping, time of artificial circulation, and duration of the ablation step (Table 2). Patients of subgroup IA were more likely to have arrhythmia recurrence in the hospital after surgery than patients of subgroup IB - 50% and 8.9%, respectively (p=0.034). There were no significant differences in this index in subgroups IIA and IIB - 22.2 and 26.2% (p=0.504). However, all patients with paroxysmal AF had sinus rhythm by the time of discharge, which is not the case with patients with nonparoxysmal AF. Preservation of sinus rhythm at discharge in subgroups IIA and IIB was 88.9% and 92.9%, respectively (p=0.687). Analysis of the use of major antiarrhythmic drugs showed no significant inter-subgroup differences.

At the remote stage (36 months), a significant trend of lower frequency of amiodarone administration in subgroup IA relative to subgroup IB was revealed - 50% vs. 88.9% of patients (p=0.06). In subgroups IIA and IIB, 77.8% and

Table 3.

Antiarrhythmic therapy at a remote stage

	Paroxysmal AF group (n=51)		p	Non-paroxysmal AF group (n=51)		p
	Subgroup IA (n=6)	Subgroup IB (n=45)		Subgroup IIA (n=9)	Subgroup IIB (n=42)	
Taking beta-adrenoblockers	6(100%)	42(93.3%)	0.785	8(88.9%)	38(90.5%)	0.884
Taking amiodarone	3(50%)	40(88.9%)	0.060	7(77.8%)	26(61.9%)	0.365

Таблица 4.

Эхокардиографические показатели при внутригрупповом сравнении на отдаленном этапе

Parameter	Paroxysmal AF group (n=51)		p	Non-paroxysmal AF group (n=51)		p
	Subgroup IA (n=6)	Subgroup IB (n=45)		Subgroup IIA (n=9)	Subgroup IIB (n=42)	
LA size, mm	50(49.2;50)	45(43;46)	0.033	48(47;50)	42(40;48)	0.070
LA area, cm^2	28.5(25.7;40)	23.7(22.8;24.5)	0.038	31(27.6;34)	28(17.7;28)	0.070
Volume of LA, ml	100.5 (98;107)	74(68.6;85.2%)	0.027	106(93;127)	93(48;99)	0.090
LAVI, ml/m2	47.7(46.7;48)	36 (28.9;40)	0.003	47.6(41.6;55)	37.3(26.6;43.8)	0.070
LV EDD, mm	51.5(51;56.5)	55 (54.5;60)	0.187	58(58;60)	54(53;56)	0.020
LV ESD, mm	35(34.2;38.7)	40 (35;41.5)	0.361	40(40;41)	32(32;39)	0.010
LV EDV, ml	129(123:164)	128 (123;155)	0.864	164 (136;167)	137 (130;143)	0.030
LV ESV, ml	56(50;65.5)	56(50;65.5)	0.864	70(69;75)	46 (39;54)	0.004
LV PW, mm	12(11.2;12)	12(11.5;13)	0.458	12(12;12)	11(10;15)	0.525
LV amplitude, mm	10(10;10)	11(11;11.5)	0.010	11(10;11)	12(11;12)	0.060
MR, degree	1(1;1.3)	1.5(1;1.7)	0.359	1.5(1;1.5)	1.5(1;2)	0.456
RA area, cm2	22.6 (20.9;23.6)	17.2(16.5;19.3)	0.018	27.5(20;28)	19(19;20.6)	0.106
RA volume, ml	58.8(57;59)	45.6(41.3;53.5)	0.122	62(58;94)	53(53;55)	0.070
RV adventitious tract, mm	29(28.2;29.7)	28(25;29.5)	0.243	32(30;35)	23(23;29)	0.004
LV BP, mm.Hg.	33(30.2;37.2)	25(22.5;36.5)	0.173	30(25;35)	27(26;30)	0.531
TR, degree	1.75(1.5;2)	1.5(1.25;1.75)	0.198	1.5(1.5;2)	1.5(1;1.5)	0.211
IVS amplitude, mm	10.5(10;11)	11(8;11)	0.742	8(8;11)	11(8;11)	0.141
IVS thickness, mm	10.5(10;12.5)	12(11.5;13.5)	0.112	13(12;13)	11(10;15)	0.590
Strike volume, ml	76.5(73.7;84.5)	80(70.5;88.5%)	0.919	91(83;94)	89 (86;103)	0.890
Simpson's LVEF, %	55(55;55)	58(54;60)	0.194	52 (52;52.7)	58.5 (57;60)	0.010

Note: LAVI - left atrium indexed volume; LV EDD, LV ESD, LV EDV, LV ESV - left ventricular end-diastolic and end-systolic dimensions and volumes; LV PW - posterior wall of the left ventricle; MR - mitral regurgitation; RA - right atrium; RV - right ventricle; BP - blood pressure; TR - tricuspid regurgitation. IVS - interventricular septum; LVEF, left ventricular ejection fraction.

61.9% of patients were taking amiodarone (p=0.365). No differences were also noted in the frequency of beta-adrenoblocker use (Table 3).

The differences between the groups in echocardiography parameters were analyzed separately to assess the severity of cardiac chamber changes and their influence on the recurrence of AF (Table 4). In the paroxysmal arrhythmia group, patients with recurrent AF had larger LA dimensions (50(49.2;50) vs. 45(43;46) mm, p=0.033), LA area (28.5 (25.7;40) vs. 23.7(22.8;24.5) cm^2, p=0.038), LA volume (100.5 (98;107) vs. 74(68.6;85.2%) ml, p=0.027) compared to patients who maintained sinus rhythm. In inter-subgroup comparison in this group no differences were found in left ventricular (LV) volumetric indices (end-systolic dimension (ESD), end-diastolic dimension (EDD), end-systolic volume (ESV), end-diastolic volume (EDV)).RA area was significantly higher in the AF recurrence group, 22.6(20.9;23.6) vs. 17.2(16.5;19.3), while RA volume was also higher in this subgroup, although without statistical significance. The median degree of tricuspid regurgitation was slightly higher in subgroup 1A: 1.75(1.5;2) vs. 1.5(1.25;1.75), p= 0.198. Patients with recurrent AF had a slightly lower ejection fraction (EF) than patients with sinus rhythm, still without statistical significance, 55% vs 58%, at p=0.194.

In the non-paroxysmal arrhythmia group, we found that patients with recurrent AF also had larger LA size (48 (47;50) mm vs. 42 (40;48) mm, p=0.07), LA area (31 (27.6;34) and 28 (17.7;28) cm^2, p=0.07) and LA volume (106 (93;127) mL and 93 (48;99) mL, p=0.09) than patients whose arrhythmia did not recur at a remote stage, but only a statistical trend was observed for these parameters. A detailed review of LV linear and volumetric indices revealed significant increases in the relapse subgroup in such parameters as EDD (58 (58;60) vs. 54 (53;56) mm, p=0.02); ESD (40 (40;41) vs. 32 (32;39) mm, p=0.01); EDV (164 (136;167) vs. 137 (130;143) ml, p=0.03); ESV (70 (69;75) vs. 46 (39;54), p=0.004). EF was also significantly lower in the AF recurrence subgroup: 52 (52;52.7) vs. 58.5 (57;60)%, at p=0.01.

Among the most important potential categorical predictors, a single-factor analysis was performed to estimate the odds ratio and 95% confidence interval (95% CI). The results are presented in Table 5.

Based on these data, we concluded that the predictor with the greatest influence on the development of AF in the paroxysmal AF group was the fact of arrhythmia recurrence in the hospitalization after surgery - odds ratio (OR) 10.25; 95% confidence interval (CI) 1.53-68.62, p=0.034. In the nonparoxysmal arrhythmia group, only duration of history of AF was a significant predictor of recurrence of AF - OR 8.8; 95% CI 1.01-76.1, p=0.020.

Among several echocardiographic parameters for which reliable differences between subgroups were obtained, logistic regression analysis was performed with the construction of a prognostic model for the onset of recurrent AF. Among the identified quantitative predictors (LA size, LA area, LA volume, indexed LA volume, LV amplitude, and RA area), factors such as LA size (OR 2.2; p=0.04) and indexed LA volume (OR 1.32; p=0.047) showed significant influence in the paroxysmal AF group

ROC analysis allowed to determine the cutoff point, which shows the optimal separating value of the parameter, exceeding which indicates a high risk of AF recurrence at a distant stage after surgery. With a prediction sensitivity of 83.3%, the specificity was 72.7%. the cutoff point for the «LA size» parameter was 48.5 mm. For the indexed LA volume with a sensitivity of 85.7% and specificity of 90%, the cutoff point was 44.4 mL/m^2.

To objectivize the use of the obtained prognostic models of risk factors, ROC curves were constructed (Fig. 5). The AUC for LA size was 0.932; 95% CI 0.809-1.00, p=0.004, and for indexed LA volume was 0.914; 95% CI 0.776-1.00, p=0.005.

In the group of nonparoxysmal AF, after analyzing such factors as EDD, EDV, ESD, ESV, right ventricular inflow tract, and ejection fraction, a prognostic model consisting of only one predictor, LV EDV, was obtained (OR 1.1; p=0.043). To assess the sensitivity and specificity of the obtained model, ROC analysis with curve plotting was also performed. With a prediction sensitivity of 77.8%, the specificity was 100%. The cut off point for the parameter «LV EDV» was 150 ml. The area under the curve (AUC) was 0.858; 95% CI 0.667-1.00, p=0.01, indicating that the quality of outcome prediction considering this parameter is quite high (Fig. 6).

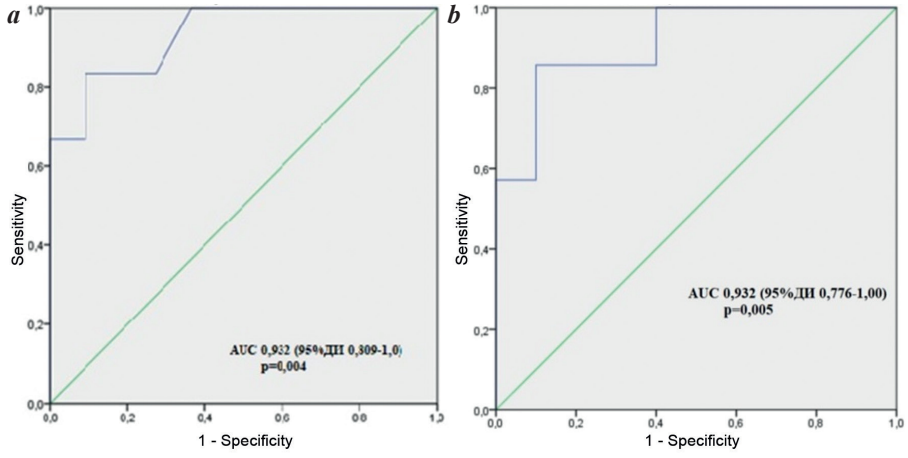

Fig. 5. ROC curves showing the sensitivity and specificity of predicting the outcome of surgery in the paroxysmal AF group based on LA size (a) and indexed LA volume (b).

DISCUSSION

The factors that predict the efficacy of different RFA techniques and assess the risk of recurrent AF remain a matter of debate. Some studies have shown the significance as predictors of a number of clinical and demographic indicators (sex, age, body mass index) [9]. In our work, there was no relationship between the distribution of patients according to sex and age characteristics. There were no significant differences in the nature and degree of coronary lesions, as well as in the volume

of revascularization, which allows us to exclude the influence of the heart failure factor on the results obtained in our work.

Quite often the form of arrhythmia is considered as risk factors. It is generally accepted that patients with persistent and long-term persistent form of AF are more likely to have recurrences after surgery and, in general, the results of treatment of this group of patients are somewhat worse than the results of treatment of patients with paroxysmal AF. Thus, J.Kornej et al. (2020) found that the presence of persistent AF is a predictor of distant recurrences of AF after PV RFA [26]. Significant influence of AF form on recurrence in the remote period after surgical ablation was also shown in the study of W.Gu et al (2017) [10]. American colleagues led by R.Damiano also confirmed that patients with nonparoxysmal AF were more likely to have atrial tachycardia and incisional atrial flutter after Maze IV surgery than patients with paroxysmal AF (308/513 (60.0%) vs. 177/340 (52.1%), p=0.024 [7]. On the other hand, there are papers in the literature that show that the presence of persistent arrhythmia before surgery did not significantly increase the risk of recurrence compared with patients with paroxysmal arrhythmia [11, 12]. In our work, the factor of arrhythmia form was used as the main criterion for dividing patients into groups - paroxysmal and nonparoxysmal AF.

We analyzed the parameters of the course of the hospital period and found that in the paroxysmal AF group, rhythm disruption in the hospital period was associated with arrhythmia recurrence and at the distant stage: OR 10.25; 95% CI 1.53 - 68.62, p= 0.034. Similar findings were reported in a study by McGilvray et al (2021). In this study, paroxysms of AF during hospitalization after isolated IV Maze surgery were associated with late recurrence, OR 2.06; 95% CI 1.06- 4.00, p=0.033 [13].

An association between antiarrhythmic therapy and distant arrhythmia recurrence has been demonstrated in some observational series. In our work, we did not identify such a correlation. In part, this may be due to heterogeneous data regarding the timing and duration of postoperative antiarrhythmic therapy, which in most cases was determined by the cardiology service at the patients' place of residence.

The duration of arrhythmia is often recognized by many authors as a strong predictor of recurrence of AF. The fact that patients with long-standing arrhythmias have certain structural changes in atrial tissue, due to chamber remodeling and fibrosis, which contribute to changes in their electrophysiologic properties, may be a logical assumption. We found significant differences by arrhythmia history for the group of nonparoxysmal AF. Patients with recurrence at a remote stage had a longer history of AF compared to patients who had a correct rhythm at a remote stage: 96 (48;114) and 36 (12;108) months, respectively (p=0.04). Single-factor analysis also established the influence of arrhythmia duration on the risk of developing recurrence at a distant stage (OR 8.8 (95% CI 1.01- 76.1), p=0.04. Similar results were reported by Z.Peng et al (2022) [14].

Q.Hu et al (2014) found in a cohort of patients who underwent bipolar PV RFA that a 31.5-month history of AF was associated with a 3.67-fold higher chance of recurrent AF in the long-term [15]. M.S.Takagaki et al (2019), by performing multivariate logistic regression analysis, showed that 98% of patients after Labyrinth IV surgery with a history of AF of less than 5 years remained without arrhythmia recurrence at a distant stage [16]. In a study by McGilvray et al (2021), a long history of AF was also associated with an increased risk of recurrent AF - OR 1.92; 95% CI 1.16-3.17, p=0.011 [13].

The persistence of AF by the end of the hospitalization period is often noted as a potential risk factor. It is important to note that after Labyrinth V surgery, all patients in the group of paroxysmal AF had a correct rhythm by discharge, which, on the one hand, once again demonstrates the effectiveness and safety of Labyrinth V surgery in this group, but on the other hand, did not allow using this parameter for single-factor analysis. In the nonparoxysmal AF group, we found no significant relationship between the persistence of arrhythmia at the time of discharge and distant recurrences.

Many researchers have highlighted the presence of various changes in the heart chambers associated with the presence of AF, which could subsequently influence the outcomes of surgical treatment for this arrhythmia.

Several studies have shown a significant effect of LA size, LA volume, LV volume indexed to body surface area (LAVI), LA parameters, and LVEF [17]. LA size serves as one simple indicator of structural remodeling of the heart in AF and remains currently a widely accepted prognostic factor for arrhythmia recurrence after Maze IV surgery [7, 18,19].

In our work, we found that in the paroxysmal AF group, patients with arrhythmia recurrence at the remote stage had significantly larger AF size compared to patients without recurrence - 50 (49.2;50) vs. 45 (43;46) mm, (p=0.033). In the nonparoxysmal arrhythmia group, LA size was also higher in patients with recurrent AF, 48

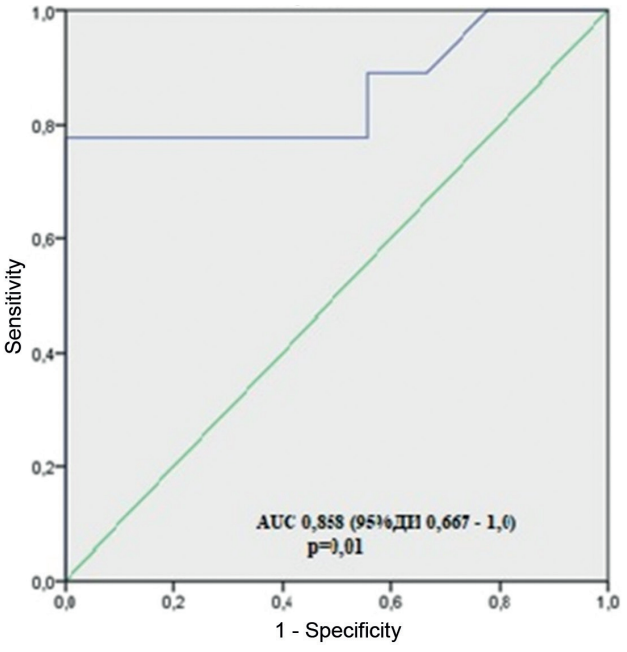

Fig. 6. ROC curve showing sensitivity and specificity of outcome prediction in the nonparoxysmal AF group based on left ventricular end-diastolic volume.

(47; 50) versus 42 (40; 48), however, only a statistical trend was obtained (p=0.07). Regression analysis with the construction of a prediction model found that patients with enlarged LA size had a 2.2-fold greater chance of recurrent AF than patients with normal size. ROC analysis showed that the threshold value above which patients had a high risk of rhythm disruption in AF was 48.5 mm. Indexed LA volume in intergroup comparisons was higher in patients with arrhythmia recurrence and was associated with 1.34-fold increased odds. The threshold value of indexed LA volume at which the risk of AF increased was 44.4 ml/m^2 in our study.

Similar results were obtained in a study by M.Kranert et al (2020). According to the ROC-analysis in the mentioned work, the LA size more than 41 mm and indexed LA volume more than 36 ml/m^2 were defined as limit values, above which the risk of AF recurrence was sharply increased in patients [17]. ROC analysis in a study by Z.Peng et al. (2022) also showed that an increase in LA size above 43.5 mm (OR 1.115, p<0.001; AUC 0.722 (95% CI: 0.664-0.779) was associated with a higher incidence of late recurrent AF [13]. Data from nine studies (1425 patients) from the A.Njoku meta-analysis evaluating LAVI showed that patients with recurrent AF had a higher mean LAVI compared to patients without recurrence (OR 0.596; 95% CI 0.305-0.888) [25].

In our work, in the group of nonparoxysmal AF patients with arrhythmia recurrence were characterized by significantly lower LV ejection fraction, higher EDV, ESD, and larger LV dimensions relative to patients with sinus rhythm. There was also a trend in the increase in size, volume and area of the LA in these patients. ROC analysis found that patients with LV volumes greater than 150 mL were significantly more likely to have late recurrences of AF. In the literature, a number of studies have noted the mutual influence of LA characteristics and function on linear-volume parameters of LV and showed their relationship with the development and existence of AF. P.Jaïs et al. (2000) found a correlation between the increase in LV diastolic pressure and the frequency of recurrence of non-valvular AF, which may indirectly indicate the influence of LV diastolic dysfunction on arrhythmia recurrence [20]. J.A.Dodson et al. (2014) examined 346 patients with AF who underwent PV magnetic resonance mapping before RFA and found a strong correlation between decreased LA passive emptying function and recurrent AF after surgery [21].

In conclusion, our data reaffirm the notion that processes of heart chamber remodeling, occurring for various reasons, including aging of the organism and heart dysfunction in the context of chronic diseases, play a significant role in the recurrence of AF after surgical treatment [22, 23].

Cardiac remodeling against the background of long-standing arrhythmia causes an increase in LV dimensions and end-diastolic volume with diastolic and systolic dysfunction [24]. The obtained results allow us to suggest that LA size and indexed LA volume as possible predictors of the recurrence of AF are of greater importance for the paroxysmal form, while for patients who underwent a transition to the nonparoxysmal form of AF the linear-volume characteristics of LA and LV are of primary importance, and, as it was established in our work, in particular, EDV, which reflect the correlation with the degree of progression of arrhythmogenic cardiomyopathy occurring in this cohort of patients.

Limitations of the study

A limitation of the study conducted is its single-center retrospective character.

CONCLUSION

Predictors of AF recurrence in the paroxysmal AF group according to our study were arrhythmia recurrence in the hospital period after surgery, LA size >48.5 mm, and indexed LA volume >44.4 mL/m^2. Predictors of AF recurrence in the nonparoxysmal AF group were a long history of arrhythmia and LV EDV >150 mL.

REFERENCES

1. Popova N.V., Popov V.A., Revishvili A.Sh. Myocardial revascularization in chronic coronary artery disease. State of art. *Kardiologiia*. 2023;63(6): 3-13.(In Russ.) https://doi.org/10.18087/cardio.2023.6.n2263

2. Musharbash FN, Schill MR, Sinn LA, et al. Performance of the Cox-maze IV procedure is associated with improved long-term survival in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018;155(1): 159- 170. https://doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.095.

3. Schill M., Musharbash F, Hansalia V, et al. Late results of the Coxmaze IV procedure in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(5): 1087- 1094. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.034.

4. Ad N, Suri R, Gammie JS, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;144: 1051-1060. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.065

5. Revishvili AS, Popov VA, Aminov VV, et al. Surgical treatment of paroxysmal atrial fibrillation concomitant to coronary artery bypass grafting: pulmonary vein isolation or maze V? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 47-61. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-47-61

6. Revishvili AS, Popov VA, Malyshenko ES, et al. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation Concomitant to Coronary Artery Bypass Grafting: In-Hospital and Long-Term Results of Maze V Procedure. *Minimally Invasive Cardiovascular Surgery*. 2022;(1): 43-55. (In Russ.).

7. Khiabani AJ, MacGregor RM, Bakir NH et al. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;163(2): 629-641.e7. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.100.

8. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient manage-

ment and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9: 632-696.https://doi.org/10.1007/s10840-012-9672-7.
9. Osmancik P, Budera P, Straka Z et al. Predictors of complete arrhythmia free survival in patients undergoing surgical ablation for atrial fibrillation. PRAGUE-12 randomized study sub-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2014;172: 419-22. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.104.
10. Gu W, Guo H, Lu C et al. Surgical ablation for persistent atrial fibrillation in concomitant cardiac surgery: mid-long-term result. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017;52(5): 888-894. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx179.
11. Kornelyuk O.M., Mrochek A.G. Predictors of recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation of pulmonary veins. *Medical news*. 2016;9(264): 1-4 (In Russ.).
12. An K, Zhu J, Ma N et al. Predictive risk factors for recurrent atrial fibrillation after modified endoscopic ablation: A 2-year follow-up. *Clinical Cardiology.* 2018;41: 372-377. https://doi.org/10.1002/clc.22878
13. McGilvray MMO, Bakir NH, Kelly MO et al. Efficacy of the stand-alone Cox-Maze IV procedure in patients with longstanding persistent atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(10): 2884-2894. https://doi.org/10.1111/jce.15113.
14. Peng Z, Wen-Heng L, Qing Z et al. Risk factors for late recurrence in patients with nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27(2): e12924. https://doi.org/10.1111/anec.12924.
15. Hu QM, Li Y, Xu CL et al. Analysis of risk factors for recurrence after video-assisted pulmonary vein isolation of lone atrial fibrillation--results of 5 years of follow-up. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(5): 2174-2180. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.054.
16. Takagaki M, Yamaguchi H, Ikeda N et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence post Cox-maze IV performed without pre-exclusion, *The Annals of Thoracic Surgery*.2020;109(3): 771-779. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.016
17. Kranert M, Shchetynska-Marinova T, Liebe V et al. Recurrence of Atrial Fibrillation in Dependence of Left Atrial Volume Index. *In Vivo*. 2020;34(2): 889-896. https://doi.org/ 10.21873/invivo.11854.
18. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: A metaanalysis. *Europace*. 2018;20(1): 33-42. https://doi.org/10.1093/europace/eux013
19. Zhuang J, Wang Y, Tang K et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2012;14(5): 638-645, https://doi.org/10.1093/europace/eur364
20. Jaïs P, Peng JT, Shah DC et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2000;11: 623-625. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00023.x.
21. Dodson JA, Neilan TG, Shah RV, et al. Left atrial passive emptying function determined by cardiac magnetic resonance predicts atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2014;7: 586-592. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001472
22. Lizewska-Springer A, Dabrowska-Kugacka A, Lewicka E et al. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A literature review. *Cardiology Journal*. 2018;27(6): 848-856. https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0067
23. Nedios S, Koutalas E, Sommer P, et al. Asymmetrical left atrial remodelling in atrial fibrillation: relation with diastolic dysfunction and long-term ablation outcomes. *Europace*. 2017;19(9): 1463-1469. https://doi.org/10.1093/europace/euw225.
24. Seko Y, Kato T, Haruna T, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Science Reports*. 2018;8(1): 63-66. https://doi.org/ 10.1038/s41598-018-24875-1.
25. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018;20(1): 33-42. https://doi: 10.1093/europace/eux013.
26. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation Research*. 2020;127(1): 4-20. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.

https://doi.org/10.35336/VA-1249

ASSOCIATIONS OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL DEFORMATION PARAMETRS WITH CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH AN IMPLANTED CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR

N.N.Ilov[1,2], D.R.Stompel[1,2], S.A.Boytsov[3], D.A.Zorin[2], E.I.Romantcov[2], A.A.Nechepurenko[2]

[1]FSBI of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the MH RF, Russia, Astrakhan, 121 Bakinskaya str.; [2]FSBI «Federal Centre of Cardiovascular Surgery» of the MH RF, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya roscha str., [3]FSBI «NMRC of Cardiology» of the MH RF, Russia, Moscow, 15A Akademika Chazova str.

Aim. To study the impact of left ventricle (LV) deformation parameters by the two-dimensional strain method to assess the intended use of cardioverter defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death.

Methods. The study included 133 patients with congestive heart failure NYHA 3-4 functional class with a LV ejection fraction ≤35%, taking optimal drug therapy. The speckle-tracking echocardiography with the estimation of LV deformation indicators (segmental strains, global longitudinal and circular strain [GLS and GCS, respectively]) was carried out, after which the implantation of defibrillator for the purpose of primary prevention of sudden death was performed. The patients enrolled in the study were observed prospectively for two years after the operation (visits to the clinic after 3, 6, 12, 18, 24 months) for the registration of first-time ventricular tachyarrhythmias (VT) paroxysms and assessment of one-year cardiovascular mortality.

Results. The arrhythmic endpoint appeared in 27 patients (20%), 19 patients (14%) died due to acute decompensation of heart failure. Comparative analysis of the studied parameters of LV deformation did not reveal statistically significant differences in the groups of survivors and deceased patients. Patients with VT had the worst deformation characteristics. It was found that at absolute values of GLS<6% the risk of the first VT manifestation during the observation period increased almost threefold (odds ratio (OR)=2.59; 95% confidence interval (CI): 1.07-6.26; p=0.031). The second independent predictor of the arrhythmic point was the longitudinal strain of the anterior wall (OR=1.28; 95%CI: 1.14-1.45; p=0.0001 for univariate analysis and OR=1.55; 95%CI: 1.18-2.04; p=0.002 for multivariate analysis). Based on the multifactor analysis, which included indicators of myocardial deformation, age, sex, and ischemic heart disease, predictive model was obtained to predict VT with 71% sensitivity and 97% specificity. The area under the curve was 0.916 (95%CI: 0.850-0.981; p=0.0001).

Conclusion. LV deformation parameters do not help to predict cardiovascular mortality, but may be useful in stratification of VT risk. To achieve this GLS value as well as the segmental map of regional strains can be used.

Key words: chronic heart failure; myocardial deformation; left ventricle; cardioverter defibrillator; ventricular tachyarrhythmias.

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 10.08.2023 **Revision received:** 16.09.2023 **Accepted:** 19.10.2023
Corresponding author: Nikolay N. Ilov, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

N.N.Ilov - ORCID 0000-0003-1294-9646, D.R.Stompel - ORCID 0000-0002-2400-8045, S.A.Boytsov - ORCID 0000-0001-6998-8406, D.A.Zorin - ORCID 0000-0001-7167-4713, E.I.Romantcov - ORCID 0000-0002-8153-6637, A.A.Nechepurenko - ORCID 0000-0001-5722-9883

For citation: Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, Zorin DA, Romantcov EI, Nechepurenko AA. Associations of the left ventricle myocardial deformation parametrs with cardiovascular risk in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 39-46. https://doi.org/10.35336/VA-1249.

There is a considerable interest in the investigation of chronic heart failure (CHF) due to its high morbidity, which is linked to a substantial percentage of disability and mortality [1]. Undoubtedly, there have been significant advances in recent years in the diagnosis and treatment of the syndrome, attributed to the discovery of new classes of drugs [2] and the advent of breakthrough interventional technologies [3]. For instance, the widespread implantation of cardioverter-defibrillators (ICDs) has markedly decreased the occurrence of sudden cardiac death (SCD), which represents one of the terminal outcomes in the unfavorable progression of CHF [4]. However, according to expert consensus, the existing system for selecting candidates for ICD implantation for primary prevention of SCD is deemed ineffective [5]. Left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤35% has been identified as a factor associated with patients at high risk for ventricular tachyarrhythmias (VTs), as well as patients with minimal likelihood of such events [6]. The system for determining contraindications to ICD implantation, which necessitates the clinician to make a prognostic decision about the probable life expectancy of a candidate for the procedure, appears to be imperfect [7]. Therefore, the current situation necessitates the development and implementation of new prognostic systems capable of simultaneously addressing two tasks: stratifying the risk of VT and determining the probability of cardiovascular death.

© Autors 2024

CC BY 4.0

The initiation of these endpoints represents a manifestation of a complex interplay of local and systemic reactions in response to chronic heart failure triggers, leading to profound remodeling of the extracellular matrix of the heart [8]. It is reasonable to assume that the evaluation of this remodeling process could be valuable in the risk stratification of chronic heart failure. Therefore, M.H. Nikoo and colleagues concluded that myocardial deformation indices obtained through speckle-tracking echocardiography (echocardiography) can serve as predictors of ventricular tachycardia (VT) in patients with CHF with reduced LVEF [9]. Strain indices have been shown to correlate with electroanatomical mapping findings indicating the presence of scar fields responsible for the initiation and maintenance of VT [10]. J.J.Park et al., having measured global longitudinal strain (GLS) in 4172 patients with acute heart failure, demonstrated that an increase in the absolute value of this parameter for every 1% reduces the probability of death due to acute decompensated heart failure (ADHF) by 5% ($p<0.001$) [11]. The relative small number and clinical heterogeneity of participants in most such studies emphasize the demand for this area of scientific research.

The aim of the present study was to investigate LV myocardial deformation indices, as determined by the two-dimensional Strain method, to assess the perceived benefit of ICD implantation for primary prevention of SCD.

METHODS

Patient selection

This study was performed in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki. The study design was approved by the local ethical committee (Minutes No. 3 of the Local Ethic Committee meeting dated 30.12.2021g), submitted to the public register clinicaltrials.gov (NCT05539898). All patients undergoing observation signed informed consent to participate in the study.

Patient recruitment was conducted between 2018 and 2021. The study included patients with CHF NYHA 3-4 functional class with LVEF ≤35% and optimal drug therapy (relevant at the time of inclusion in the study) for at least the last three months, who were planned to undergo implantation of a cardioverter-defibrillator for primary prevention of SCD.

Patients with hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, valvular heart disease and verified hereditary canalopathies were excluded from the study. The exclusion criterion also included indications for cardiac surgery (revascularization, correction of valve insufficiency) and the presence of severe heart rhythm disorders manifesting during hospitalization.

After screening for inclusion/exclusion criteria, 133 patients who underwent ICD implantation as a means of primary prevention of SCD were included in the study. In the presence of complete left bundle branch blockade or QRS complex duration ≥150 ms on ECG, ICD with cardiac resynchronization therapy (CRT-D) function was implanted in 78 patients (59%), the rest of patients were implanted with dual-chamber ICD.

Analyzing an echocardiogram

Speckle-tracking echocardiography (Echo) was performed in all patients before ICD implantation under normosystolic conditions using an expert-class EPIQ 5 ultrasound device (Philips, the Netherlands). The mandatory condition was the presence of sinus rhythm at the time of the study. Synchronized recording with electrocardiogram was used to determine the phases of the cardiac cycle. During the examination of patients, a recording was made on the hard disk of the ultrasound machine for subsequent viewing and frame-by-frame analysis of various parameters of the patient's working heart in real time (performed by two experts). To analyze LV mechanics, kinopleths of 3 cardiac cycles were recorded at a frame rate of at least 60 frames per second from the parasternal position on the short axis at the level of the mitral valve and apex. LV mechanics was then assessed with speckle tracking imaging ultrasound technology using an analysis program (EchoPAC, GE Healthcare, USA). Two-dimensional LV images recorded from the parasternal position along the short axis

Table 1.

Clinical and demographic characteristics of the patients included in the study

Clinical indicator	All patients (n=133)
Age, years	55 (50; 61)
Male gender, n (%)	78 (59)
Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	55 (41)
Arterial hypertension, n (%)	54 (41)
Diabetes mellitus, n (%)	15 (11)
Obesity, n (%)	36 (27)
Stroke, n (%)	6 (5)
Chronic kidney disease, n (%)	48 (36)
Anaemia, n (%)	6 (5)
AF (paroxysmal/persistent form), n (%)	25 (19)
Left ventricular ejection fraction (Simpson), %	29 (25; 33)
Beta-adrenoblockers, n (%)	133 (100)
iACE/ARA II, n (%)	90 (68)
ARNI, n (%)	43 (32)
Mineralocorticoid antagonists, n (%)	119 (89)
Loop diuretics, n (%)	129 (97)
Sotalol, n (%)	21 (16)
Amiodarone, n (%)	43 (32)
Surgical revascularization in the history, n (%)	67 (50)

Notes: AF - atrial fibrillation; ACEi - angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARA II - angiotensin II receptor antagonists, ARNI - angiotensin receptor and neprilysin inhibitors. Drug therapy relevant at the time of inclusion in the study is presented. Sotalol was prescribed for antiarrhythmic purpose in the presence of contraindications to amiodarone.

of the LV at the level of the mitral valve and at the level of the apex were automatically «frozen» at the end of systole, and the endocardial borders were delineated.

Postoperative follow-up

The patients included in the study received optimal drug therapy for CHF and were followed for 2 years by cardiologists of the center where implantation was performed (clinic visits after 3, 6, 12, 18, 24 months). Clinical status was assessed and ICD testing was performed during the clinic visits. The ICD programming protocol was described by the authors previously [12]. In case of decompensation of cardiac activity, the patient was unscheduled contact with the research physician, correction of therapy and assessment of clinical status was carried out jointly with cardiologists at the place of residence. Information on the occurrence of the endpoint was obtained from medical records and interviews with relatives, and data from remote ICD monitoring systems were used.

The arrhythmic end point was recorded: a sustained VT paroxysm (duration ≥30 s) detected in the «monitor» zone of VT or a VT paroxysm that required the use of electrotherapy (antitachycardic stimulation or shock therapy) for the first time during the two-year follow-up. The second endpoint of the study was one-year cardiovascular mortality, the primary cause of which was the development of ODSN.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26 program. Accumulation, correction, systematization of the initial information and visualization of the obtained results were carried out in Microsoft Office Excel 2010 spreadsheets. The study materials were subjected to statistical processing using parametric and nonparametric analysis methods. Description and comparison of quantitative indicators was performed taking into account the distribution, the conformity of which to normal was assessed using the Kolmogorov-Smirnov criterion. When normal distribution was confirmed, data were described using arithmetic mean (M) and standard deviation (SD). Comparison was performed using Student's t-criterion. If the distribution was not normal, the median (Me), lower and upper quartiles (Q1; Q3) were indicated, and the values were compared using the Mann-Whitney test. Comparisons of indicators measured in nominal scale were made using Pearson's χ^2 criterion. We used the odds ratio (OR) as a quantitative measure of effect when comparing relative performance. Significance of a factor was proved if the confidence interval was found outside the no-effect boundary, taken as 1. The critical level of significance for testing statistical hypotheses was taken as 0.05. Multivariate prognostic models for determining the two-year probability of VT occurrence in patients with HFrEF on the basis of the studied Echo parameters were built using the binary logistic regression method. Independent variables were selected by stepwise backward selection method using the Waldowski statistic as an exclusion criterion. The statistical significance of the obtained model was determined using the χ^2 criterion. A measure of certainty indicating the portion of the variance that could be explained by logistic regression served as Nagelkerk's R^2. To assess the prognostic significance of the model and to find the threshold value of the obtained function at the cut-off point, ROC analysis with calculation of the area under the curve (AUC) was performed.

Table 2.

Indices of regional longitudinal and global longitudinal and circular myocardial deformation (%)

LV area	Reference values [24, 25]	All patients (n=133)
anterior wall	-16.8 (4.3)	-8.0 (-10; -5.3)
posterior wall	-17.0 (4.0)	-8.4 (-10.6; -4.7)
septal wall	-16.0 (4.1)	-6.9 (-8.5; -4.9)
side wall	-16.5 (4.1)	-5.5 (-9.5; -4.2)
Basal segments:		
front	-17.7 (4.1)	-7.7 (-11.5; -4.6)
anteroseptal	-13.9 (4.5)	-9.2 (-11.5; -6.2)
posterior septal	-14.6 (3.9)	-7.5 (-9.6; -3.3)
lower	-15.9 (3.9)	-9.6 (-10.7; -5.1)
lower lateral	-17.0 (4.0)	-5.8 (-10.6; -2.8)
anterolateral	-19.2 (3.7)	-4.9 (-8.6; -3.7)
all segments	-16.2 (4.3)	-6.7 (-10.3; -3.6)
Middle segments:		
front	-17.4 (3.6)	-5.8 (-11.0; -4.8)
anteroseptal	-17.1 (3.5)	-4.2 (-7.9; -2.8)
posterior septal	-17.9 (3.5)	-5.8 (-6.9; -4.3)
lower	-17.3 (3.7)	-5.8 (-9.1; -4.3)
lower lateral	-17.0 (3.8)	-5.4 (-7.8; -3.3)
anterolateral	-16.4 (3.5)	-5.5 (-8.5; -3.7)
all segments	-17.3 (3.6)	-5.8 (-7.4; -3.7)
Apical segments:		
front	-14.3 (4.7)	-9.3 (-13.1; -4.8)
anteroseptal	-16.1 (3.9)	-6.7 (-10.6; -4.7)
posterior septal	-17.8 (3.9)	-7.3 (-10.8; -4.5)
lower	-17.6 (4.3)	-7.3 (-9.6; -4.4)
lower lateral	-15.5 (4.3)	-9.1 (-11.8; -4.9)
anterolateral	-14.6 (4.0)	-8.1 (-9.5; -6.4)
all segments	-16.4 (4.3)	-8.3 (-9.7; -5.5)
GLS, Me (Q1;Q3)	-19.7 (-20.4; -18.9)	-7.3 (-8.9; -5.9)
GCS, Me (Q1;Q3)	-23.3 (-24.6; -22.1)	-9.6 (-11.9; -6.4)

Notes: hereafter GLS, global longitudinal strain; GCS, global circular strain.

RESULTS

A total of 133 patients underwent a complete protocol for follow-up and recording of endpoints (Table 1). All patients included in the study showed significant shifts of longitudinal deformation parameters in the majority of LV myocardial segments (Table 2). An arrhythmic endpoint occurred in 27 patients (20%) after 12 (6; 15) months. According to the prospective

follow-up data, 19 patients (14%) died in the first year after ICD implantation due to ADHF.

When comparing the values of maximum systolic longitudinal strain, the worst deformation characteristics in patients with VT were found in the segments corresponding to the posterior and anterior LV walls (p=0.001) - Fig. 1. Registration of arrhythmic endpoint had a direct correlation with the GLS value: patients with VT had lower absolute GLS values corresponding to worse LV longitudinal deformation. ROC analysis was additionally performed to determine the critical value of this indicator. The area under the ROC curve was 0.664±0.061 with 95% CI: 0.544-0.783. A cutoff GLS value of -6% was predictive of first manifestation of VT with a sensitivity of 44% and specificity of 76%. It was found that absolute GLS values <6% increased the risk of first manifestation of VT during the follow-up period by almost 3-fold (odds ratio (OR)=2.59; 95% confidence interval (CI): 1.07-6.26; p=0.031) - Figure 2. Differences in GLS were close to critical (p=0.055) - Table 3.

Using the same cut-off value (less than 6% in absolute values) for regional strains, it was found that worsening longitudinal strain in the anterior segments increased the risk of VT by 3.5-fold (OR=3.57; 95% CI: 1.40-9.09; p=0.006) and in the posterior segments by almost 8-fold (OR=7.67; 95% CI: 2.75-21.38; p=0.0001).

Comparative analysis of the studied parameters of LV deformation did not reveal statistically significant differences in the groups of survivors and patients who died due to ADHF (Table 4).

The studied strain indices along with sex, age, and presence of coronary heart disease were subjected to multivariate analysis (Table 5). The metrics of a better predictive model indicating the likelihood of VT occurrence were: sensitivity 71%, specificity 97%, AUC=0.916 (95% CI: 0.850-0.981), p=0.0001. According to Nagelkerk's R^2 value, the model accounted for 60.4% of the traits.

DISCUSSION

The introduction of the current clinical guidelines [6] has put the cardiac ultrasound specialist in a difficult situation when the accuracy of LVEF measurements determines the tactics of interventional prophylaxis of ЬICB [13]. In addition, there appeared a «gray zone» of values of this index (36-40%), when being in this zone, according to the recommendations for the management of patients with CHF, the patient is in the group of CHF with reduced LVEF, but has a risk of CHF, which does not imply ICD implantation [14]. The ambiguity of the clinical situations encountered forces the clinician to make clinically unjustified decisions or to go beyond the regulatory consensus. The most likely solution to this problem is to add new predictors of VT and cardiovascular death to the current single-factor system for risk stratification of CHF [5].

One of the disappointing results of this study was the lack of associations between the state of longitudinal deformation properties of LV myocardium and the cardiovascular mortality studied. It is worth noting that the study we presented examined patients with severe LV contractile dysfunction (the best GLS value was -11.7%). There are few works that have conducted a study on a similar cohort of patients. The authors of a subanalysis of the MADIT-CRT study, after obtaining similar data, concluded that longitudinal stretch parameters may only help in arrhythmic risk stratification [15].

The performed statistical analysis allowed to assume that the information on the state of regional and global LV contractility, based on the assessment of myocardial deformation, has great specificity in detecting the risk of VT in patients with CHF. According to a large meta-analysis (3198 patients from 12 previously conducted studies), an increase in LV mechanical variance, as determined by speckle-tracking Echo, for every 10 ms statistically signifi-

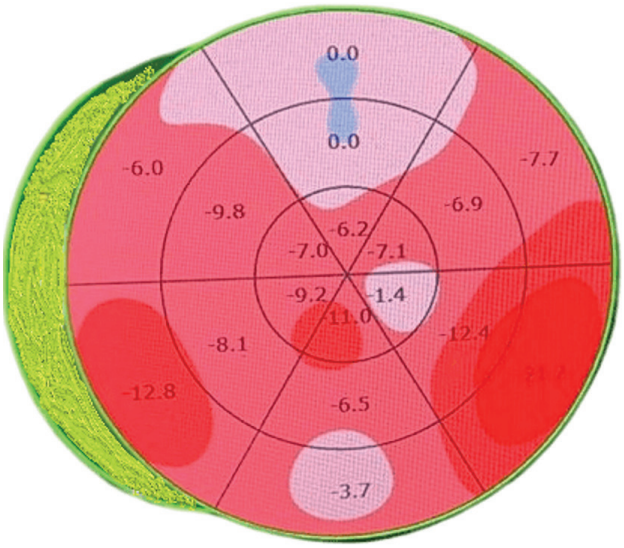

Fig. 1. Pattern of regional longitudinal strain distribution on an 18-segment left ventricular model («bull's eye») of a patient with registered ventricular tachycardia. Against the background of diffuse reduction of longitudinal strains, the worst indices of longitudinal deformation of the left ventricular myocardium were revealed in the anterior and posterior segments.

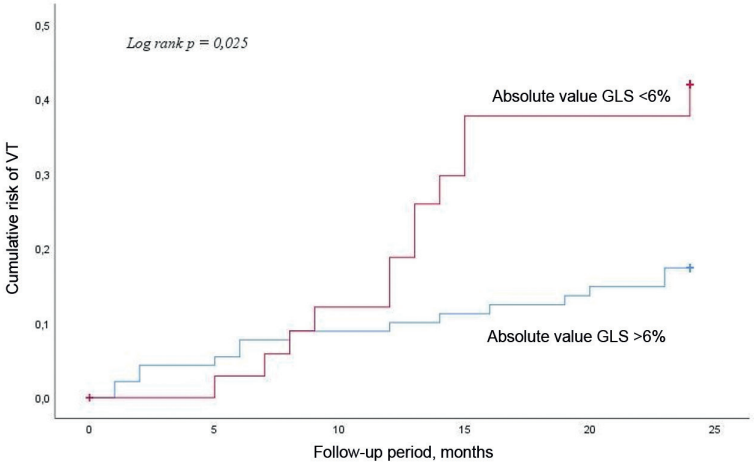

Fig. 2. Kaplan-Meier curve showing the relationship between GLS value and accumulated risk of ventricular tachyarrhythmias in the study cohort of patients.

cantly increased the risk of VT (OR=1.19; 95% CI: 1.09-1.29; p < 0.01) [16].

A team of authors led by F.Guerra investigated the ability to predict VT on the basis of GLS value and LV mechanical dispersion. The arrhythmic endpoint, as in our study, was recorded not only based on face-to-face clinic visits but also using data from remote ICD monitoring systems. It has been demonstrated that worse GLS scores correlate with a greater likelihood of VT; no such associations were found for mechanical variance, which agrees with the opinion of other authors [17]. It was emphasized that GLS showed prognostic potential only for the first manifestation of VT; no associations were found with recurrent episodes of VT.

Table 3.

Rates of regional longitudinal and global longitudinal and circular myocardial strain (%) as a function of reaching the arrhythmic end point

LV area	Patients without VT (n=106)	Patients with VT (n=27)	P
anterior wall	-9.3 (-10.3; -7.0)	-5.5 (-7.9; 2.6)	0.0001
posterior wall	-8.5 (-10.6; -5.1)	-5.5 (-6.0; -1.5)	0.0001
septal wall	-6.8 (-8.3; -4.3)	-6.9 (-8.8; -5.8)	0.189
side wall	-5.5 (-9.7; -4.2)	-6.7 (-8.5; -2.8)	0.942
all basal segments	-6.7 (-11.2; -3.4)	-7.0 (-9.4; -4.2)	0.961
all mid segments	-6.1 (-7.9; -3.7)	-5.4 (-6.6; -3.8)	0.061
all apical segments	-8.3 (-10.0; -5.6)	-6.4 (-8.0; -5.5)	0.105
GLS, Me (Q1;Q3)	-7.5 (-9.1; -6.1)	-5.9 (-7.4; -3.4)	0.009
GCS, Me (Q1;Q3)	-9.9 (-11.9; -7.3)	-8.5 (-10.6; -5.2)	0.055

Note: VT - ventricular tachyarrhythmias

A known limitation of the use of myocardial deformation indices for arrhythmic risk stratification is the lack of unified cutoff values. For example, T.Biering-Sørensen et al. expressed an opinion according to which the prognostic value was worse or equal to -7% [15]. M.H.Nikoo et al. suggested using a GLS value of -10% (specificity 90%; sensitivity 72.2%; AUC=0.84; p<0.001) to predict the probability of VT [9]. At the same time, the findings indicated that no episodes of VT were reported at a GLS better than or equal to -17%.

An additional result of our work, which is of interest for further research and discussion, is the description of the association between worsening regional longitudinal stretch in certain regions of the LV and risk of VT. Subanalysis of the MADIT-CRT study also showed that a decrease in regional longitudinal deformation of the posterior and, to a lesser extent, anterior wall myocardium can be considered as a risk factor for VT in patients with CHF with reduced LVEF of both ischemic and non-ischemic genesis [15, 18]. It was found that when LV posterior wall longitudinal stretch worsened worse than -7%, the risk of VT increased more than 2-fold (OR = 2.10; 95% CI: 1.63-2.69; p < 0.001). Such data were explained by the peculiarity of the anatomy of different LV walls, according to which the posterior LV wall is the flattest structure with a large angle of fiber inclination. This probably predisposes the cardiomyocytes of this region to greater myocardial stress and probably to greater susceptibility to arrhythmogenic remodeling [19]. The revealed abnormalities of local contractility can be explained by the peculiarities of coronary blood supply, since it is the posterior and anterior LV walls that most often suffer ischemic damage when the right and left coro-

Table 4.

Rates of regional longitudinal and global longitudinal and circular myocardial deformation (%) according to the achievement of the mortality end point

LV area	Surviving patients (n=114)	Deceased patients (n=19)	P
anterior wall	-8.0 (-10.0; -5.1)	-7.5 (-9.9; -7.0)	0.880
posterior wall	-8.4 (-10.6; -5.0)	-8.4 (-10.1; -5.4)	0.620
septal wall	-6.9 (-8.7; -4.9)	-6.8 (-8.1; -2.9)	0.342
side wall	-5.5 (-8.8; -4.2)	-6.2 (-9.9; -5.3)	0.158
all basal segments	-6.7 (-9.7; -3.4)	-7.2 (-10.8; -5.0)	0.318
all mid segments	-5.8 (-8.5; -3.6)	-5.1 (-8.2; -4.9)	0.518
all apical segments	-7.8 (-9.7; -5.5)	-8.9 (-9.5; -5.5)	0.847
GLS, Me (Q1;Q3)	-7.3 (-8.3; -5.9)	-7.3 (-9.2; -6.1)	0.354
GCS, Me (Q1;Q3)	-9.6 (-11.9; -6.4)	-10.2 (-13.8; -8.1)	0.457

Table 5.

Prognostic factors associated with the occurrence of ventricular tachyarrhythmias

Factor	Single-factor analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Age	1.017	0.993-1.041	0.174	-	-	-
Male gender	1.537	0.850-2.782	0.155	-	-	-
Presence of CHD	1.928	1.258-2.954	0.003	-	-	-
GLS	1.405	1.115-1.771	0.004	3.259	1.694-6.271	0.0001
GCS	-	-	-	-	-	-
anterior wall LS	1.284	1.140-1.446	0.0001	1.553	1.181-2.042	0.002
posterior wall LS	1.229	1.097-1.377	0.0001	-	-	-
septal wall LS	0.862	0.717-1.037	0.114	0.391	0.227-0.674	0.001
side wall LS	1.000	0.884-1.131	0.999	0.648	0.484-0.868	0.004

Note: CHD, coronary heart disease; LS, longitudinal strain

nary arteries are affected, respectively [20, 21]. There are indications that the anterior wall of LV is actively innervated by fibers of stellate ganglion [22], and in the region of the posterior wall there are many parasympathetic nerve endings [21]. It is assumed that myocardial remodeling in these areas can also cause damage to the receptor part of the autonomous nervous system, manifesting a proarrhythmogenic effect [15].

Limitations of the study

Limitations of the study include the relatively small number of participants and its single-center nature, as well as the fact that speckle-tracking Echo was performed only in the absence of rhythm disturbances during the study. The present work did not analyze the relationship between the risk of VT and clinical factors, including regional features of atherosclerotic coronary lesions, presence, and nature of intraventricular conduction disorders.

CONCLUSION

The deformation indices of LV myocardium determined by the two-dimensional Strain method were studied in this study. The potential usefulness of preoperative screening of these parameters for arrhythmic risk assessment in patients referred for ICD implantation for primary prevention of SCD has been demonstrated. According to the results obtained, GLS and longitudinal LV anterior wall stretch values are independent predictors of the first manifestation of VT in CHF patients with LVEF ≤35%.

REFERENCES

1. Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1): 5-8. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201317.

2. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396: 121-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0.

3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *The New England Journal of Medicine.* 2009;361: 1329-38. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431.

4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352: 225-37. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399.

5. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959 (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959.

6. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26: 4600. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.

7. Ilov NN, Boytsov SA, Palnikova OV, et al. Clinical characteristics and factors associated with death from acute decompensated heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): 35-43 (In Russ.). https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-05.

8. Ilov NN, Arnaudova KS, Nechepurenko AA, et al. Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26: 63-8. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4362.

9. Nikoo MH, Naeemi R, Moaref A, et al. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *ESC heart failure*. 2020;7: 2956-61. https://doi.org/10.1002/ehf2.12910.

10. Trivedi SJ, Campbell T, Davey CJ, et al. Longitudinal strain with speckle-tracking echocardiography predicts electroanatomic substrate for ventricular tachycardia in non-ischemic cardiomyopathy patients. *Heart Rhythm*. 2022;3: 176-85. https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.02.002.

11. Park JJ, Park J-B, Park J-H, et al. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71: 1947-57. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.064.

12. Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18: 251-60. (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-06-01.

13. Neskovic AN, Stankovic I. Risk Stratification in ICD Candidates Beyond Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13:10-1. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.009.

14. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach T M, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 4083. (In Russ.). https://doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

15. Biering-Sørensen T, Knappe D, Pouleur A-C, et al. Regional Longitudinal Deformation Improves Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2017;10. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005096.

16. Kawakami H, Nerlekar N, Haugaa KH, et al. Prediction of Ventricular Arrhythmias With Left Ventricular Mechanical Dispersion. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13:562-72. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.025.

17. Guerra F, Malagoli A, Contadini D, et al. Global Longitudinal Strain as a Predictor of First and Subsequent Arrhythmic Events in Remotely Monitored ICD Patients With Structural Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13:1-9. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.020.

18. Gorcsan J, Haugaa KH. Ventricular Arrhythmias and Reduced Echocardiographic Inferior Wall Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2017;10. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005900.

19. Mancini GBJ, DeBoe SF, Anselmo E, et al. Quantitative regional curvature analysis: An application of shape determination for the assessment of segmental left ventric-

ular function in man. *American Heart Journal.* 1987;113: 326-34. https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90273-0.
20. Mahenthiran J, Das MK, Bhakta D, et al. Prognostic Importance of Wall Motion Abnormalities in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *American Journal of Cardiology.* 2006;98:1301-6. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.020.
21. Barbarash O, Polikutina O, Tavlueva E, et al. Left main coronary artery stenosis: cardiologist view. *Kreat Kardiol.* 2015: 5-20. https://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.02.01.
22. Vaseghi M, Zhou W, Shi J, et al. Sympathetic innervation of the anterior left ventricular wall by the right and left stellate ganglia. *Heart Rhythm*. 2012;9: 1303-9. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.052.

https://doi.org/10.35336/VA-1251

NONINVASIVE ACTIVATION MAPPING DURING THE CARDIAC CONDUCTIVE SYSTEM PACING

M.S.Medved[1], S.V.Zubarev[1], T.V.Chumarnaya, A.E.Bazhutina[2], O.E.Solovyova[2], D.S.Lebedev[1]

[1]FSBI «Almazov National Medical Research Centre» of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.;

[2]FSBI of Science «Immunology and Physiology Institution of Ural Department of Russian Science Academy» Russia, Ekaterinburg, 106 Pervomayskaya str.

Aim. To identify the features of activation of the right and left ventricles during cardiac conductive system pacing.

Methods. There are 2 groups of the study. The cardiac conductive pacing carried in patients of first group. The cardiac conductive pacing not carried in patients of second group. Before and after implantation of the pacemaker, all patients underwent ECG, noninvasive activation mapping using the Amycard software and hardware complex, the width of the QRS, the activation time of the left (LVAT) and right (RVAT) ventricles were determined initially and against the background of pacing. The parameter values are presented in the format: median and interquartile range (Me [25; 75]).

Results. The study protocol was performed in 30 patients: first group - 20 patients, second group - 10. The age of the patients was 73 [57; 81] and 71 [63; 75] years, respectively. The value of native QRS complexes in first group was 106 [100; 132] msec, in second group - 144 [109; 155] msec; LVAT 70 [60; 93] msec and 88 [75; 115] msec, respectively; RVAT 62 [50; 74] msec and 85 [67; 117] msec, respectively. There were no statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$) in age, values of native QRS, LVAT, RVAT. The implantable electrode model is identical in both groups. The value of the QRS complex during pacing in first group was 117 [109; 125] msec and 160 [145; 173] msec in second group; LVATp 76 [65; 89] msec and 129 [119; 148] msec, respectively; RVAT 67 [60; 80] msec and 108 [90; 128] msec, respectively. The study revealed statistically significant differences between the two groups of all evaluated parameters against the background of pacing: QRS ($p = 0.01$), LVAT ($p = < 0.01$), RVAT ($p < 0.01$). It should be noted that the initial values and values against the background of pacing of the QRS, LVAT, RVAT complex in patients of group No. 1 did not differ ($p > 0.05$); in patients of the second group, the values of the QRS, LVAT, RVAT complex initially and against the background of stimulation had significant differences ($p = 0.11$, $p < 0.01$ and $p = 0.038$ respectively).

Conclusion. Cardiac conductive system pacing is a promising method of cardiac pacing, which allows to achieve activation of the myocardium of the left and right ventricles, which does not differ significantly from activation with a sinus rhythm.

Key words: cardiac conductive system pacing; noninvasive activation mapping; pacing; computed tomography

Conflict of interest: none.

Funding: The collection of the material was funded by the MH RF governmental assignment №122041500020-5. The processing and analysis of the collected data were funded by the Russian Science Foundation grant №19-14-00134-P.

Received: 04.09.2023 **Revision received:** 28.10.2023 **Accepted:** 27.11.2023

Corresponding author: Mikhail S. Medved, E-mail: medved_michail@mail.ru

M.S.Medved - ORCID ID 0000-0002-2825-899X, S.V.Zubarev - ORCID ID 0000-0002-4670-5861, T.V.Chumarnaya - ORCID ID 0000-0002-7965-2364, A.E.Bazhutina - ORCID ID 0009-0006-7853-2332, O.E.Solovyova - ORCID ID 0000-0003-1702-2065, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663

For citation: Medved MS, Zubarev SV, Chumarnaya TV, Bazhutina AE, Solovyova OE, Lebedev DS. Noninvasive activation mapping during the cardiac conductive system pacing. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 47-52. https://doi.org/10.35336/VA-1251.

Following the implementation of transvenous electrodes for permanent pacing in the 1950s, the apex of the right ventricle (RV) served as the predominant target area for ventricular electrode implantation for an extended period. This choice was influenced by the characteristics of the electrodes, particularly the absence of an active fixation mechanism [1]. However, by the 1990s, it was substantiated that the stimulation of the apex region of the RV induces a negative inotropic effect, attributed to the phenomenon of dyssynchrony [2]. In the year 2000, it was demonstrated that continuous selective stimulation of the bundle branch (BB) could be feasibly performed in patients with atrial fibrillation and normal QRS complex width [3]. BB stimulation has shown advantages relative to RV stimulation [4].

Cardiac Conduction System (CCS) stimulation emerges as a promising method of cardiac stimulation due to its capability to replicate physiological stimulation in the most natural manner. Presently, for this form of stimulation, the electrode is typically implanted in the bundle branch (BB) region or in the proximal portions of the left bundle branch (LBB). It is noteworthy that in an intact CCS,the implantation of an electrode in the bundle branch (BB) region results in action potential propagation along both legs of the BB, representing a potential alternative to biventricular stimulation [4-10].

© Autors 2024 CC BY 4.0

The technique of non-invasive activation mapping is an electrocardiographic imaging method that relies on a dense matrix of electrodes positioned on the body surface around the chest. This is combined with the reconstruction of the patient's heart and body utilizing computed tomography (CT) data. This technique enables the assessment of ventricular activation characteristics under various conditions, encompassing native rhythm (including bundle branch block), as well as during stimulation [11-12]. Moreover, data acquired through non-invasive mapping demonstrates correlation with comparable data obtained through invasive mapping [12-13]. The noninvasive activation mapping method, coupled with cardiac ventricular reconstruction, facilitates the calculation of right ventricular activation time (RVAT) and left ventricular activation time (LVAT) [12-13]. This article scrutinizes the electrophysiological attributes of cardiac ventricular activation, drawing insights from our own experiences with the implantation of electrodes in the CCS.

The objective of this study was to delineate the characteristics of right and left ventricular myocardial activation during CCS pacing, compare with standard stimulation.

METHODS

This prospective, single-center, non-randomized study adhered to Good Clinical Practice standards and conformed to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria for study participants encompassed individuals meeting the following conditions: patients with indications for cardiac pacing who underwent an attempt to implant an electrode for permanent pacing in the LBB region; provision of signed informed consent; and attainment of 18 years of age. Patients were not included in the study based on the following criteria: repeated implantation of the electrode in the CCS; coronary lesions necessitating revascularization; active inflammatory and autoimmune diseases; contraindications for the use of X-ray contrast agents; presence of psychiatric disorders; and women during pregnancy, childbirth, and breastfeeding.

Patients were excluded from the study based on the following criteria: allergic reactions to the radiographic contrast agent, refusal by the patient to participate in the study, and patient death.

Two groups were formed within the study. Patients were classified into specific groups based on the viability of intraoperative CCS stimulation. In the first group of patients, stimulation with the CCS capture is conducted, while in the second group, stimulation is performed without CCS capture. The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

In adherence to the study protocol, all patients underwent preoperative assessments, including electrocardiography (ECG), noninvasive activation mapping using Amycard01C (EP Solutions SA, Switzerland), and cardiac CT an integral component of the noninvasive mapping technique. During ECG evaluation, the rhythm, QRS width, and the presence of pathology in the cardiac conduction system were assessed. During noninvasive mapping, three-dimensional models of the heart ventricles were constructed, with an evaluation of the activation time of right ventricular (RVAT) and left ventricular (LVAT) activation during their inherent rhythm and stimulation.

The implantation of the electrode into the LBB was carried out uniformly across all patients by a singular surgeon with expertise in performing this procedure. The target area for implantation is the LBB. Standard ventricular, atrial electrodes and pacemakers were implanted in all patients. The 3830 SelectSecure electrode (Medtronic, Ireland) was used for implantation in the CCS region using delivery systems (Medtronic C304, Medtronic Ireland; Medtronic C315HIS, Medtronic Ireland; Boston Scientific AcuityPro, Boston Scientific USA). Boston Scientific AcuityPro delivery system (Boston Scientific USA) was used with shape optimization. The technique of implanting a 3830 lumpless electrode into the LBB region is described in detail by Huang et al in the literature [8]. The criteria supporting the possibility of stimulation of CCS are described in detail in the literature [8, 16, 17]. It should be noted that there is no consensus on the system of differential

Table 1.

Clinical characteristics of patients

Parameter	Group 1 (n=20)	Group 2 (n=10)	p
Men, n (%)	10 (50%)	9 (90%)	> 0.05
Age, years	73 [57; 81]	71 [63; 75]	> 0.05
AF, n (%)	7 (35%)	2 (20%)	> 0.05
SND, n (%)	9 (45%)	3 (30%)	> 0.05
AVB ≥ 2 degrees, n (%)	10 (50%)	5 (50%)	> 0.05
LBBB and its branches, n (%)	6 (30%)	10 (100%)	< 0.001
Complete LBBB, n (%)	3 (15%)	3 (30%)	> 0.05
ABLBBB, n (%)	3 (15%)	7 (70 %)	< 0.05

Note: AF - atrial fibrillation; SND - sinus node dysfunction; AVB - atrioventricular blockade; LBBB and complete LBBB - left bundle branch blockade and complete blockade; LBBB - blockade of the left bundle branch, ABLBBB - blockade of the anterior branch of the LBBB.

Table 2.

Evaluated parameters

Parameter	Group 1	Group 2	p
QRS baseline, ms	106 [100; 132]	144 [109; 155]	> 0,05
LVAT baseline, ms	70 [60; 93]	88 [75; 115]	> 0,05
RVAT baseline, ms	62 [50; 74]	85 [67; 117]	> 0,05
QRS against ECS (QRSp), ms	117 [109; 125]	160 [145; 173]	0,01
LVATp on the background of ECS, ms	76 [65; 89]	129 [119; 148]	< 0,01
RVATp on the background of ECS, ms	67 [60; 80]	108 [90; 128]	< 0,01

Notes: LVAT and RVAT - left and right ventricular activation time; ECS - electrocardiostimulation.

criteria confirming the LBB stimulation [8, 15-17]. We followed ECG criteria to confirm the LBB stimulation. Upon reaching the LBB electrode during test stimulation, the W-shaped morphology of a wide QRS complex transforms into a narrow QRS complex, exhibiting the morphology of incomplete blockade of the right bundle branch on the surface ECG in lead V1. The LBB stimulation thresholds are low. In contrast to LBB stimulation, when BB stimulation is applied, the QRS complex morphology aligns entirely with that of the native complex, usually with higher stimulation thresholds compared to LBB stimulation [10].

In the postoperative period, all patients underwent repeated noninvasive activation mapping, CT, and ECG. ECG was performed both on own rhythm and on the background of cardiac stimulation. The morphology and width of the native (baseline) and stimulated QRS complex were evaluated. As per noninvasive mapping data, three-dimensional models of the heart ventricles were generated, and the activation time of the right ventricle (RVATp) and left ventricle (LVATp) during stimulation was assessed.

Statistical analysis

Statistical analysis of the indicators was performed using STATISTICA 10 software. The Shapiro-Wilk test was employed to assess the conformity of the distribution of quantitative indicators within the sample to a normal distribution, considering the constraints associated with small sample sizes. Parameters of samples exhibiting a normal distribution are expressed as mean and standard deviation in M±SD format, while parameters not conforming to a normal distribution are presented as median and interquartile range in Me [Q1;Q3] format. Considering the distribution type and the limited sample size, the Mann-Whitney Test and Student's t-test were employed to evaluate the statistical significance of differences between quantitative parameters in the sample. For qualitative (binary values) indicators, Pearson's χ^2 (Pearson's chi-squared test) was utilized, and the Wilcoxon Signed Ranks Test was applied to discern differences between dependent samples. Differences between indices were considered statistically significant at p value < 0.05.

RESULTS

The estimated parameters are presented in Table 2. According to the Shapiro-Wilk criterion, all evaluated quantitative indicators of the obtained samples do not conform to normal distribution. Based on the findings from preoperative electrocardiogram (ECG) evaluations, it was observed that 30% of patients in Group 1 and 100% of patients in Group 2 exhibited blockage of the LBBB or its branches. There were no statistically significant differences in the baseline values of native QRS complex width, LVAT and RVAT between the two groups.

Among patients of Group 1, 16 patients are carried out with non-selective stimulation of LBB, 2 - patients selective stimulation of LBB, 1 - selective stimulation of BB, 1 - non-selective stimulation of BB. No statistically significant differences were observed in the values of QRSp, LVATp, and RVATp among patients in Group 1 with different types of stimulation.

The values of QRSp width ($p = 0.01$), LVATp ($p < 0.01$), and RVATp ($p < 0.01$) complexes during pacingexhibit statistically significant differences between the two groups (Fig. 1). This substantiates the distinction in ventricular activation between standard stimulation and stimulation of the cardiac conduction system. Moreover, the values of native and stimulated QRS and QRSp complexes ($p = 0.011$), LVAT and LVATp ($p < 0.01$), RVAT and RVATp ($p < 0.038$) demonstrated statistically significant differences in the second group. In contrast, the PSS stimulation group showed no statistically significant differences ($p > 0.05$) from baseline for similar parameters.

According to postoperative CT in Group 1, all patients had the electrode in septal position in the projection of the CCS. In Group 2, the electrode was positioned septally in 7 patients (70%), in the region of the apex of the RV in 2 patients (20%), and in the region of the anterior wall of the RV in 1 patient (10%). At the preoperative stage, 30% of patients in Group 1 and all patients in Group 2 exhibited blockage of the LBB or its branches (Table 1).

Hence, under CCS stimulation, an activation pattern was attained where the values of QRSp, LVATp, and RVATp exhibited no statistically significant differences compared to similar parameters at the initial native sinus rhythm. However, during myocardial stimulation, the values of QRSp, LVATp, and RVATp were statistically significantly different from those during sinus rhythm.

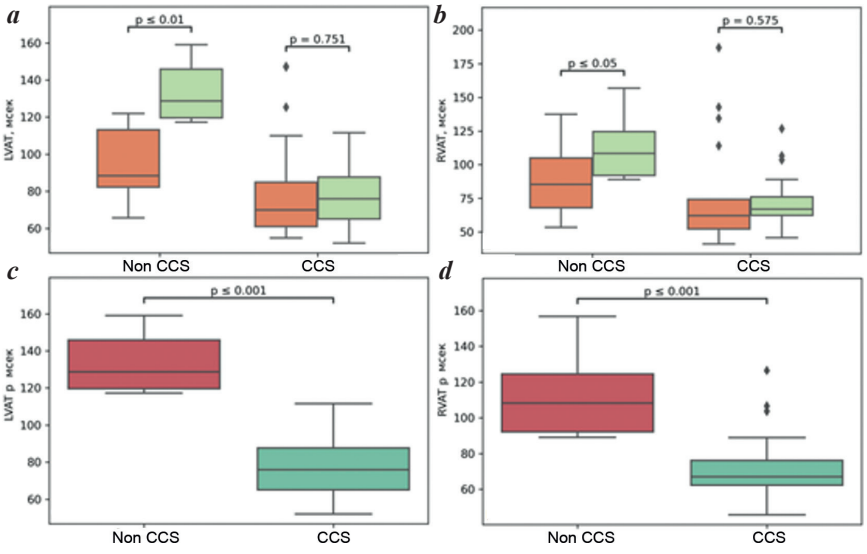

Fig. 1. Ventricular activation parameters: activation time of the left (LAVT - a) and right (RAVT - b) ventricle baseline (orange) and against stimulation (salad); activation time of the left (LAVTp - c) and right (RFVTp - d) ventricle against myocardial stimulation (non-CCS - red) and cardiac conduction system (CCS - green).

DISCUSSION

A meta-analysis by M.V.Mariani et al [14] was published in 2023. The total number of patients included in the analysis was 4,386, with 1,324 undergoing standard

right ventricular stimulation, 1,032 undergoing biventricular stimulation, and 2,037 undergoing CCS stimulation (1,069 with BB stimulation and 968 with LBB stimulation). The width of the stimulated complex during the BB and LBB stimulation was notably smaller compared to standard right ventricular and biventricular stimulation ($p < 0.05$). The BB stimulation was associated with a significant increase in stimulation threshold in the remote period compared to LBB stimulation ($p < 0.05$). Electrode-related complications occurred more frequently in the groups of biventricular stimulation and BB stimulation ($p < 0.05$); in the group of patients with LBB stimulation, the results were opposite ($p = 0.4$). Thus, the most promising method of pacing, both in terms of physiologic myocardial activation and long-term results, is the LBB stimulation [14].

Evaluation of our own experience with implantation of the electrode in the LBB region confirms that this type of cardiac stimulation is a more physiologic method compared with stimulation from the interventricular septum or the apex of the RV. This is confirmed by the absence of statistically significant differences in the width of the QRS complex, left and right ventricular activation time both baseline (native rhythm) and against the background of pacing. Standard stimulation without CCS capture revealed statistically significant differences of intrinsic complexes from stimulated ones both in the width of the QRS complex and in the activation time of the left and right ventricles (Fig. 1). In addition, the three-dimensional model of left ventricular activation on its own rhythm was virtually indistinguishable from that during both selective and nonselective CCS stimulation (Fig. 2).

It should be noted that in the group with absence of CCS capture during stimulation, 100% of patients initially had complete blockade of LBB or blockade of its branches. As per the literature, the absence of CCS capture, in its pathology, may arise from both LBB pathology (distal blockade) and challenges associated with mapping of the LBB [8]. Furthermore, consensus among many authors suggests that the success of electrode implantation in the CCS is contingent on the surgeon's experience, particularly crucial in instances of CCS pathology such as blockade of the LBB and its branches. According to different authors, the so-called «learning curve» during electrode implantation in CCS ranges from 40 to 100 operations [8, 10].

Undoubtedly, the methodology of the CCS stimulation has certain peculiarities:

- complexity of implantation with a rather long learning curve; need to utilize a delivery system;
- longer operation duration and radiation exposure compared to standard stimulation;
- possibility of complications such as perforation of the interventricular septum, perforation of the RV wall;
- increase in stimulation thresholds in the remote period (BB);
- lack of an adapted intraoperative imaging system; possibility of damage to the CCS [8-10].

Nevertheless, notwithstanding its technical complexity, this method of stimulation enables the attainment of ventricular myocardial activation closely resembling the activation observed during native sinus rhythm.

CONCLUSION

Hence, by employing the method of noninvasive activation mapping with cardiac ventricular reconstruction, it becomes feasible to calculate RVAT and LVAT while analyzing the electrophysiological features of cardiac ventricular activation during the implantation of electrodes in the CCS. The CCS stimulation emerges as a promising method to achieve ac-

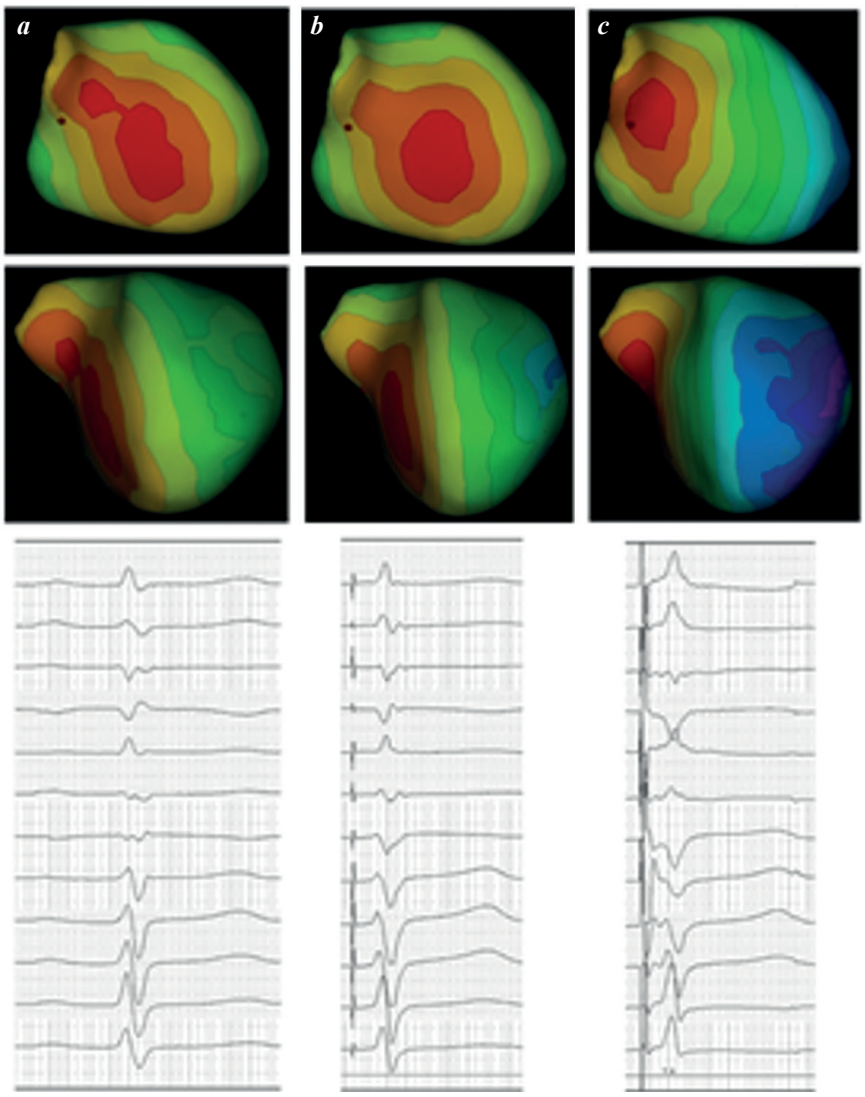

Fig. 2. Three-dimensional models of left ventricular activation and ECG at baseline sinus rhythm (a); at selective stimulation of the cardiac conduction system (b); at nonselective stimulation of the cardiac conduction system (c).

tivation of the left and right ventricular myocardium, exhibiting no significant differences compared to that of the native rhythm with normal QRS width. A further clinical study of the method of direct stimulation of the CCS is imperative for its widespread integration into routine medical practice.

REFERENCES

1. Furman S, Schwedel JB. An Intracardiac Pacemaker for Stokes-Adams Seizures. *New England Journal of Medicine.* 1959;261(19): 943-948. https://doi.org/10.1056/NEJM195911052611904.
2. Sutton R. Ventricular pacing: what docs it do? *Eur JCPE*. 1993; 3: 194-196.
3. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation*. 2000;101(8): 869-877. https://doi.org/10.1161/01.cir.101.8.869.
4. Cai B, Huang X, Li L, et al. Evaluation of cardiac synchrony in left bundle branch pacing: Insights from echocardiographic research. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(2): 560-569. https://doi.org/10.1111/jce.14342.
5. Chen K, Li Y, Dai Y, et al. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy. *Europace*. 2019;21(4): 673-680. https://doi.org/10.1093/europace/euy252.
6. Hou X, Qian Z, Wang Y, et al. Feasibility and cardiac synchrony of permanent left bundle branch pacing through the interventricular septum. *Europace*. 2019;21(11): 1694-1702. https://doi.org/10.1093/europace/euz188.
7. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, et al. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(9): 2462-2473. https://doi.org/10.1111/jce.14681.
8. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2019;16(12): 1791-1796. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.016.
9. Keene D, Arnold AD, Jastrzębski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(10): 1984-1993. https://doi.org/10.1111/jce.14064.
10. Zhuo W, Zhong X, Liu H, et al. Pacing Characteristics of His Bundle Pacing vs. Left Bundle Branch Pacing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9: 849143. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.849143.
11. Jia P, Ramanathan C, Ghanem RN, et al. Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure: Observation of variable electrophysiologic responses. *Heart rhythm.* 2006;3(3): 296-310. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.11.025.
12. Duchateau J, Sacher F, Pambrun T, et al. Performance and limitations of noninvasive cardiac activation mapping. *Heart Rhythm*. 2019;16(3): 435-442. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.010.
13. Zubarev SV, Chmelevsky MP, Budanova MA, et al. Non-invasive electrophysiological mapping of the patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the role of left ventricular lead position. *Translational Medicine*. 2016;3(3): 7-16. (In Russ.).
14. Mariani MV, Piro A, Forleo GB, et al. Clinical, procedural and lead outcomes associated with different pacing techniques: a network meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2023;377: 52-59. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.081.
15. De Pooter J, Wauters A, Van Heuverswyn F, et al. A Guide to Left Bundle Branch Area Pacing Using Stylet-Driven Pacing Leads. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9: 844152. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.844152.
16. Wu S, Chen X, Wang S, et al. Evaluation of the Criteria to Distinguish Left Bundle Branch Pacing From Left Ventricular Septal Pacing. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2021;7(9): 1166-1177. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.018.
17. Jastrzębski M, Kiełbasa G, Curila K, et al. Physiology-based electrocardiographic criteria for left bundle branch capture. *Heart Rhythm*. 2021;18(6): 935-943. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.02.021.

https://doi.org/10.35336/VA-1269

IMPACT OF GENOTYPE ON CLINICAL COURSE IN BIVENTRICULAR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

S.Komissarova[1], N.Rineiska[1], A.Efimova[1], N.Chakova[2], T.Dolmatovich[2], S.Niyazova[2]

[1]State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»», Belarus, Minsk, 110th Rose Luxemburg str.; [2] State Institution «Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences», Belarus, Minsk, 27th Akademicheskaya str.

Aim. To analyze the correlation between genotype and phenotype in patients with biventricular arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC).

Methods. The clinical phenotype of 9 unrelated probands (89 % men, median age 35 [34; 37]) with biventricular ARVC were observed. The clinical and instrumental examination included a 12-lead ECG, 24-hour Holter ECG monitoring, transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. Biventricular variant of ARVC was diagnosed according to the 2020 Padua criteria for both right and left ventricles involvement. High-throughput sequencing was utilized to search for mutations in genes linked to the onset of cardiomyopathies and other inherited rhythm disorders. Statistical analysis procedures were performed using the STATISTICA-12 program.

Results. In all patients with biventricular ARVC, according to late gadolinium enchansment magnetic resonance imaging, left ventricular involvement of varying degrees was detected, characterized by fibrous or fibrofatty infiltration of the myocardium, as well as regional or global systolic dysfunction. Genotyping in 9 patients with biventricular ARVC revealed 10 variants of the nucleotide sequence of III-V classes of pathogenicity according to the criteria of ACMG (2015) in 4 genes associated with ARVC (*PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2*). Of these, 7 variants belonged to classes IV and V (*PKP2* - 4 mutations, *DSP* - 2 mutations, *DSG2* - 1 mutation); 3 nucleotide substitutions were variants with uncertain significance (VUS, class III) - 2 in *DSC2* gene and 1 in *DSP* gene. A combination of nucleotide variants in two genes (*DSP* and *DSC2*) was detected in 1 patient. The findings highlight that mutations in *DSP* gene were associated with more severe systolic dysfunction and left ventricle dilation compared to carriers of mutations in *PKP2* gene. In patients with variants of class III pathogenicity in *DSC2* gene the most adverse clinical course of the disease was observed with the early onset of the first sustained ventricular tachycardia and the development of severe dysfunction and dilation of both ventricles requiring heart transplantation in comparison with carriers of mutations in other genes.

Conclusion. The results obtained in a cohort of patients with biventricular ARVC demonstrate a specific correlation between genotype and clinical course and disease severity as well.

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; biventricular variant; CMR imaging; mutations in *PKP2*; mutations in *DSP*; mutations in *DSC2*; mutations in *DSG2*

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 17.10.2023 **Revision received:** 14.11.2023 **Accepted:** 27.11.2023
Corresponding author: Nadiia M. Rineiska, E-mail: nadya.rin@gmail.com

S.Komissarova - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, N.Rineiska - ORCID ID 0000-0002-1986-1367, A.Efimova - ORCID ID 0000-0003-2424-6104, N.Chakova - ORCID ID 0000-0003-4721-9109, T.Dolmatovich - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, S.Niyazova - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

For citation: Komissarova S, Rineiska N, Efimova A, Chakova N, Dolmatovich T, Niyazova S. Impact of genotype on clinical course in biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 53-62. https://doi.org/10.35336/VA-1269.

The prevailing guidelines established by the European Society of Cardiology (ESC) in 2023 for the management of patients afflicted with cardiomyopathies have effectuated a noteworthy revision in the classification of a subset of conditions previously subsumed under the overarching nomenclature of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACMP). This categorization is defined by inherent structural and functional aberrations within the myocardium, concomitant with the manifestation of ventricular arrhythmias [1]. Originally, in clinical practice, the term used was «arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy" (ARVC), and the criteria for confirmation were based on modifications outlined by the International Task Force (ITF) led by F. Marcus and others in 2010 [2]. Over the preceding decade, the nosological framework pertaining to this condition has undergone significant expansion, notably incorporating biventricular and left-dominant variants. This evolving comprehension has precipitated a terminological refinement, transitioning from the erstwhile «arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy» to the more encompassing designation of «arrhythmogenic cardiomyopathy» [3]. Revised criteria, grounded in the morphofunctional

© Autors 2024 CC BY 4.0

and structural attributes derived from magnetic resonance imaging (MRI) data for the left (LV) and right ventricles (RV) of the heart, have been formulated for the diagnostic assessment of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACMP). This initiative was undertaken collaboratively by an interdisciplinary cadre of international researchers and clinical cardiologists affiliated with the Faculty of Medicine at the University of Padua [4].

Nevertheless, in the most recent European Society of Cardiology (ESC) guidelines from 2023, there is a strong endorsement from experts advocating for adherence to the terminology «arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy». According to this guideline, the term ARVC can be used to describe a variant in which cavity dilatation and/or local contractility abnormalities are predominantly confined to the RV, with or without LV involvement, and modified International Task Force 2010 (ITF 2010) criteria can be applied [2].

Over the past two decades, pathogenic mutations have been identified in the genes for desmosomal proteins associated with ARVC: plakoglobin (*JUP*) [5], plakophilin-2 (*PKP2*) [6], desmoplakin (*DSP*) [7], desmoglein-2 (*DSG2*) [8], and desmocollin-2 (*DSC2*) [9]. Earlier investigations have posited that genotype could exert an impact on the susceptibility to both life-threatening tachyarrhythmias and the onset of heart failure [10]. However, given

Table 1.

Genotyping results in patients with biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy

No.	PC	Gene	Exon	Nucleotide substitution / Rs	Amino acid substitution	MAF mutation class (gnomAD)
1	793c	*PKP2*	11	c.2014-1G>C rs193922674	-	V 0.00003184
2	707c	*PKP2*	4	c.1057_1058del	p.Leu353GlyfsTer33	V* 0.00
3	18m	*PKP2*	9	c.1912C>T / rs397517012	p.Gln638Ter	V 0.000007074
4	17m	*PKP2*	5	c.1237C>T / rs372827156	p.Arg413Ter	V 0.00001415
5	778c	*DSP*	23	c.5212C>T/ rs794728124	p.Arg1738Ter	V 0.00003187
6	6m	*DSP*	23	c.3494delA	p.Lys1165Argfs*10	IV-V 0.00
7	4m	*DSP*	3	c.364 G>T	p.Asp122Tyr	III* 0.00
		DSC2	4	c.394 C>T rs727504578	p.Arg132Cys homozygote	III-IV 0.00003539
8	801c	*DSC2*	5	c.488C>A rs758759298	p.Thr163Lys	III 0.00
9	798c	*DSG2*	3	c.137G>A rs121913008	p.Arg46Gln	IV-V 0.000003560

Notes: hereinafter PC - patient code; *, new - previously undescribed mutations; MAF (gnomAD)- minor allele frequency in the gnomAD database.

Table 2.

Comparative characterization of patients with different genetic variants of biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy

	Patients with mutations in the PKP2 gene (n=4)	Patients with mutations in other genes (n=5)	P
Age of disease manifestation, years	27 [23; 31]	33 [32; 36]	0.063
Male sex, n (%)	4 (100)	3 (60)	0.193
Familial form, n (%)	2 (50)	3 (60)	0.797
Cardiac arrest (VT/VF)	2 (50)	2 (40)	0.798
Syncope, n (%)	4 (100)	4 (80)	0.407
Spontaneous sustained VT, n (%)	4 (100)	4 (80)	0.407
T inversion in V1-V6, n (%)	4 (100)	5 (100)	-
Low-voltage ECG, n (%)	0	2 (40)	0.193
Presence of LGE, n (%)	4 (100)	4 (80)	0.407
LV dilatation, n (%)	0	4 (80)	0.017
RV dilatation, n (%)	0	1(20)	0.407
LV dysfunction (LVEF <50%), n (%)	0	4 (80)	0.017
RV dysfunction (RVEF <45%), n (%)	3 (75)	5 (100)	0.292
Implantable cardioverter-defibrillator, n (%)	3 (75)	5 (100)	0.292
Orthotopic heart transplantation, n (%)	0	1 (20)	0.407
Fatal outcome, n (%)	0	1 (20)	0.407

Notes: hereinafter, VT/VF - ventricular tachycardia/ventricular fibrillation; LV and RV - left and right ventricles; EF - ejection fraction.

Таблица 3.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатией

PC	Sex/YB	ASM, years	FF	SS	VT	VES for 24 hours, n	Tc V1-3	Cardiac MRI							Endocardial EPS	Events and outcomes
								LVEF, %	LV iEDV, ml/m2	LGE LV	LV fibrosis, %	RV iEDV, ml/m2	LGE RV	RVEF, %		
793c	m/1996	26	-	+	+	4000	+	64	88	+	4.4	86	+	50	Induced by the PVT	ICD, ES, RFA VES/VT
707c	m/ 1987	31	-	+	+	613	+	63	62	+	4.9	64	-	44	Induced by the MVT	RFA VES/VT
18m	m/1977	32	+	+	+	2500-4000	+	57	69	+	3.6	107	+	42	-	ICD
17m	m/1988	22	+	+	+	2280	+	53	73	+	12.7	109	+	40	-	ICD
778c	f/1977	40	+	+	+	14905	+	48	107	+	12	83	+	37	-	ICD
6m	m/1998	23	-	+	+	17526	+	49	109	+	36.5	95	+	41	Induced by the MVT	ICD, RFA VES/VT
4m	m/1988	32	+	-	-	3576	+#	26	110	+	23.2	227	+	10	-	ICD, WL OHT, LO
801c	f/1989	33	+	+	+	1953	+#	21	104	-	-	95	-	44	-	ICD, OHT
798c	m/1986	36	-	+	+	1079	+	56	85	+	8.1	87	-	40	Induced by the PVT	ICD

Notes: MRI - magnetic resonance imaging; YB - year of birth; ASM - age of symptom manifestation; FF - family form; SS - syncopal states; VES - ventricular extrasystole; Tc - electrocardiogram T-chart changes; EPS - electrophysiologic study; iEDV - end-diastolic volume index; LGE - late gadolinium enhancement; PVT and MVT - polymorphic and monomorphic VT; ICD - implantable cardioverter-defibrillator; ES - electrical storm; RFA - radiofrequency ablation; WL - waiting list; OTS - orthotopic heart transplantation; LO - lethal outcome; #, low-voltage.

the evolving conceptualization of the disease, which underscores its phenotypic diversity, there arises a necessity for elucidating genotype-phenotype relationships for a more comprehensive understanding.

Aim. To study the influence of genotype on the phenotype of patients with biventricular variant of ARVC.

METHODS

A cohort of nine unrelated probands, predominantly male (89%), with a median age of 35 (interquartile range: 34 to 37), underwent thorough clinical and instrumental assessments. The evaluations encompassed a 12-lead electrocardiogram (ECG), daily ECG monitoring, transthoracic echocardiography, and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) incorporating delayed contrast enhancement.

The diagnosis of ARVC was established according to modified criteria developed by the ITF 2010 multidisciplinary working group [2]. The criteria defining a «definite» diagnosis of ARVC necessitated the fulfillment of either two major criteria, one major and two minor criteria, or four minor criteria drawn from six distinct categories. These categories encompassed ventricular morphofunctional abnormalities, myocardial structural abnormalities, depolarization abnormalities, repolarization abnormalities, ventricular arrhythmias, and family history/genetics. «Biventricular» variant of ARVC was diagnosed when ≥1 morphofunctional and/or structural abnormality of both the RV and LV was detected at the same time according to the 2020 Padua criteria[4].

Cardiac MRI was performed on a 1.5 T tomograph (Siemens Healthineers, Magnetom Aera, Germany) using ECG synchronization. All studies were performed according to the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) 2020 recommended protocol for ARVC [11]. Additionally, native and postcontrast T1-mapping sequences of myocardium were used for tissue characterization purposes.

LV systolic dysfunction was defined as LV ejection fraction (EF) <50%, and severe dysfunction was defined as LV EF <35%. LV dilatation was defined when end-systolic volume on MRI >214 mL or LV diastolic diameter >58 mm in men and end-diastolic volume >176 mL or diastolic diameter >52 mm in women [12]. Severe RV systolic dysfunction was defined as RV EF <45%

Evaluation of myocardial fibrosis involved the utilization of delayed contrast enhancement through two-dimensional segmented inversion-recovery sequences administered 10 minutes subsequent to the intravenous injection of a contrast agent (gadobutrol, 0.15 mmol/kg body weight). This assessment was conducted across multiple projections, including 4-chamber, 2-chamber, 3-chamber, short-axis, 3-chamber left ventricular (LV), and LV outflow tract projections.

A left ventricular lesion was characterized by the manifestation of one or more of the subsequent features: (1) diminished global and/or compromised local myocardial contractility, and (2) subepicardial or intramural contrast enhancement within one or more LV segments situated in the region of the interventricular septum and/or LV free wall, excluding the junctures connecting the interventricular septum and ventricles.

The evaluation of fatty infiltration encompassed the analysis of T1-weighted images obtained through Turbo Spin Echo sequence, cine images, post-contrast delayed enhancement series, and native T1 mapping of the myocardium.

The exploration for mutations within the coding sequences of genes linked to the progression of cardiovascular pathology was executed through high-throughput sequencing utilizing the MiSeq and NextSeq genetic analyzers manufactured by Illumina, USA. Sample preparation was performed using the TruSight Cardio Sequencing Kit gene panel (Illumina, USA). The pathogenicity of new and previously described genetic variants was interpreted according to the 2015 recommendations of the American Society of Medical Genetics. [13]. Genotyping and anonymous publication of results were performed with the written consent of the patient.

The conducted study was approved by the local ethical committee (Minutes No. 9 of the Independent Ethical Committee meeting dated 05.07.2022). All patients signed a written informed voluntary consent to participate in the study.

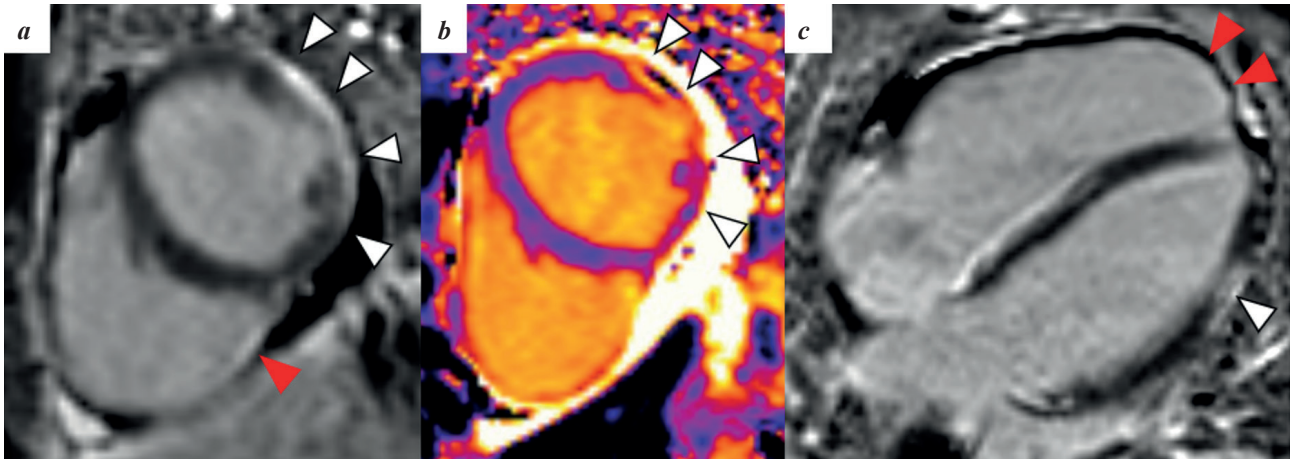

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the heart of a 793c patient. with images of the heart in the delayed contrast enhancement sequence: end-diastolic phase, in short-axis projection (a), native T1-mapping (b), and four-chamber projection (c); areas of subepicardial and transmural fibrofatty replacement of the myocardium of the lateral wall of the left ventricle (white arrow heads), areas of fibrosis of the myocardium of the inferior wall and apex of the right ventricle (red arrow heads).

Statistical analysis

Statistical analysis procedures were performed using the STATISTICA-12 program. The normality of distribution of quantitative signs in separate comparison groups was checked using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk criteria. Nonparametric quantitative measures are represented by median and quartiles as Me [LQ; UQ]. Qualitative indicators are described by absolute values and percentages (n, %). The two groups were compared using Student's t-criterion, Mann-Whitney criterion, and median criterion. The level of statistical significance in the study was taken as $p < 0.05$.

RESULTS

Genotyping of 9 patients with biventricular ARVC (Table 1) revealed 10 nucleotide sequence variants of pathogenicity classes III-V according to ACMG (2015) criteria in 4 genes associated with ARVC (*PKP2*, *DSP*, *DSC2, DSG2*). Of these, 7 variants belonged to classes IV and V (*PKP2* - 4 mutations, *DSP* - 2 mutations, *DSG2* - 1 mutation); 3 nucleotide substitutions were variants of uncertain significance (class III) - 2 in the *DSC2* gene and 1 in the *DSP gene.* One patient had a combination of nucleotide variants in two genes: *DSP* and *DSC2*. The probands were divided into two groups depending on the genotyping results: 1) patients with mutations in the *PKP2* gene; 2) patients with mutations in other desmosomal genes. The comparative characteristics of these groups are presented in Table 2.

All patients with mutations in *PKP2* gene and 80% of the second group (the exception was patient 4m, Table 3) had syncope and sustained hemodynamically significant VTs. Five patients (group 1: 17m, 18m; group 2: 778c, 4m, 801c) were found to have a familial form of the disease, with two patients (codes 17m, 18m) having sudden cardiac death (SCD) in first-degree relatives.

The median age at disease manifestation in patients with mutations in the *PKP2* gene was 27 [23; 31] years, whereas in patients with mutations in other desmosome genes it was 33 [32; 36] years (p=0.063). Male patients were predominant in both groups.

The disease manifested cardiac arrest with ECG-proven ventricular fibrillation and successful resuscitation followed by implantation of a cardioverter-defibrillator (ICD) for secondary prevention of SCD in two patients (codes 17m and 18m) with nonsense mutations c.1237C>T (p.Arg413*, rs372827156) and c.1912C>T (p.Gln638*, rs397517012) in the *PKP2* gene resulting in premature arrest of plakophilin-2 protein synthesis.

ECG abnormalities (inversion of the T plaque in precordial leads V1-V6) were recorded in all patients regardless of genotype, low-voltage ECGs in standard leads - in 2 carriers of VUS c.394C>T (p.Arg132Cys, rs727504578) and c.488C>A (p.Thr163Lys, rs758759298) in the *DSC2* gene (codes 4m and 801c). Of note, the missense substitution of p.Arg132Cys was observed in the homozygous state. Given the exceedingly low prevalence of this variant (minor allele frequency of 0.00004) and its absence in homozygous form in extensive population studies, coupled with the identification of other rare homozygous substitutions in this patient, there is a reasonable inference that the individual may have originated from a closely related marriage. In addition to the variant in the *DSC2* gene, the patient had a novel missense variant c.364G>T (p.Asp122Tyr, rs756013600) in a heterozygous state in the *DSP* gene.

LV dilatation (LV end-diastolic volume index (iEDV) >107 ml/m^2) and its dysfunction (LVEF <50%) were de-

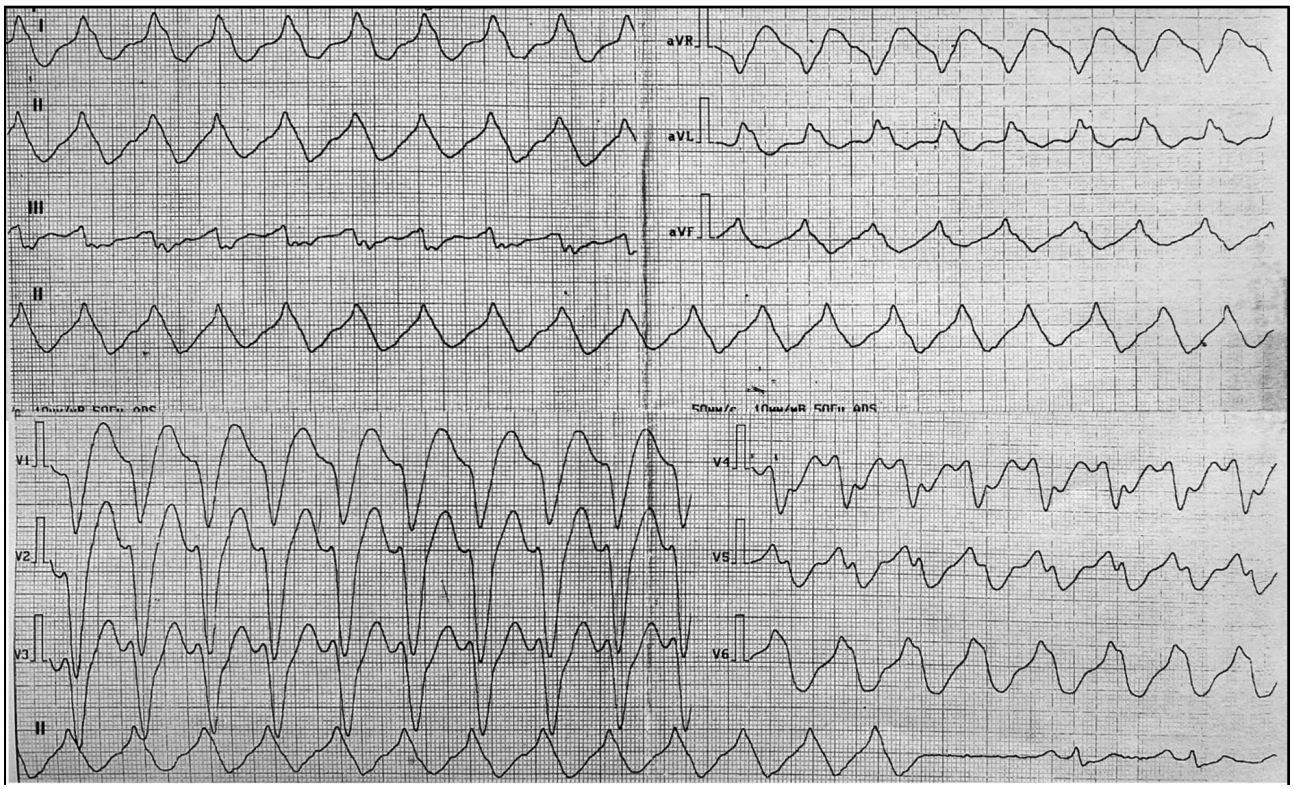

Fig. 2. ECG-12 of patient 793c: sustained ventricular tachycardia with HR 200 beats/min, with morphology of complete blockade of the left bundle branch of Hiss with restoration of sinus rhythm.

tected only in group 2 patients: in all carriers of mutations in *DSP* and DSC2 genes. At the same time, the patient with homozygous mutation in *DSC2* gene also had dilatation of RV (iEDV of RV >123 ml/m^2). RV dysfunction (RV EF <45%) was recorded in 89% of patients regardless of genotype: 3 (75%) individuals with mutations in the *PKP*2 gene and all patients in group 2. The presence of myocardial fibrosis was detected in all patients with nucleotide sequence variants in the *PKP2* and *DSP* genes.

ICDs were implanted in 3 (75%) patients with mutations in the *PKP2* gene and 4 (80%) patients with variants in other genes, i.e., the need for ICDs was also independent of the localization of the mutation in the genes.

When comparing the clinical manifestations of the disease among patients with mutations in the *PKP2* gene (Table 3), the most severe form was observed in patients 17m and 18m with nonsense mutations p.Arg413* and p.Gln638* in the *PKP2* gene. Along with the manifestation of the disease by cardiac arrest with successful resuscitation followed by ICD implantation, both patients had a family history of close relatives' SCD. According to cardiac MRI, no LV dilatation (LV iEDV 73 ml/m^2) and no abnormalities of global (LV EF 53%) LV contractility were detected. Regional hypokinesis of the mid lateral segments of LV myocardium was observed. The RV is not dilated (iEDV of the RV 109 ml/m^2). However, a decrease in global contractility of RV (EF 42% and 40%, respectively) and impaired local contractility of RV myocardium in the form of regional dyskinesis of peritricuspidal zone and small aneurysmal bulges of RV free wall and outflow tract were discovered.

Two patients (codes 707c and 793c) who also had pathogenic variants in the *PKP2* gene (deletion resulting in a stop codon, c.1057_1058del (p.Leu353Glyfs*33) and a splicing site mutation, c.2014-1G>C, rs193922674) had a relatively less severe disease course. Cardiac MRI in both patients showed normal LV and RV function, but areas of subepicardial accumulation of contrast agent in basal and middle segments of LV and in lateral and middle segments of RV were detected (Fig. 1). In patient 707c with p.Leu353Glyfs*33 deletion, the disease was manifested by frequent VES from the output tract of the RV and a single syncope. Endocardial electrophysiologic study (EPS) induced monomorphic ventricular tachycardia (VT) and performed radiofrequency ablation (RFA) of VT. The second patient (code 793c), with a splice site mutation - c.2014-1G>C, rs193922674), had disease debut at age 26 years. The main clinical manifestations were persistent paroxysms of monomolar VT (Fig. 2) with syncopal states requiring hospitalization. For the purpose of primary prevention of SCD, the patient was implanted with an ICD, against the background of repeated motivated triggering of which an electrical storm occurred. The decision was made to perform EPS with RFA of the VT in order to eliminate the symptoms and alleviate the patient's condition.

In 2 patients (codes 6m and 778c) with pathogenic mutations leading to premature arrest of protein synthesis, LV lesions were dominant in the *DSP* gene compared with carriers of variants in other genes. Thus, in a patient (code 6m) with a new deletion of c.3494delA (p.Lys1165Argfs*10) in the *DSP* gene, cardiac MRI revealed LV dilatation (iEDV LV 109 ml/m^2), LV systolic dysfunction (LV EF 49%), whereas RV dilatation (iEDV RV95 ml) and marked RV systolic dysfunction (RV EF 41%) were absent. Extensive subepicardial accumulation of contrast agent in lateral and middle segments of LV and transmural accumulation in basal and middle segments of RV was revealed. In a 40-year-old patient (code 778c) with a nonsense mutation c.5212C>T (p.Arg1738*, rs794728124) in the *DSP* gene, no significant LV and RV dilatation was found, but RV dysfunction (RV EF 37%) and subepicardial accumulation of contrast agent along the posterior wall of the RV were determined. In the absence of pronounced LV systolic dysfunction, subepicardial accumulation of contrast agent along the inferior LV wall and transmural accumulation in the basal segment of the anterolateral LV wall were ob-

Fig. 3. Low-amplitude ECG-12 of patient 4m: inversion of the T-chart in leads V1-V6.

served. The presence of intramyocardial fatty infiltration adjacent to myocardial fibrosis was detected in the same segments. In both patients, the disease manifested with arrhythmic events: in patient 778c with the nonsense mutation, cardiac arrest due to the development of VT/VF with successful resuscitation and subsequent ICD implantation for secondary prevention of SCD; in patient 6m with the deletion, development of sustained VT paroxysms with syncope requiring ICD implantation for primary prevention of SCD. On the background of multiple motivated ICD triggers, 6m had an electrical storm and underwent EPS with RFA of the VT to relieve symptoms.

The 2 patients (codes 4m and 801c) with VUS variants in the *DSC2* gene and T inversion in precordial leads V1-V6 (Fig. 3) had the most severe course of the disease compared with other patients diagnosed with ARVC, characterized by the development of life-threatening arrhythmias requiring ICD implantation and subsequent progression of heart failure requiring orthotopic heart transplantation (OHT). For example, patient 801c with a p.Thr163Lys substitution in the *DSC2* gene was resuscitated after cardiac arrest caused by an episode of sustained VT/VF followed by ICD implantation at the age of 33 years. Cardiac MRI revealed marked LV systolic dysfunction (LVEF 21%), LV dilatation (iEDV RV 104 ml/m^2) and minor systolic dysfunction of the RV (RVEF 44%). Extensive subepicardial accumulation of contrast agent along the inferior LV wall and in the basal segment of the anterolateral LV wall was revealed (Fig. 4). Due to progression of CHF requiring continuous inotropic support, the patient underwent OHT at the age of 34 years. In a 32-year-old patient 4m with a homozygous variant in the *DSC2* gene and an additional substitution in the *DSP* gene at the time of hospitalization, the clinical picture was represented by symptoms of HF of functional class III according to NYHA. From the history, he was known to have had an ICD implanted at the age of 27 years for primary prevention of SCD. According to cardiac MRI data, marked dilatation of LV and RV (LV EDV 217 ml, RV EDV 448 ml) and systolic dysfunction of both ventricles (LV EF 26%, RV EF 10%); transmural accumulation of contrast agent in LV and RV was determined. Due to frequent hospitalizations due to progression of HF requiring inotropic support, the decision was made to perform OHT. The patient was placed on the waiting list, however, 1 month later, death occurred.

In a 36-year-old patient 798 with a pathogenic c.137G>A mutation (p.Arg46Gln, rs121913008) in the *DSG2* gene, the disease manifested with frequent VES and repeated episodes of unstable VT. The ECG showed inversion of the T in leads V1-V3. Cardiac MRI revealed systolic dysfunction of the RV (RV EF 40%), no ventricular dilatation of the heart was noted. It was decided to perform an EPS, during which polymorphic VT was induced. The patient was implanted with an ICD for secondary prevention of SCD.

DISCUSSION

This study undertook a comprehensive characterization of the clinical trajectory, the emergence of adverse events, and ultimate outcomes. Additionally, it conducted an analysis of phenotypic manifestations contingent upon the genotype in patients presenting with biventricular ARVC. These patients have been shown to be at high risk for cardiac arrest, sustained VT, and the development of heart failure. In our observation, patients with *DSP* and *DSC2* genotype had a more severe clinical course of the disease with unfavorable outcome than patients with *PKP2* genotype, which is consistent with observations in other cohort studies [9, 14].

We show that carriers of pathogenic nonsense mutations p.Arg413*, p.Gln638* and deletion of p.Leu353Glyfs*33 leading to premature stop codon in the *PKP2* gene were associated with earlier development of life-threatening ventricular arrhythmias with the need for ICD implantation. Carriers of p.Lys1165Argfs*10 and p.Arg1738* deletions in the *DSP* gene, leading to premature arrest of protein syn-

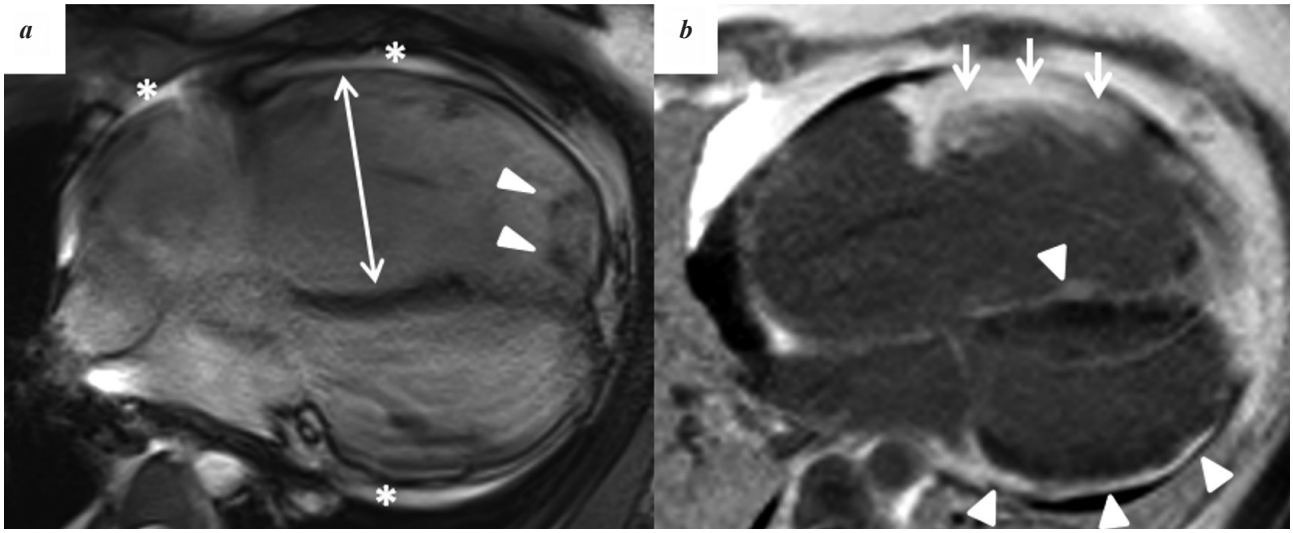

Fig. 4. Cardiac magnetic resonance imaging of patient 4m: images of the heart in four-chamber projection in the end-diastolic phase. Cine-image (a): marked dilation of the right ventricular cavity (thin white arrow), thrombus in the right ventricular cavity (white arrow heads), effusion in the pericardial cavity (white asterisks). Delayed contrast enhancement (b): transmural myocardial fibrosis of the lateral wall of the right ventricle (white arrows), subepicardial myocardial fibrosis of the lateral wall of the left ventricle and interventricular septum (white arrow heads).

thesis, had more pronounced LV dysfunction and dilatation compared with carriers of mutations in the *PKP2 gene.* Patients with variants of pathogenicity class III (VUS) in *DSC2* gene had the most unfavorable clinical course of the disease with early onset of the first sustained VT and a higher probability of development of VT/VF and increased risk of severe LV dysfunction and CHF requiring OHT compared to carriers of mutations in other genes. Of note, one patient had a variant in the *DSC2* gene in a homozygous state and, in addition, the patient had a novel substitution, pathogenic by in silico predictors, in the *DSP* gene, which may have exacerbated the phenotypic manifestations of the disease.

In our observed patients with biventricular variant of ARVC, decreased LVEF <35% and right ventricular dysfunction were associated with a high risk of sustained VT. On the other hand, among patients with LVEF >50%, 5 of 9 patients had persistent VT requiring ICD implantation regardless of genotype. Overall, stratification of the risk of SCD among patients with biventricular variant ARVC remains unspecified and needs to be refined.

In biventricular ARVC, both ventricles of the heart are affected with the development of systolic dysfunction and ventricular dilatation, which is accompanied by the development of heart failure of progressive nature, requiring OHT. In our observation, carriers of *DSP*, *DSC2* genotypes were associated with CHF progression at a young age.

Finally, our observation shows that the modified ITF 2010 criteria [2] do not allow us to diagnose the biventricular form of ARVC because there are no developed criteria for LV. In this case, the Padua criteria of 2020 are more diagnostically accurate. [4], which include morphofunctional changes in both ventricles. Consequently, it is not recommended to rely solely on the ITF 2010 criteria for the diagnosis of biventricular ARVC.

Variants in the *LMNA* and $FLNC_{LOF}$ genes, as well as desmosomal genes, have been recognized as a potential cause of biventricular ARVC and associated with LV systolic dysfunction and extensive subepicardial myocardial fibrosis (a peculiar «ring-shaped» pattern), predisposing to life-threatening arrhythmias and SCD, as well as progressive conduction disturbance in *LMNA* gene mutations [15, 16].

The present results emphasize the importance of genetic testing not only for patients with suspected ARVC, but also for cases with biventricular ventricular heart disease, frequent ventricular arrhythmias, and development of HF symptoms at a young age.

Thus, the biventricular form of ARVC is a disease with a wide range of clinical manifestations, ranging from virtually asymptomatic patients to severe cases with fatal outcome due to SCD or the development of heart failure requiring heart transplantation or ICD implantation.

CONCLUSION

The results obtained in a cohort of patients with biventricular ARVC demonstrate a definite association of genotype with the clinical course and severity of the disease. ITF 2010 criteria have been shown to have limited diagnostic value for the biventricular variant of ARVC.

REFERENCES

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *European Heart Journal*. 2023;44(37): 3503-3626. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194.

2. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *European Heart Journal.* 2010;31(7): 806-814. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025.

3. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *European Heart Journal*. 2020;41(14): 1414-1429. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669.

4. Corrado D, Perazzolo Marra M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International Journal of Cardiology*. 2020;319: 106-114. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005.

5. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000;355(9221): 2119-2124. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5.

6. Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genetics*. 2004;36(11): 1162-1164. https://doi.org/10.1038/ng1461.

7. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in Human Desmoplakin Domain Binding to Plakoglobin Causes a Dominant Form of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2002;71(5): 1200-1206.

8. Awad MM, Dalal D, Cho E, et al. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1): 136-142. https://doi.org/10.1086/504393.

9. Syrris P, Ward D, Evans A, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(5): 978-984. https://doi.org/10.1086/509122.

10. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *European Heart Journal*. 2015;36(14): 847-855. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu509.

11. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 17. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1.

12. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al. Reference ranges (‘normal values’) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 87. https://doi.org/10.1186/s12968-020-00683-3.

13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guide-

lines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5): 405-424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30.
14. Reza N, de Feria A, Chowns JL, et al. Cardiovascular Characteristics of Patients with Genetic Variation in Desmoplakin (DSP). *Cardiogenetics*. 2022;12(1): 24-36. https://doi.org/10.3390/cardiogenetics12010003.
15. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2021;23(8): 1381-1390. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3.
16. Carruth ED, Qureshi M, Alsaid A, et al. Loss-of-Function FLNC Variants Are Associated With Arrhythmogenic Cardiomyopathy Phenotypes When Identified Through Exome Sequencing of a General Clinical Population. *Circulation. Genomic and Precision Medicine*. 2022;15(4): e003645. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003645.

https://doi.org/10.35336/VA-1289

RESULTS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY COMPARING EFFICACY AND SAFETY OF REFRALON AND AMIODARONE FOR CARDIOVERSION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER

D.A.Gagloeva[1], N.Yu.Mironov[1,2], Kh.M.Dzaurova[1], M.A.Zelberg[1], Yu.A.Yuricheva[1], S.F.Sokolov[1], S.P.Golitsyn[1]

[1]FSBI «NMRC Of Cardiology» named after academician E.I.Chazov of the MH RF, Russia, Moscow, 15a, 3rd-Cherepkovskaya str.; [2]FSBI of Higher Education «Plekhanov Russian University of Economics» Russia, Moscow, 36 Stremyannoy ln.

Aim. To compare efficacy and safety of refralon and amiodarone for cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter (AF/AFL).

Methods. The study included 60 patients (32 men and 28 women) with symptomatic paroxysmal AF/AFL. All patients underwent a preliminary examination to exclude contraindications to cardioversion. The procedure of pharmacological cardioversion was carried out in the intensive care unit. By the method of envelope randomization, patients were divided into equal groups of refralon and amiodarone, 30 participants each. Both groups did not differ significantly in terms of main clinical characteristics. Cardioversion with refralon consisted of four subsequent iv injections: 5-5-10-10 μg/kg of body weight at intervals of 15 minutes. Patients of the second group were intravenously administered amiodarone at a dose of 5 mg/kg of body weight for 20-60 minutes, depending on the tolerability of the drug. In case of AF/AFL maintaining after 60 minutes from the start of administration, the infusion of amiodarone 100 mg/h continued until restoration of sinus rhythm (SR) or until the maximal total dose of 1200 mg/day was reached. Patients were observed for 24 hours.

Results. SR restored in 96.7% (29 of 30) of patients in the refralon group, of which 56.7% (17 of 30) - after a dose of 5 μg / kg. In the amiodarone group SR restored in 53.3% (16 of 30) patients ($p<0.001$). Median time to arrhythmia conversion in refralon group was 14 [7;23] min, while in amiodarone group it was 150 [82;240] min ($p<0.001$). Within 60 minutes SR was restored in 26 patients in group of refralon and only in 4 patients in group of amiodarone ($p<0.001$). There were no statistically significant differences in the incidence of major adverse cardiac events, bradyarrhythmias, lowering of blood pressure, and QT prolongation between the groups.

Conclusion. In randomized trial Refralon demonstrated higher rate of successful AF/AFL conversion and shorter time to SR restoration than amiodarone. The most of patients restored SR after administration of the lowest dose of refralon, that ensures the safety of cardioversion.

Key words: atrial fibrillation; atrial flutter; refralon; amiodarone; pharmacological cardioversion; class III antiarrhythmic drugs

Conflict of interest: none.
Funding: The work was funded by governmental assignment №121031700336-7. The research was supported with grant №23-75-30012 from the Russian Science Foundation.
Received: 15.11.2023 **Revision received:** 27.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023
Corresponding author: Diana Gagloeva, E-mail: gagloeva3005@gmail.com

D.A.Gagloeva - ORCID 0000-0002-9295-6813, N.Yu.Mironov - ORCID 0000-0002-6086-6784, Kh.M.Dzaurova - ORCID 0000-0003-4291-1040, M.A.Zelberg - ORCID 0000-0002-9295-6813, Yu.A.Yuricheva - ORCID 0000-0002-5532-6345, S.F.Sokolov - ORCID 0000-0001-5418-7796, S.P.Golitsyn - ORCID 0000-0001-9913-9974

For citation: Gagloeva DA, Mironov NYu, Dzaurova KhM, Zelberg MA, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP. Results of a prospective randomized study comparing efficacy and safety of refralon and amiodarone for cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 63-70. https://doi.org/10.35336/VA-1289.

Cardiac rhythm disorders are widespread clinical conditions and remain one of the most pressing problems of public health and modern cardiology. Among cardiac arrhythmias, atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFt) are the most common. The detection rate of AF/AFt in the general adult population is about 2%. The incidence of AF/AFt is projected to increase due not only to increased life expectancy and aging of the population, but also to the increased prevalence of risk factors for the development of AF. Thus, according to the results of various population studies, the incidence of AF/AFt may increase 3-fold by 2050 [1-3].

According to the literature, the frequency of detection of paroxysmal form of AF/AFt ranges from 25% to 62%. However, the actual prevalence of this form of arrhythmia is significantly higher, because most epidemiologic studies assess only symptomatic AF/AFt, not taking into account asymptomatic forms of arrhythmia detected by long-term electrocardiogram (ECG) monitoring [4, 5].

© Autors 2024 CC BY 4.0

There are two main strategies in the management of patients with AF/AFt, including heart rate control and rhythm control. Both electrical and drug-induced cardioversion (DIC) have been successfully used to restore sinus rhythm (SR) [1]. Pharmacologic cardioversion, in comparison with electrical cardioversion, allows not only to control arrhythmias, but also to prevent the development of early arrhythmia recurrences after successful restoration of SR. Also advantages of DIC are that the procedure is performed without sedation and there is no possible electrical trauma to the heart.

The choice of antiarrhythmic drug for the management of paroxysms of AF/AFt depends on a number of factors, including the existing cardiovascular and concomitant pathology, anamnestic information about previously used antiarrhythmic agents, and it is necessary to take into account the use of concomitant drug therapy. According to current clinical recommendations in the Russian Federation, IC (procainamide, propafenone) and class III (amiodarone, refralon) antiarrhythmic drugs are used to restore sinus rhythm.

Among the listed drugs, amiodarone is the most widely used. The effectiveness of the drug ranges from 30% to 90%. The highest rates of rhythm recovery are achieved by administering high doses (more than 1500 mg/day). However, in real clinical practice, amiodarone is most often used in the form of bolus (5-7 mg/kg body weight) and SR recovery is registered in 34-69% of cases. In addition, the use of amiodarone in clinical practice is often limited by pronounced undesirable effects and a wide range of interactions with other drugs [6, 7].

Since 2020, the National Clinical Recommendations «Atrial fibrillation and flutter in adults», approved by the Ministry of Health of Russia, include a domestic class III antiarrhythmic drug - Refralone [8]. The results of the conducted studies demonstrated high efficiency and safety of the drug use. During cardioversion with refralone (10 μg/kg to 30 μg/kg), recovery of SR was reported in more than 90% of patients with persistent AF/AFt [9].

It is important to note that restoration of SR using refralone in paroxysmal AF/AFt patients has been poorly studied. Higher SR recovery rates may be expected among patients with the paroxysmal course of these arrhythmias compared with the persistent form. It can also be expected that arrhythmia management will occur with the use of lower doses of the drug, which is likely to contribute to a lower incidence of adverse events. To justify a wider use of domestic antiarrhythmic drug in patients with paroxysmal AF/AFt, a comparative evaluation of the use of refralone and amiodarone for DIC in paroxysms of AF and AFt in a prospective randomized trial is important.

The aim of the study was to conduct a comparative evaluation of the efficacy and safety of DIC with refralone and amiodarone in patients with paroxysmal AF/AFt.

METHODS

The study included 60 patients (32 men and 28 women) with paroxysms of AF/AFt who had indications for restoration of sinus rhythm (SR) and who underwent an attempt of DIC with refralone or amiodarone on the basis of FGBU «Academician E.I.Chazov NMICC» of the Ministry of Health of Russia. The clinical characteristics of the study participants are presented in Table 1. As can be seen, the

Table 1.

Clinical and instrumental characteristics of the study participants

Indicator	All (n=60)	Refralone (n=30)	Amiodarone (n=30)	p
Age, years	65±11	63±13	67±8	0.151
Sex (male/female), years	32/28	15/15	17/13	0.605
Height, cm	173±10	173±11	173±8	0.979
Weight, kg	88 [78;100]	90 [80;100]	85 [75;100]	0.371
Body mass index, kg/m^2	29 [26;33]	30 [26;35]	28 [26;33]	0.574
Form of arrhythmia (AF/AFt), n	54/6	28/2	26/4	0.671
PD AF/AFt, h	36 [23;126]	60 [21;144]	24 [24;72]	0.135
PD AF/AFt > 24 h, n (%)	33 (55%)	19 (63.3%)	14 (46.7%)	0.194
PD AF/AFt < 24 h, n (%)	27 (45%)	11 (36.7 %)	16 (53.3%)	0.194
Hypertension, n (%)	54 (90.0%)	27 (90.0%)	27 (90.0%)	1.000
CHD, n (%)	11 (18.3%)	5 (16.7%)	6 (20.0%)	1.000
CAS history, n (%)	8 (13.3%)	4 (13.3%)	4 (14.3%)	1.000
Myocardial infarction history, n (%)	4 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1.000
CHD, n (%)	11 (18.3%)	5 (16.7%)	6 (20.0%)	1.000
NYHA FC I CHD, n (%)	4 (6.7%)	1 (3.3%)	3 (10%)	0.782
NYHA FC II CHD, n (%)	7 (11.7%)	4 (13.3%)	3 (10%)	
IS history, n (%)	4 (6.7%)	3 (10.0%)	1 (3.3%)	0.612
Diabetes mellitus, n (%)	8 (13.3%)	7 (23.3%)	1 (3.3%)	0.052
COPD, n (%)	7 (11.7%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)	1.000
OSAS, n (%)	6 (10%)	4 (13.3%)	2 (6.7%)	0.671
Sum of CHA2DS2Vasc scores, n	3 [2;3]	3 [2;4]	2 [1;3]	0.121
LA volume, ml	77±21	79±18	75±24	0.484
LA anteroposterior dimension, cm	4±0	4±0	4±1	0.871
LV ejection fraction, %	60 [56;60]	60 [60;60]	60 [55;60]	0.114

Note: hereinafter data are presented as n - absolute number of observations, Me - median, [25;75] - 25th and 75th percentiles, M±SD - mean values and standard deviations; AF - atrial fibrillation; AFt - atrial flutter; PD - paroxysm duration; CHD - chronic heart disease; CAS - coronary artery stenting; CHF - chronic heart failure; FC - functional class; IS - ischemic stroke; COPD - chronic obstructive pulmonary disease; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; LA - left atrium; LV - left ventricle.

mean age of the patients included in the study was 65±11 years. In 54 patients, the arrhythmia was represented by AF (90.0%) and in 6 patients by AFt (10.0%). The duration of the managed arrhythmia episode was 36 [23;126] hours. The study included patients with concomitant cardiovascular diseases such as hypertension (90.0%), ischemic heart disease (18.3%), chronic heart failure (18.3%) (Table 1). At the time of inclusion in the study, the patients were not receiving drug antiarrhythmic therapy. The tactics of anticoagulant therapy was determined in accordance with the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation [7]. The structure of the study and the stages of its implementation are presented in Figure 1.

To identify the exclusion criteria, all patients underwent preliminary examination in the volume of: ECG registration, blood biochemical study, echocardiography, transesophageal echocardiography (in case of paroxysm duration more than 48 hours). Patients with paroxysms requiring immediate restoration of SR, bradysystolic arrhythmias, QT interval>440 ms, electrolyte disturbances and contraindications to cardioversion were not included in the study. In the absence of exclusion criteria, study participants were assigned to the refralone (n=30) and amiodarone (n=30) groups by envelope randomization. No significant differences in the presented characteristics (Table 1) among the formed groups were revealed.

DIC was performed in the intensive care unit (Fig. 1). Cardioversion with refralone was performed according to a four-stage drug administration scheme, according to which two injections at a dose of 5 μg/kg and two injections at a dose of 10 μg/kg were performed. The interval between injections was 15 minutes. The maximum total dose of the drug is 30 mcg/kg. DIC with amiodarone was performed in two stages. In the first stage, the drug was administered at a dose of 5 mg/kg for 20-60 minutes (as tolerated). If arrhythmia persisted after 60 minutes, the second stage was performed - prolonged infusion of amiodarone 100 mg/hour until recovery of SR or total dose of 1200 mg.

Drug administration was stopped in case of proarrhythmic effects, bradycardia <50 beats/min, increased QT interval duration>500 ms, and any changes urgently requiring additional medical manipulation. Follow-up of patients after DIC, as well as evaluation of efficacy (see Table 2) and safety (see Table 3) criteria, was performed for 24 hours. A detailed description of the study materials and methods (inclusion, non-inclusion and exclusion criteria, cardioversion protocols) is available at www.ClinicalTrials.gov (study identifier NCT05445297).

The study was carried out in accordance with the state standard «National Standard of the Russian Federation. Good Clinical Practice» and was approved by the independent ethical committee of the FGBU «Ak. E.I. Chazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. The detailed characterization of efficacy and safety criteria, the methods of statistical analysis and data processing used, and the preliminary results of the study have been published previously [10].

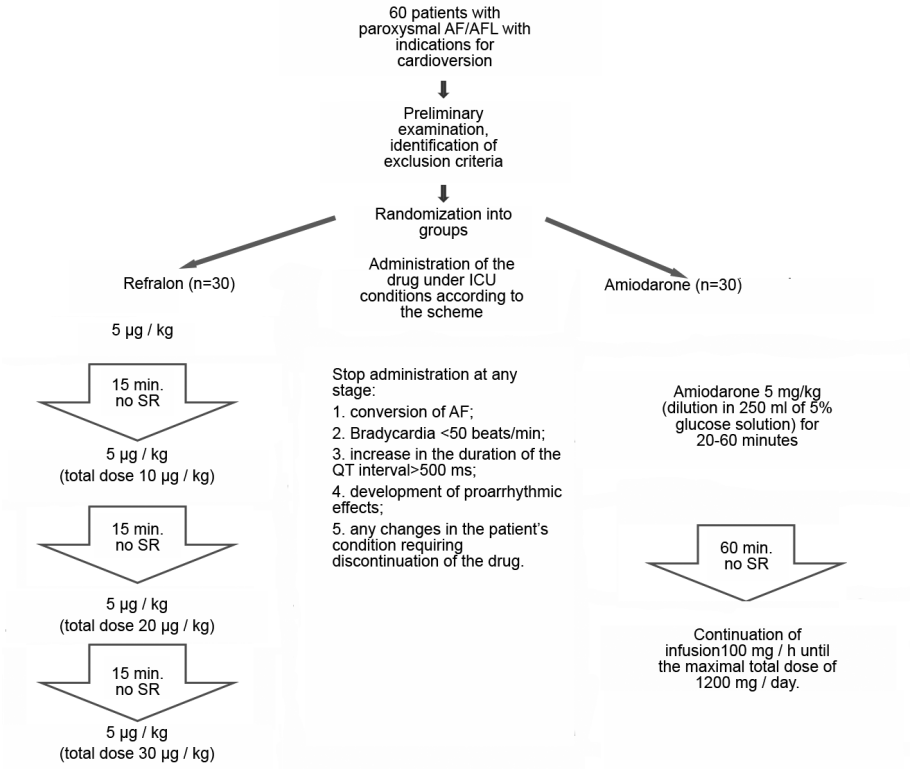

Fig. 1. Study design. Note: AF - atrial fibrillation, AFL - atrial flutter, SR - sinus rhythm, ICU - intensive care unit.

RESULTS

Performance evaluation

In DIC with refralone, recovery of SR within 24 h was recorded in 96.7% (29 of 30) patients, and in DIC with amiodarone, in 53.3% (16 of 30) patients; p<0.00 1 (Table 2). Administration of refralone at a dose of 5 mcg/kg relieved arrhythmias in 17 of 30 (56.7%) patients. After repeated adminis-

Table 2.

Indicators of the effectiveness of drug-induced cardioversion

Criterion	Refralon (n=30)	Amiodarone (n=30)	p
SRR during 24 hours, n (%)	29 (96.7%)	16 (53.3%)	< 0.001*
SRR during 60 minutes, n (%)	26 (86.7%)	4 (13.3%)	< 0.001*
Time to SRR, min	14 [7;23]	150 [82;240]	< 0.001**
Persistent arrhythmia recurrences[#], n	3/29	0/16	0.237

Note: SRR - sinus rhythm recovery; * - Fisher's exact test was used; ** - Mann-Whitney U-criterion was used; [#] - per number of SRR.

tration of the drug (total dose of 10 μg/kg), SR was registered in 24 patients (80%). Arrhythmia suppression after administration of refralone at a total dose of 20 mcg/kg was observed in 26 patients (86.7%). Administration of the maximum drug dose of 30 mcg/kg restored SR in 29 of 30 patients. Thus, the cumulative efficacy of Refralone was 96.7% (Figure 2). It should be noted that within 60 minutes from the start of refralone administration, 86.7% of patients (26 of 30) were able to recover SR (Figure 3).

In the DIC group with amiodarone within 60 minutes from the beginning of drug administration at a dose of 5 mg/kg, recovery of SR was registered in 4 out of 30 patients (13.3%) (Fig. 2-3). In the next phase of extended infusion of amiodarone, arrhythmia control occurred in 12 patients, bringing the cumulative efficacy of amiodarone to 53.3% (16 of 30 patients; Figure 2; Table 2). The rate of SR recovery with refralone is significantly superior to the rate of arrhythmia relief when amiodarone is administered. Differences in the time to achieve antiarrhythmic effect are more than tenfold. For example, in DIC with refralone, the median time to resolution was 14 [7;23] min, whereas in DIC with amiodarone, the median time to resolution was 150 [82;240] min (p<0.001; Table 2). AF recurrences were reported in 3 of 29 (10.3%) recovered SR patients in the refralone group. No recurrences were noted in the amiodarone group (p=0.237; Table 2).

Safety assessment

No acute cardiovascular complications, fatal outcomes were noted during the study. No paroxysmal ventricular rhythm disturbances were registered during the study (Table 3). An increase in QT interval duration of more than 500 ms was registered with equal probability in 6.7% (in two patients; p=1.00; see Table 3) in each of the studied groups. When refralone was used, the maximum values of QT interval (510 ms and 520 ms) were registered after the drug administration in doses of 20 μg/kg (immediately after SR recovery) and 30 μg/kg (against the background of persistence of AF, which was further eliminated after 3 hours), respectively.

In the amiodarone group, a significant increase in QT interval duration was observed in two patients during prolonged infusion of the drug. In the first patient, the maximum QT interval (520 ms) was recorded immediately after arrhythmia management. In the second patient the maximal QT value reached 570 ms against the background of persistence of AF after administration of the maximum daily dose of amiodarone (1200 mg). The QT interval duration in both cases normalized by the end of 24 hours of follow-up.

When analyzing the effect of refralone and amiodarone on the dynamics of QT and QTc intervals within a day after cardioversion, according to HM-ECG data, different patterns were revealed in the two treatment groups. When refralone is administered, QT/QTc prolongation relative to baseline values occurs predominantly in the first hours from the onset of DIC and tends to decrease gradually over 24 hours. In case of amiodarone administration, the picture is different: the duration of QT/QTc intervals relative to the initial points increases more slowly and reaches the maximum values by the middle of the 24-hour interval (Fig. 4).

In 1 patient (3.3%) after completion of the first stage of amiodarone infusion (total dose 400 mg) against the background of persisting AF, bradysystole developed, due to which the drug administration was discontinued. Bradysystole was not accompanied by clinical manifestations and resolved on its own. No bradyarrhythmias were recorded in the refralone group (p=1,000; Table 3).

Arterial hypotension with minimum BP values of 90/60 mmHg and 86/62 mmHg was noted in 2 patients (6.7%) after completion of the first stage of amiodarone infusion (administered 450 mg and 500 mg). Further administration of the drug was discontinued. There was no recovery of SR within 24 hours in these patients. No BP reduction was recorded in the refralone group (p=0.492; see Table 3).

The obtained results demonstrated a significant superiority of cardioversion efficacy of the domestic antiarrhythmic drug over amiodarone. More than half of the patients (56.7%) recovered SR after administration of a minimum dose of 5 mcg/kg refralon. Thus, the efficacy of

Table 3.

Indicators of safety of drug-induced cardioversion

Criterion	Refralon (n=30)	Amiodarone (n=30)	p
Paroxysmal ventricular arrhythmias, n	-	-	-
QT interval duration > 500 ms, n (%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1.000
Bradycardia with HR <50 beats/min, n (%)	-	1 (3.3%)	1.000
Arterial hypotension, n (%)	-	2 (6.7%)	0.492

Note: HR - heart rate; p - Fisher's Exact Test.

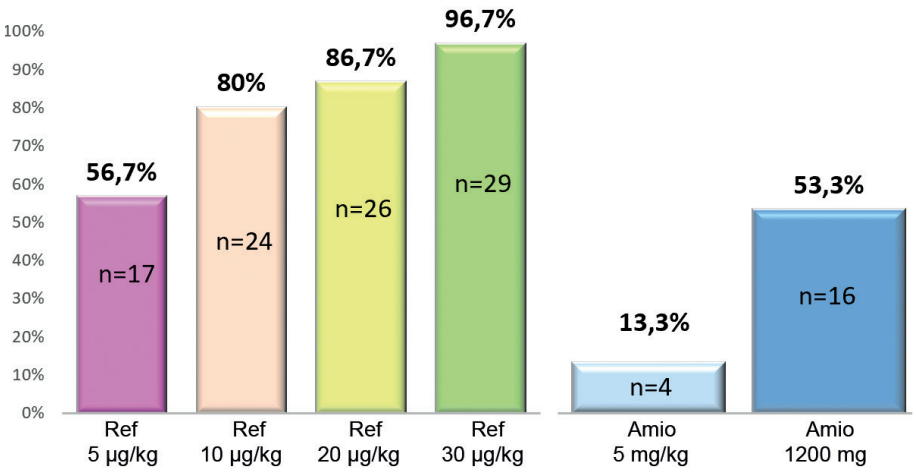

Fig. 2. Accumulated effectiveness of refralon (Ref) and amiodarone (Amio).

the lowest dose we studied, achieved within 15 minutes, was comparable to the maximum efficacy of amiodarone accumulated over 24 hours (53.3%; p=0.795) (Figure 2). The cumulative efficacy of refralone at doses up to 30 μg/kg accumulated over 24 hours was 96.7% (29 of 30) and significantly outperformed that of amiodarone at the maximum daily dose of up to 1200 mg (OR = 0.039; 95%; CI: 0.005 to 0.328; p<0.001). The superiority of refralone over amiodarone is also important in the speed of arrhythmia relief. Thus, SR was successfully restored within 60 min from the start of refralone administration in more than 80% of patients (Fig. 2-3).

It is known that in many cases paroxysms of AF and AFt are self-corrected. However, spontaneous relief is most likely within the first 24 h of paroxysm onset [11].

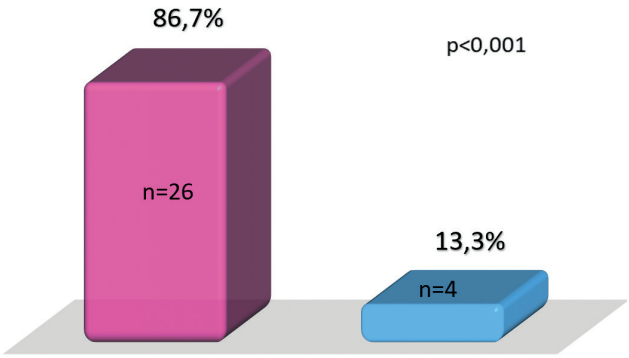

Fig. 3. Comparative efficacy of SR restoration with refralone and amiodarone for 60 minutes.

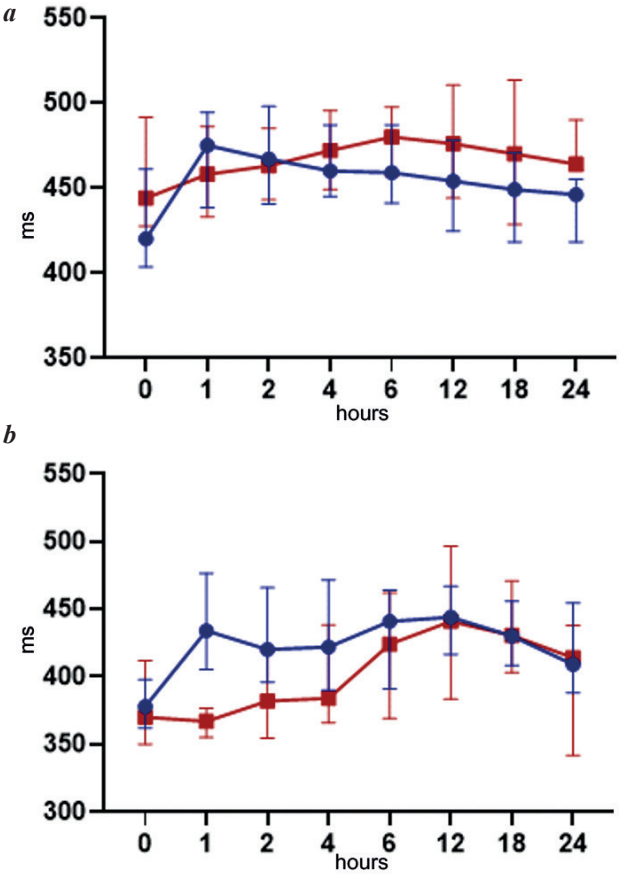

Fig. 4. Dynamics of the QTc (f) and QT (b) intervals after refralon and amiodaron administration. Note: blue line - refralon, red line - amiodarone.

Among the included patients, the median duration of the current paroxysm was 36 [21;138] hours and did not differ significantly between the comparison groups. The number of patients with paroxysm duration less than 24 h and more than 24 h in the analyzed groups was also comparable (see Table 1). Thus, although spontaneous recovery of SR in a number of included patients is possible, we consider the influence of this factor on the performance indicators to be insignificant.

DISCUSSION

The results of the study demonstrate that while being more effective, refralone is not inferior to amiodarone in terms of the safety criteria used. No life-threatening complications were reported in any patient during the study. Due to the effects on calcium channels and the beta-adrenergic blocking activity of amiodarone, the development of bradysystole during pharmacologic cardioversion is not uncommon. The incidence of bradycardia on the background of drug administration reaches 20% [12]. In our study, the rhythm-suppressing ability of the drug was also observed, and the development of clinically significant bradysystole (<50 beats/min) was reported in one patient (3.3%). According to the data of previous studies, bradyarrhythmias are the most frequent undesirable effect also when using Refralon, but all cases of bradyarrhythmias were noted after AF control and were represented by postconversion pauses and/or periods of sinus bradycardia, no episodes of excessive decrease in HR against the background of persistence of AF, which required discontinuation of the drug, have been described to date [13].

In addition to decreased ventricular contractions, arterial hypotension due to negative inotropic and vasodilatory effects is a frequent complication of amiodarone use. The incidence of arterial hypotension during intravenous administration of amiodarone reaches 30% of cases [14]. In our study, 2 (6.7%) patients had a decrease in blood pressure during stage 1 (rapid) infusion of the drug. The lack of effect on blood pressure during drug-induced cardioversion is undoubtedly the most important advantage of refralone. Attention should be paid to the fact that the observed undesirable effects determined the need to discontinue the drug infusion and, thus, determined the lower efficacy of amiodarone.

Given that refralone and amiodarone belong to class III of antiarrhythmic agents, prolongation of the QT interval was an expected adverse event. For example, excessive QT interval prolongation >500 ms was observed with an equal probability of 6.7% in the comparison groups. In the refralone group, QT prolongation>500 ms was noted after administration of the drug at doses of 20 μg/kg and 30 μg/kg. Excessive prolongation of the QT interval is known to increase the risk of dangerous ventricular tachycardia of the TdP type. According to literature data, during intravenous administration of amiodarone the development of ventricular arrhythmias is rare, within 1% of cases, but even after a single infusion the drug can significantly prolong the QT interval [14, 15]. Refralone also prolongs this interval, with an incidence of serious ventricular adverse events of 1.7% [13].

On this basis, the effect of refralone and amiodarone on the dynamics of QT and QTc intervals during the day af-

ter cardioversion was analyzed to identify the increased risk of life-threatening ventricular arrhythmias at a certain time. The fact that QT interval prolongation occurs in the first hours after refralone administration is also significant, as it indicates the highest DIC procedure and a decreased risk of their development by the end of 24 hours of follow-up.

Differences in QT/QTc interval dynamics also suggest a potentially lower likelihood of adverse drug interactions when maintenance antiarrhythmic therapy is administered for prolonged retention of restored SR after refralone administration compared with amiodarone, but confirmation of this assumption requires an appropriate clinical trial.

It should be emphasized that when using refralone at a minimum dose of 5 μg/kg, no adverse events selected as safety criteria were reported in any patient, with the efficacy of this dose being 56.7%. High efficacy with sufficient safety of the lowest dose makes it possible to study the use of the drug in the prehospital phase of treatment, but a separate clinical trial is needed to confirm this assumption.

CONCLUSION

1. The results of this study indicate the superiority of refralone over amiodarone not only in terms of the rate of SR recovery, but also in terms of the time to recover from paroxysms of Af/AFt.
2. The safety of ICV using refralone is not inferior to cardioversion with amiodarone, which gives grounds for expanding the use of the domestic antiarrhythmic drug in paroxysms of AF and AFt.

REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021; 42(5): 373-498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612

2. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2020;17(2): 74-84. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002.

3. Lip GY, Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2001;94(12): 665-678. https://doi.org/10.1093/qjmed/94.12.665.

4. Turakhia MP, Guo JD, Keshishian A, et al. Contemporary prevalence estimates of undiagnosed and diagnosed atrial fibrillation in the United States. *Clinical Cardiology*. 2023;46(5): 484-493. https://doi.org/10.1002/clc.23983.

5. Tuseth V, Jaatun HJ, Dickstein K. Amiodarone infusion in the treatment of acute atrial fibrillation or flutter: high versus low dose treatment. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(7): 964-965. https://doi.org/10.1136/hrt.2004.049171.

6. Cybulski J, Kułakowski P, Budaj A, et al. Intravenous amiodarone for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2003;26(7): 329-335. https://doi.org/10.1002/clc.4950260707.

7. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 190-260. (In Russ.) https://doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.

8. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and effectiveness of pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: results of multicenter trial. part I: study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2): 193-199. (In Russ.) https://doi:10.20996/1819-6446-2021-03-05.

9. Gagloeva DA, Dzaurova HM, Zelberg MA, et al. Preliminary results of a prospective randomized study comparing the efficacy and safety of refralon and amiodarone in cardioversion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3527 (In Russ.) https://doi:10.15829/1728-8800-2023-3527.

10. Pluymaekers N a. HA, Dudink E a. MP, Weijs B, et al. Clinical determinants of early spontaneous conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Netherlands Heart Journal*. 2021;29(5): 255-261. https://doi.org/10.1007/s12471-020-01528-5.

11. Leonova MV. Drug-induced arrhythmias. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21): 26-40. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.

12. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, et al. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5): 668-673 (In Russ.) https://doi.org/:10.20996/1819-6446-2021-10-06.

13. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, et al. Intravenous amiodarone. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(6): 1190-1198. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00069-7.

14. Friedman A, Miles J, Liebelt J, et al. QT Dispersion and Drug-Induced Torsade de Pointes. *Cureus*. 13(1): e12895. https://doi.org/10.7759/cureus.12895.

https://doi.org/10.35336/VA-1294

FUNCTIONAL ABILITY OF MITOCHONDRIA AND MITOCHONDRIAL GENOME POLYMORPHISM AS FACTORS AFFECTING ARRHYTHMOGENESIS IN CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

S.A.Afanasiev[1], V.A.Korepanov[1], N.P.Babushkina[2], T.Yu.Rebrova[1], E.F.Muslimova[1], M.V.Golubenko[2], A.A.Garganeeva[1], T.A.Atabekov[1]

[1]Cardiology RI of the Tomsk NRMC of the RAS, Russia, Tomsk, 111A Kievskaya str.; [2]RI of Medical Genetics of the Tomsk NRMC of the RAS, Russia, Tomsk, 10 Ushayka river Qy.

Aim. To investigate functional state of mitochondria and mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism in coronary artery disease (CAD) patients with life-threatening cardiac rhythm disorders (CRD).

Methods. We investigated venous blood samples of 45 patients with uncomplicated CAD and 120 CAD patients with CRD. Oxygen consumption rate of mitochondrias of leukocytes in V3 and V4 states were determined in pyruvate-malate and succinate buffers, as well as in the presence of palmitic acid (PA). In patients with complicated CAD, mtDNA haplogroup and substitutions in gene encoding proteins of the respiratory chain complexes and mitochondrial rRNA were determined. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney, Wilcoxon tests and Chi-square test with Yates' correction.

Results. In CAD and CAD with CRD, oxygen consumption rate of intact mitochondria did not different in either pyruvate-malate or succinate buffers. In uncomplicated CAD, PA supplementation increases oxygen consumption rate by mitochondria in both succinate and pyruvate-malate buffers. The majority of patients (41%) with CAD and CRD were carriers of the haplogroup «H» and, in this indicator, the sample did not differ from patients with uncomplicated CAD. However, mtDNA of patients with complicated CAD was characterized by a more frequent combined carriage of two and more missense substitutions in genes of respiratory chain and rRNA.

Conclusion. Mitochondria of patients with coronary artery disease and life-threatening cardiac rhythm disorders have reduced functional reserve. The distribution of frequencies of main mtDNA haplogroups of patients with coronary artery disease with life threatening cardiac rhythm disorders corresponds to the population. The mtDNA of such patients is characterized by a high frequency of carriage of combined polymorphisms in gene of electron transport chain proteins and rRNA.

Key words: coronary artery disease; cardiac arrhythmia; mitochondria; mitochondrial DNA; polymorphisms; haplogroup

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 04.04.2023 **Revision received:** 19.10.2023 **Accepted:** 04.12.2023
Corresponding author: Viacheslav A. Korepanov, E-mail: vakorep41811@gmail.com

S.A.Afanasiev - ORCID ID 0000-0001-6066-3998, V.A.Korepanov - ORCID ID 0000-0002-2818-1419, N.P.Babushkina - ORCID ID 0000-0001-6133-8986, T.Yu.Rebrova - ORCID ID 0000-0003-3667-9599, E.F.Muslimova - ORCID ID 0000-0001-7361-2161, M.V.Golubenko - ORCID ID 0000-0002-7692-9954, A.A.Garganeeva - ORCID ID 0000-0002-9488-6900, T.A.Atabekov - ORCID ID 0000-0003-2645-4142

For citation: Afanasiev SA, Korepanov VA, Babushkina NP, Rebrova TYu, Muslimova EF, Golubenko MV, Garganeeva AA, Atabekov TA. Functional ability of mitochondria and mitochondrial genome polymorphism as factors affecting arrhythmogenesis in chronic coronary artery disease. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): 71-76. https://doi.org/10.35336/VA-1294.

Cardiac rhythm disorders (CRD) represent one of the formidable complications of coronary heart disease (CHD) [1]. They are the ones that often become the causes of sudden cardiac death (SCD) [2]. Cyclicity of the electromechanical coupling process in cardiomyocytes is provided due to the energy of adenosine triphosphate synthesized by the electron-transport chain of mitochondria. The coding part of the electron-transport chain proteins (13 subunits comprising four enzyme complexes) is determined by mitochondrial DNA (mtDNA). In addition, mtDNA encodes 2 rRNA genes and 22 tRNA genes that are required for the realization of translation in mitochondria [3]. In human populations, mtDNA is characterized by a pronounced polymorphism. Inherited combinations of mtDNA variants are grouped into separate haplogroups. Carriage of such genetic variants may determine the functional capabilities of the mitochondrial respiratory chain. This circumstance affects the energetics of cells and whole organs, contributing negatively to the development of cardiovascular pathology [4].

The aim of this study was to investigate the functional status of mitochondria and mtDNA polymorphism in patients with ischemic heart disease who have heart rhythm disorders.

© Autors 2024 CC BY 4.0

METHODS

Forty-five patients diagnosed with CHD without CRD and a history of myocardial infarction and 120 patients with CHD with CRD in the form of ventricular tachyarrhythmias (ventricular fibrillation or ventricular tachycardia (VT)) and implanted cardioverter-defibrillators (ICDs) were included in the study. The inclusion criteria were: age over 40 years, presence of documented CHD, functional class of heart failure I-III according to NYHA, signed informed consent; for patients with CHD and CRD additionally - presence of implanted cardioverter-defibrillator. ICD implantation was performed for primary or secondary prevention of SCD. Patients who underwent ICD implantation for primary prevention of SCD were at high risk of developing SCD. Patients who underwent ICD implantation for secondary prevention of SCD had a history of episodes of sustained VT and/or ventricular fibrillation, symptoms of cardiac rhythm disturbances (syncope, ventricular tachyarrhythmias recorded on ECG), and a history of CSD. According to clinical guidelines, the persistence of VTs was assessed by their duration: VTs with a duration of 30 seconds or more were considered stable; unstable VTs with a duration of less than 30 seconds were considered unstable. Exclusion criteria were: myocardial infarction (for patients with CHD without CRD), canalopathies (prolonged QT syndrome, Brugada syndrome, etc.), cancer, pregnancy, neurological disorders or psychoemotional conditions that could potentially interfere with the study. Also, patients who were candidates for heart transplantation or who withdrew from the study at any stage were not included. Cardiac rhythm disorders (VT, ventricular fibrillation) in patients were verified by ECG recordings, 24-hour ECG Holter monitoring and ICD endogram recordings. All patients included in the study had stable CHD without indications for myocardial revascularization. Before ICD implantation, coronary angiography was performed in all patients with CHD and CRD to exclude indications for revascularization. ICD implantation was performed not earlier than 3 months after myocardial infarction and not earlier than 6 months after stenting or bypass surgery. A brief clinical and anamnestic picture of patients in both groups is summarized in Table 1. MtDNA genotyping was performed for 81 patients with a complicated course of CHD. Patients were observed in specialized departments of the Research Institute of Cardiology of Tomsk NIMC. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Cardiology Research Institute of Tomsk NIMC (protocol #219 of 26.10.2021).

Venous blood sampling in patients with CHD without CRD was performed at the follow-up visit, in patients with CHD and CRD - either before ICD implan-

Table 1.

Clinical characteristics of patients

Indicator	Patients with CHD without CRD (n=45)	Patients with CHD with CRD (n=120)	p
Age, years	67.0 (63.0; 70.8)	64.0 (59.0; 72.0)	0.13
Sex, male, % (n)	21 (46.7)	92 (76.7)	<0.001
Myocardial infarction, n (%)	0 (0)	72 (60.0)	
CHF FC I (NYHA), n (%)	19 (42.2)	16 (13.3)	<0.001
CHF FC II (NYHA), n (%)	19 (42.2)	65 (54.2)	0.17
CHF FC III (NYHA), n (%)	7 (15.6)	39 (32.5)	0.03
Unstable VTs, n (%)	0 (0)	93 (77.5)	
Persistent VTs, n (%)	0 (0)	17 (14.2)	
VF, n (%)	0 (0)	10 (8.3)	
AH, n (%)	44 (97.8)	112 (93.3)	0.25
Obesity, n (%)	25 (59.5)	48 (40.0)	0.07
BMI, kg/m^2	31.2 (27.0; 34.5)	28.4 (25.6; 32.5)	0.05
iACEs; ARBs, n (%)	34 (75.6)	70 (58.3)	0.04
BABs, n (%)	26 (57.8)	102 (85.0)	0.02
Anticoagulants, n (%)	10 (22.2)	50 (41.7)	0.07
Antiplatelet, n (%)	30 (66.6)	75 (62.5)	0.26
Statins, n (%)	39 (86.7)	91 (75.8)	0.16

Notes: CHD - coronary heart disease; CRD - cardiac rhythm disturbances; CHF FC (NYHA) - New York Heart Association (NYHA) functional class of congestive heart failure; VT - ventricular tachycardia; VF -ventricular fibrillation; AH - arterial hypertension; BMI - body mass index; iACEs - angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs - angiotensin II receptor blockers; BABs - beta-adrenoblockers.

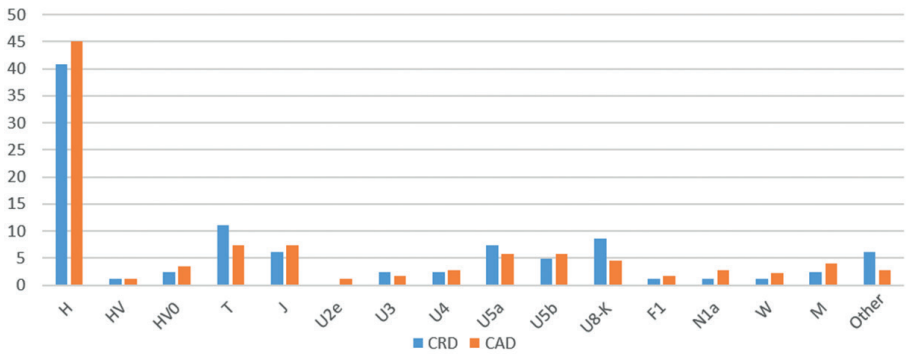

Fig. 1. Distribution of frequencies of major mtDNA haplogroups among patients, where on the ordinate axis - frequency of haplogroups (in percent); on the abscissa axis - major human mtDNA haplogroups; hereinafter CRD - patients with CHD with life-threatening cardiac rhythm disturbances; CHD - patients with uncomplicated CHD (according to previously published data) [9].

tation or at the follow-up visit of the patient for routine check of ICD parameters. Blood was withdrawn into vacutainers with EDTA anticoagulant. Peripheral blood leukocytes were isolated on a Histopaque-1077 density gradient (USA). A ring of isolated cells was washed in phosphate-salt buffer (pH=7.4) (Sigma, USA). The cell sediment was transferred to sucrose medium (0.25 M) with EDTA and lysis was performed by gentle pipetting. Leukocyte mitochondria were isolated by differential centrifugation in a sucrose gradient (0.25 M) [5]. The content of mitochondria in the studied samples was monitored by the concentration of total protein estimated by the Lowry method. For incubation of isolated mitochondria, we used medium of the following composition (in mM): sucrose, 250.0; KCI, 10.0; KH_2PO_4, 5.0; $MgCI_2$, 1.25; HEPES, 5.0; pyruvate, 6; malate, 8, or succinate, 5; pH = 7.35-7.40. Palmitic acid added to the incubation medium at a concentration of 20 μM/L was used as an additional metabolic substrate [6]. After oxygenation of the incubation medium, mitochondrial suspension (0.5-1 mg protein) was added. Oxygen content was estimated by polarographic method using a Clark electrode in a 1 mL thermostated chamber at 25 °C and constant stirring. Oxygen uptake rate was calculated in nM O_2/min/mg protein. The respiratory control ratio (RC) was calculated using the formula V3/V4, where V3 is the rate of oxygen uptake in the presence of an oxidation substrate (succinate or a mixture of pyruvate and malate) and a phosphorylation substrate (200 μM ADP), and V4 was calculated upon ADP depletion [7].

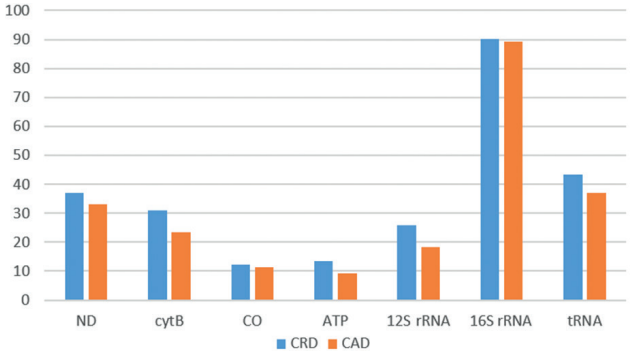

Fig. 2. Prevalence of missense polymorphisms in genes encoding proteins of mitochondrial electron-transport chain, as well as in RNA genes localized in mtDNA, where the ordinate axis is the number of patients in % having the corresponding polymorphism; on the abscissa axis - mtDNA genes encoding proteins of respiratory chain complexes, rRNA and tRNA; ND - NADH dehydrogenase genes; cytB - cytochrome B gene; CO - cytochrome C oxidase genes; ATP - ATP synthase genes; 12S rRNA, 16S rRNA, tRNA - RNA genes.

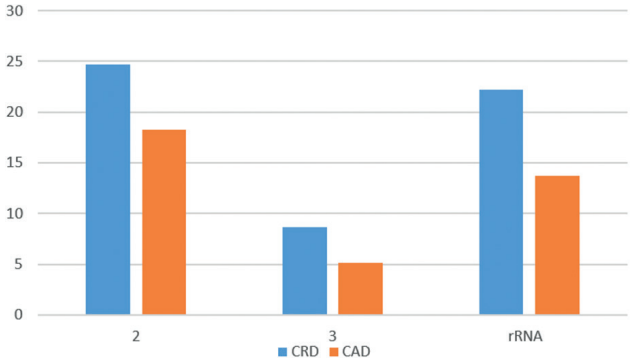

Fig. 3. Frequency of co-carriage of two or more missense polymorphisms in genes of electron-transport chain and rRNA localized in mtDNA, where on the ordinate axis - patients in %, on the abscissa axis - multiple missense polymorphisms in genes (2 - in two complexes of electron-transport chain, 3 - in three complexes of electron-transport chain; rRNA - in two rRNA genes).

Genomic DNA was isolated from peripheral blood mononuclear cells using the phenol-chloroform method [8]. The concentration of the obtained DNA was measured on a spectrophotometer «Nanodrop-2000C» (Thermo Fisher Scientific, USA). To determine whether the studied samples belonged to a specific mtDNA haplogroup, sequencing of the first hypervariable segment (HVS1) of the mtDNA D-loop and genotyping of individual polymorphic restriction sites were performed according to the previously described protocol [9]. For each patient, the haplotype was determined as a list of substitutions compared to the human mtDNA reference sequence [10]. Based on this information, patients' mtDNA was categorized into haplogroups and confirmed to belong to these haplogroups by restriction. The human mtDNA database and family tree mtDNA tree Build 17 [11] were used for classification and to search for missense substitutions in individual haplogroups.

Statistical analysis

Statistical processing of the obtained data was performed using the STATISTICA 13.0 statistical program package. The Shapiro-Wilk test was used to check whether the distribution of quantitative variables obeyed the normal law. The nonparametric Mann-Whitney test was used to compare independent groups of data, and the Wilcoxon test was used for dependent variables. Values are presented as median and interquartile range (Me (Q1; Q3). Qualitative data are presented as frequencies and percentages, and comparisons were made using the Chi-square criterion with Yates correction. The critical level of significance p is taken as $p<0.05$.

RESULTS

Examination of the rate of oxygen uptake by mitochondria of patients with CHD uncomplicated by CRD and CHD with CRD revealed the following: intact isolated mitochondria of patients of these groups, in pyruvate malate buffer in V3 state had similar (p=0.44) rates of oxygen consumption 127.7 (85.3; 196.4) and 119.1 (82.6; 174.0) nM O_2/min/mg protein, respectively. In the V4 condition, oxygen consumption rates were also not significantly different (p=0.29), being 46.6 (38.5; 56.3) and 43.7 (27.5; 66.7) nM O_2/min/mg protein, respectively. Using succinate buffer, in the V3 condition, oxygen consumption rates for the CHD and CHD with CRD groups were 125.5 (64.4; 172.3) and 112.0 (65.0; 165.0) nM O_2/min/mg protein, respectively (p=0.50), and in the V4 condition -44.2 (27.5; 71.9) and 40.2 (21.1; 68.7) nM O_2/min/mg protein, respectively (p=0.58). Degrees of conjugation of oxidation and phosphorylation processes (RC

coefficient) in uncomplicated and complicated CHD also had no significant differences, being, respectively, 2.5 (2.0; 3.3) and 2.4 (2.1; 2.7) for pyruvate malate buffer (p=0.50), and 2.7 (2.33; 3.22) and 2.6 (2.1; 2.8) for succinate buffer (p=0.34).

The addition of palmitic fatty acid to the incubation medium affected the oxygen consumption of mitochondria in the groups of patients under consideration to different degrees. Thus, in the group of patients without CRD, against a background of palmitic acid, the rate of oxygen consumption in pyruvate malate buffer for the V3 state was characterized by a statistically significant (p=0.04) increase to 198.3 (162.7; 234.9) nM O_2/min/mg protein. In the V4 condition, the rate of oxygen consumption was also statistically significantly (p=0.02) higher and was 64.4 (60.3; 87.7) nM O_2/min/mg protein. In succinate buffer, for this group of patients, the increase in the rate of oxygen consumption in states V3 and V4 did not reach statistically significant values (p=0.07), being 184.3 (47.3; 406.3) and 86.1 (36.9; 159.4) nM O_2/min/mg protein, respectively. In contrast, in the CHD group with CRD, the addition of palmitic acid had no effect on the rate of oxygen consumption in the V3 and V4 states and RC using both pyruvate malate and succinate buffers.

Genotyping of mtDNA of patients with CHD and CRD revealed that the predominant haplogroup in the studied samples was mtDNA of the H branch (41%) (Fig. 1). In addition to the haplogroups shown in the figure, single cases of mtDNA carriers of haplogroups A, X, U7, U8a1, N1b1, R1a, R0a, and N2a were registered in the sample we studied.

The results of assessment of carriage of missense polymorphisms of genes encoding mitochondrial electron-transport chain proteins (amino acid substitutions in proteins), as well as rRNA and tRNA genes, in IBS patients with life-threatening cardiac rhythm disturbances are presented in Fig. 2. These results were almost similar to those shown previously when mtDNA was analyzed in patients with CHD without life-threatening rhythm disturbances [9]. The situation is different when assessing the frequency of combined occurrence of two or more missense substitutions in genes of different electron-transport chain complexes, as well as simultaneously in 12S and 16S rRNA genes. Fig. 3 shows that in contrast to patients with uncomplicated CHD, in our study mtDNA of patients with life-threatening cardiac rhythm disorders were 1.5 times more likely to have multiple missense polymorphisms in genes of proteins belonging to two different electron-transport chain complexes. For genes with missense substitutions in three electron-transport chain complexes, as well as with simultaneous substitutions in 12S and 16S rRNA, these differences were even more pronounced and amounted to 1.6- and 1.7-fold, respectively.

DISCUSSION

On the basis of the obtained data we can say that in contrast to patients with uncomplicated CHD, patients of the group with complicated course of CHD are characterized by reduced functional capacity of mitochondria. Since these differences were obtained by examining mitochondria isolated from leukocytes and not from cardiomyocytes, they cannot be considered the result of specific pathologic factors characteristic of CHD. Rather, the hereditary nature of such differences can be hypothesized. In particular, given the possible role of mitochondria in arrhythmogenesis [12], the cause may be the influence of mtDNA polymorphism on the functional features of the electron-transport chain components encoded by it.

To test this assumption, we performed mtDNA genotyping of patients with CRD to determine the haplogroups to which individual mtDNAs belong. The results were compared with previously published data obtained for patients with CHD without life-threatening cardiac rhythm disturbances [9]. Fig. 1 shows that the predominant haplogroup in the studied samples is mtDNA of the H branch (41%). In addition to the haplogroups shown in the figure, single cases of mtDNA carriers of haplogroups A, X, U7, U8a1, N1b1, R1a, R0a, and N2a were registered in the sample we studied. Such results are in good agreement with the literature data. Thus, haplogroup H is known to be prevalent among Caucasoids [13]. Moreover, the association of mtDNA haplogroup H carriage with CHD or CHD-related phenotypes has been shown [9, 14, 15].

It is well known that the belonging of each individual's mtDNA to a certain haplogroup means that it is a carrier of all nucleotide substitutions that have consistently occurred in the history of this haplogroup and are reflected in the phylogenetic scheme of human mtDNA [11].

We evaluated the carriage and occurrence of missense polymorphisms of genes encoding mitochondrial electron-transport chain proteins (amino acid substitutions in proteins), as well as rRNA and tRNA genes in the sample under consideration. Figure 2 presents data reflecting the prevalence of such substitutions in CHD patients with life-threatening cardiac rhythm disturbances. These results were almost similar to those shown when mtDNA was analyzed in patients with CHD without life-threatening rhythm disturbances [9]. The situation is different when assessing the frequency of combined occurrence of two or more missense substitutions in genes of different electron-transport chain complexes, as well as simultaneously in 12S and 16S rRNA genes. As shown in Fig. 3, in contrast to patients with uncomplicated CHD, in our study mtDNA of patients with life-threatening cardiac rhythm disorders were 1.5 times more likely to have multiple missense polymorphisms in genes of proteins belonging to two different electron-transport chain complexes. For genes with missense substitutions in three electron-transport chain complexes, as well as with simultaneous substitutions in 12S and 16S rRNA, these differences were even more pronounced and amounted to 1.6- and 1.7-fold, respectively.

Our results are consistent with previously published data on the role of metabolic component in arrhythmogenesis in ischemic heart disease [16]. The higher frequency of carriage of combined amino acid substitutions in electron-transport chain proteins, as well as 12S and 16S rRNA, that we found requires further genetic studies. This will improve the accuracy of predicting the development of life-threatening cardiac rhythm disturbances in CHD.

CONCLUSION

1. Mitochondria of patients with coronary artery disease and life-threatening heart rhythm disorders have a reduced functional reserve.
2. The frequency distribution of the major mtDNA haplogroups of patients with coronary artery disease and life-threatening cardiac rhythm disorders is consistent with the population.
3. Patients with ischemic heart disease with life-threatening rhythm disturbances are characterized by a high frequency of carriage of combined polymorphisms in mtDNA genes encoding mitochondrial electron-transport chain proteins and mitochondrial rRNAs.

REFERENCES

1. Bockeria OL, Biniashvili MB. Sudden cardiac death and ischemic heart disease. *Annaly Aritmologii*. 2013;10(2): 69-79. (In Russ.). https://doi.org/10.15275/annaritmol.2013.2.2.
2. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125(4): 620-637. https://doi.org/0.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838.
3. D'Souza AR, Minczuk M. Mitochondrial transcription and translation: overview. *Essays in Biochemistry*. 2018;62(3): 309-320. https://doi.org/10.1042/EBC20170102
4. Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human radiation and disease. *Cell*. 2015; 63(1): 33-8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.067.
5. Egorova MV, Afanas'ev SA. Isolationof mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(11): 22-28. (In Russ.).
6. Egorova M.V., Afanasiyev S.A. Regulatory role of free fatty acids in maintain of membrane homeostasis in heart mitochondria at experimental myocardial ischaemia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(3): 31-37. (In Russ.). https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-31-37.
7. Rebrova TY, Korepanov VA, Afanasiev SA. Age Peculiarities of Respiratory Activity and Membrane Microviscosity of Mitochondria from Rat Cardiomyocytes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;170 (3): 368-370. https://doi.org/10.1007/s10517-021-05069-8.
8. Maniatis T, Fritsch E, Sambrook J. In the book. Molecular cloning. Moscow 1984: 479. (In Russ.).
9. Golubenko MV, Shumakova TV, Makeeva OA, et al. Mitochondrial DNA polymorphism and myocardial ischemia: Association of haplogroup H with heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4): 70-77. (In Russ.). https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77.
10. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nature Genetics*. 1999;23(2):147. https://doi.org/10.1038/13779.
11. van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Human Mutation*. 2009;30(2): 386-394. https://doi.org/10.1002/humu.20921.
12. Gambardella J, Sorriento D, Ciccarelli M, et al. Functional Role of Mitochondria in Arrhythmogenesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;982: 191-202. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_10.
13. Achilli A, Rengo C, Magri C, et al The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(5): 910-8. https://doi.org/10.1086/425590.
14. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J, Rego-Pérez I, et al. Mitochondrial haplogroups H and J: Risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012;7(8): e44128. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044128.
15. Palacín M, Alvarez V, Martín M, et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011;11(1): 176-181. https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.09.004.
16. Afanasyev SA, Egorova MV, Kondratyeva DS, et al. Contribution to a potential metabolic component of arrhythmogenic ressitance of myocardium in simultaneous development of post-infarction myocardial remodeling and diabetes mellitus. *Journal of Arrhythmology*. 2010;60: 65-69. (In Russ.).

https://doi.org/10.35336/VA-1213

ECG-BASED RISK STRATIFICATION OF SUDDEN CARDIAC DEATH AND LIFE-THREATENING VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

D.A.Stepanov, A.A.Tatarinova
FSBI "Almazov NMRC" of the MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova st.

Risk stratification of sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias remains an unsolved problem of modern cardiology. Technological progress in the field of electrocardiography and cardiac monitoring enables discovering and researching potential ECG risk predictors based on novel methods of ECG data analysis.

Key words: sudden cardiac death; ventricular arrhythmias; ECG predictors; QRST angle; fragmented QRS; ventricular late potentials; T-wave alternans; heart rate variability; heart rate turbulence; novel ECG markers

Conflict of interest: none.
Funding: The study was funded by government contract of the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 123021000126-0)
Received: 16.05.2023 **Revision received:** 26.09.2023 **Accepted:** 23.09.2023
Corresponding author: Danila A. Stepanov, E-mail: daniel36611b@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

D.A.Stepanov - ORCID ID 0000-0001-7032-8800, A.A.Tatarinova - ORCID ID 0000-0001-5955-2529

For citation: Stepanov DA, Tatarinova AA. ECG-based risk stratification of sudden cardiac death and life-threatening ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1): e1-e15. https://doi.org/10.35336/VA-1213.

Holter monitoring (HM) electrocardiogram (ECG) data reveal that sustained ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) constitute the predominant cause of sudden cardiac death (SCD) in the majority of cases (80%) [1]. Consequently, these ventricular arrhythmias (VAs) are categorized as «life-threatening» (LTAs) in research papers addressing SCD, and their documentation is frequently regarded as a research endpoint, parallel to the occurrence of sudden death itself.

Ventricular arrhythmias (VA) are indicative of myocardial electrical instability (EMI), but not all of them pose a life-threatening risk. Hence, the contemporary approach to the study of VA is multifaceted. It considers the arrhythmia substrate, which is influenced by the underlying disease, its clinical-electrocardiographic and electrophysiological (EP) characteristics (including the connection with provoking factors), and VA indicators of EMI. This approach aims to enhance the prediction of the potential transformation of various forms of VA into LTA (see Fig. 1).

The substrate for the development of LTA involves pathological changes in the heart at the tissue and cellular levels, leading to disruptions in the electrical stability of the myocardium. These changes encompass areas of fibrosis and scar tissue, alterations in the conductive system (e.g., ventricular tachycardia with circulation along the left bundle branch, more common in patients with structural heart disease, interfascicular ventricular tachycardia, and fascicular ventricular tachycardia, presumably associated with abnormal electrophysiological properties of the Purkinje fiber section), as well as channelopathies (such as Brugada syndromes, prolonged QT (LQTS), short QT (SQTS), and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia). Triggering factors of VA are myocardial ischemia,

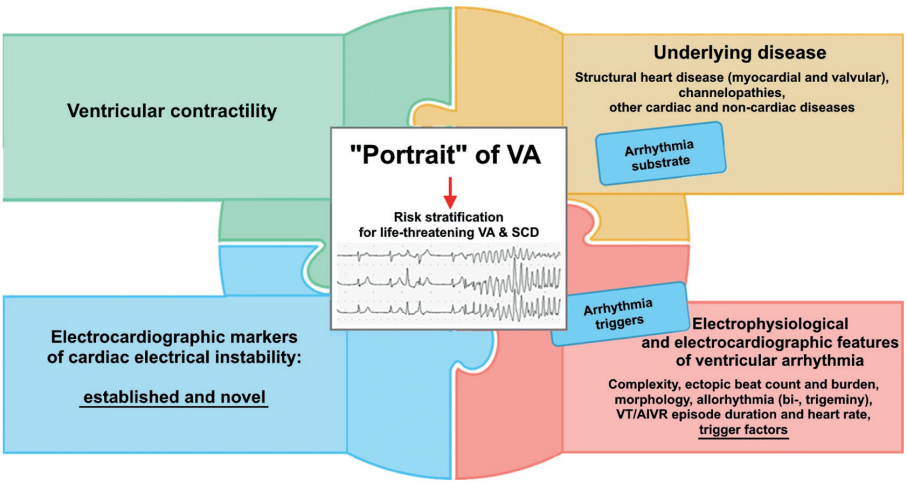

Fig. 1. A comprehensive approach to the study of arrhythmogenesis of ventricular arrhythmias (VA), hereinafter referred to as SCD - sudden cardiac death, VT - ventricular tachycardia, AIR - accelerated idioventricular rhythm.

© Autors 2024
CC BY 4.0

inflammation, impaired sympathovagal or electrolyte balance, and psychogenic factors.

Researchers employ various categorizations of ECG markers for EMI, considering ECG cycle phases (depolarization and repolarization), the component of arrhythmogenesis (substrate and trigger), and evaluation methodology (morphology of cardiac signal elements and integral assessments requiring the accumulation of ECG data with subsequent processing).

The review aims to assess the current state of foreign and domestic research on the use of ECG indicators of EMI for predicting and stratifying the risk of LTA and SCD. Additionally, it aims to explore new directions in the study of this problem. The review considers the results of large studies and meta-analyses from 2010-2023 and reflects the representation of indicators in current clinical guidelines. The basic search strategy is summarized in Table 1. The comparative analysis of search results reveals a significant quantitative predominance of foreign studies. Foreign studies typically involve larger sample sizes, often consisting of thousands of patients, and exhibit a multicenter nature, contributing to increased result reliability. Based on the results of the review, an integrative Table 2 was generated to summarize the ECG parameters and thresholds associated with increased risk of SCD.

PR interval duration

Alterations in the duration of the PR interval, indicative of fluctuations in atrioventricular (AV) conduction speed, have been recognized as potential markers associated with an elevated risk of cardiovascular mortality, encompassing instances of SCD. Increased PR interval duration (AV blockade of the 1st degree) in young individuals without significant concomitant pathology is usually associated with the influence of the parasympathetic nervous system, whereas in older individuals it is more likely to be a symptom of structural heart disease. This explains the association identified by some researchers with increased mortality in these patients. In general, the results of the studies are contradictory. Thus, R.Crisel et al. (2011) in a study of the PR interval in patients with stable coronary heart disease (CHD) (n = 938) found an association of its prolongation with a 2.33-fold increase in cardiovascular mortality (p = 0.005), regardless of HR, therapy taken and the average daily duration of ischemia episodes [9].

On the other hand, large cohort studies by J. Magnani et al. - NHANES (2011, n = 7486) and Health-ABC (2013, n = 2722) showed no association of PR interval prolongation with increased total and cardiovascular mortality, including in patients with CHD [10, 11]. A study by F.Holmqvist et al. (2015, n = 9637) also found no association of PR prolongation with increased mortality, including SCD [12]. C.Kwok et al. (2016) in a meta-analysis that included 14 studies (n = 400750) found an association of 1st degree AV blockade with increased overall mortality (relative risk (RR) = 1.31) and increased risk of AF (RR = 1.47), but differences in mortality from cardiovascular causes were not significant. The authors of the meta-analysis refrained from categorical conclusions, explaining the inconsistency of the available studies by the heterogeneity of samples and research methods, and stating the need for additional study of the problem [13]. It is worth noting that the differences in the results obtained in the studies may be due to a different cause of PR interval prolongation. The study by E. Soliman et al. (2014, n = 7501) found no significant increase in mortality in individuals with PR duration >200 ms; however, within this group, significantly higher mortality (RR = 2.00) was observed in individuals with a higher value of the ratio of P wave duration to PR interval duration. According to the authors, this correlates with the results of earlier studies linking the risk of adverse cardiovascular events with P wave duration, i.e., intra-atrial conduction disturbance - including the previously mentioned NHANES [14].

There are few studies investigating PR prolongation as a predictor of risk for direct VA and SCD. Of interest is the work of Y.Li et al. (2019), who found an association of increased corrected PR interval (calculated as PR/RR ratio) with increased risk of VA (RR 2.230, $p < 0.001$) and SCD (RR = 2.105, p = 0.024) in patients with implanted cardioverter-defibrillators (ICDs)/cardiac resynchronization therapy (CRT) devices. The authors note that in addition to the association of PR prolongation with the presence of structural myocardial damage that increases the risk of VA, the association may be due to the use of PR duration cor-

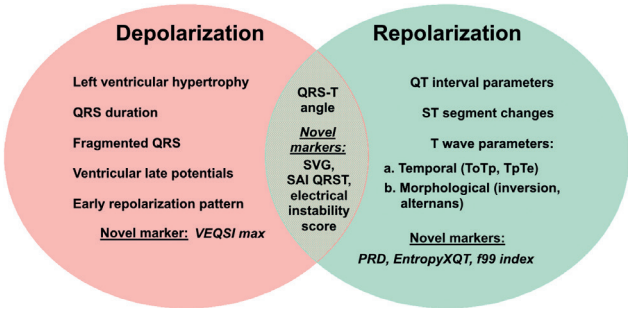

Fig. 2. Categorization of EMI markers according to the phases of the ECG cycle, hereinafter, LVH - left ventricular hypertrophy, EntropyXQT - repolarization entropy, f99 - repolarization fragmentation index, PRD - periodic repolarization dynamics, SAI - area under the QRST curve, SVG - spatial gradient vector, VEQSI max - maximum duration of ventricular ectopic complex.

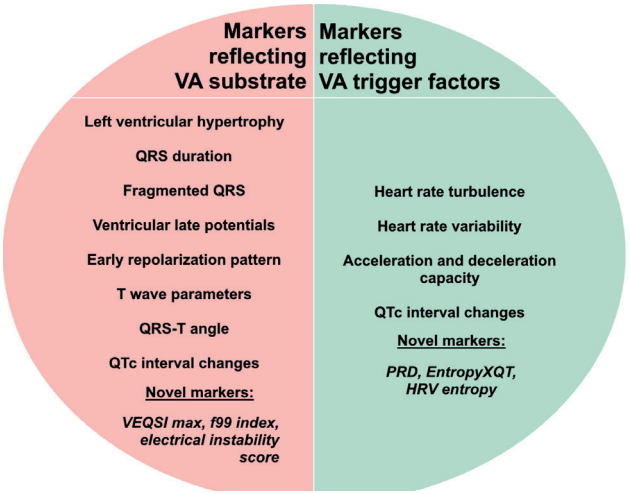

Fig. 3. Categorization of EMI markers according to the reflected component of LV arrhythmogenesis, hereinafter EMI - electrical myocardial instability.

rection for HR, since resting tachycardia is also associated with an increased risk of VA and SCD [15].

In contrast to prolongation, shortening of the PR interval has long been recognized as a marker of increased risk of SCD. This ECG phenomenon is characteristic of the preexcitation syndromes: Wolff-Parkinson-White (WPW) and Laun-Ganong-Levin (LGL; the existence is not recognized by all investigators). The typical arrhythmia in these syndromes, AV reciprocal tachycardia, is usually not fatal. However, the development of AF in these patients can be life-threatening because of the potential for 1:1 conduction through additional pathways, causing extremely high rates of ventricular contractions, which could potentially progress to AF. Although patients with WPW syndrome have a higher incidence of AF than the population average of up to 30%, their associated increased risk of SCD is small, at about 0.6% per year. Researchers investigating the problem of SCD in patients with WPW syndrome are attempting to increase the detection of higher-risk patients. The short (<250 ms) effective refractory period of an additional conduction pathway, the presence of multiple additional pathways or their septal localization, and the possibility of induction of any supraventricular tachycardia during EP study are considered as additional predictors [16].

The strategic approach in managing individuals with pre-excitation syndromes and AF, including decisions regarding cardioversion, selection of antiarrhythmic agents, and the consideration of ablation for additional rapid conduction pathways, holds critical implications for patient well-being. This significance is duly addressed in both domestic and international guidelines specifically focused on AF [17-19]. Thus, it can be argued that PQ interval shortening is a recognized marker of increased risk of SCD, but scientific consensus has not yet been reached regarding prolongation (1st degree AV blockade).

QRS complex duration

The duration of the QRS complex reflects the time of coverage of the ventricular myocardium by the depolarization wave. Its increase is associated with a disruption of this process due to structural or functional heterogeneity of the myocardium. According to the results of the study performed by D.Morin et al (2009) on the basis of the LIFE study (including patients with arterial hypertension, n = 9193), an increase in QRS duration for every 10 ms was associated with a 22% increase in the risk of SCD regardless of the presence of left bundle branch blockade (LBBB) [20].

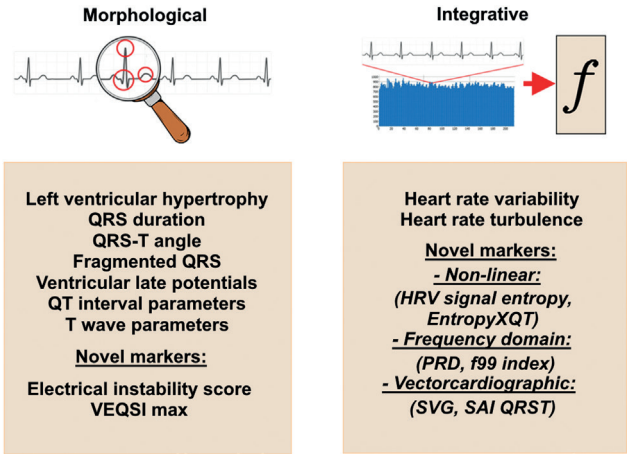

Fig. 4. Categorization of EMI markers according to the assessment methodology, hereafter HRV - heart rate variability.

In a retrospective study by H.Terho et al. (2018, n=9511) in individuals without documented cardiac pathology, QRS prolongation>110 ms was a significant risk factor for SCD. In the 10-year follow-up period, QRS prolongation was associated with a 3.09-fold (p=0.013) increased risk of SCD when analyzed with clinical and anamnestic data and cardiovascular disease (CVD) risk factors. However, at 30 years, QRS prolongation was associated with an increased risk of SCD (2.2-fold) only in univariate analysis (p = 0.003) [21].

Similar data were obtained in a study by A.Holkeri et al (2020, n=6830) on the prediction of the risk of SCD in the general population based on ECG markers. QRS prolongation >110 ms in univariate analysis was associated with a 2.05-fold (p=0.006) increase in 10-year risk of SCD (p=0.006) in multivariate analysis considering other ECG markers. QRS prolongation was among the top five most significant ECG markers, based on which a risk-stratification model was developed [22].

In the current clinical guidelines on VA, SCD, CHD, and implantable devices, QRS complex dilation is considered only from the position of patient selection for CRT: QRS >150 ms and >130 ms (for MoH RF and ESC recommendations [23, 24]) or >120 ms (for AHA/ACC recommendations [25]) is one of the criteria evaluated when deciding on implantation of CRT and CRT-D in patients with CHS, with recommendation class I in patients with LBBB and II without it.

Signs of left ventricular hypertrophy (LVH)

In a study by D.Morin et al (2009), the presence of left ventricle hypertrophy (LVH) was associated with an increased risk of SCD: in a multivariate analysis taking into account clinical and anamnestic data, SCD risk factors, and the presence of LBBB when assessed by the Sokolov-Layon criterion, a 1 mm increase in the criterion value was associated with a 32% increased risk of SCD (p<0.001). In this case, the Cornell voltaic criterion of LVH and the Cornell product did not reach statistical significance of differences [20].

A study by H.Terho et al (2018) also established the value of ECG signs of LVH as a marker of SCD risk: when assessed by the Sokolow-Layon or Romhilt-Estes criterion, the presence of LVH was associated with a 2.67-fold increase in 10-year SCD risk in multivariate analysis (p=0.002). At 30 years, the associated increased risk of SCD was 1.5 times for multivariate analysis (p=0.007) [21].

According to the results of A.Holkeri et al. (2020), signs of LVH by Sokolow-Lyon criteria were also associated with a 1.73-fold increased risk of SCD (p=0.009) in multivariate analysis. Signs of LVH, as well as QRS prolongation, were among the top five most significant ECG markers of increased risk of SCD. However, the authors suggest that in the future a combined criterion based on several indices of LVH should still be used [22].

Domestic and foreign clinical guidelines on VA and SCD mention the assessment of ECG signs of LV hypertro-

phy as a simple and accessible screening method for identifying patients at high risk of SCD (hypertrophic cardiomyopathy (HCMP), Fabry disease, etc.) for further in-depth examination [23, 26, 28].

QRS-T angle

This index reflects the absolute value of the difference between the direction of depolarization and repolarization vectors. A distinction is made between the spatial QRS-T angle, determined from a vectorcardiogram, and the frontal angle, calculated from a normal ECG recording. A case-control study by K.Chua et al (2016) based on the Oregon SUDS database found a strong correlation between frontal QRS-T angle widening and risk of SCD: an angle >97° was associated with a 2.5-fold higher risk of SCD, and a QRS-T angle >90° was also associated with an increased risk of SCD regardless of the presence of intraventricular conduction abnormalities and after adjustment for clinical and anamnestic CV risk factors. According to the authors' findings, the frontal QRS-T angle is an acceptable substitute for the spatial angle and shows prognostic value (PV) with respect to SCD even with electrical axis deviation associated with intraventricular blockades [27].

A study by H.Terho et al (2018) also demonstrated an association of QRS-T angle widening >100° with increased risk of SCD. In a 10-year multivariate analysis, the risk of SCD was 3.4 times higher in patients with a wide QRS-T angle (p=0.009). At 30 years, the associated increased risk of SCD was 1.5 times for multivariate analysis (p=0.007) [21]. In the study of A.Holkeri et al. (2020), QRS-T frontal angle >90° was associated with a 3.14-fold increase in the risk of SCD in univariate analysis (p<0.001), but in multivariate analysis with other ECG markers, the differences in the risk of SCD did not reach statistical significance, so this indicator was not included in the risk stratification model [22]. In domestic and foreign clinical guidelines on VA and SCD, the determination of the QRS-T angle is not mentioned.

Fragmentation of the QRS complex (fQRS)

FQRS, manifested as jagged or extra R' teeth, has been known to researchers since the 1960s. This index reflects impaired depolarization wave propagation and, according to the original theory, is a sign of postinfarction cardiosclerosis or myocardial fibrosis. Subsequently, an alternative theory of fQRS origin was proposed, according to which not only structural but also functional heterogeneity of myocardial electrical properties associated with channelopathies and disorders of autonomous regulation plays a role [30].

The fQRS criteria were formulated by M.Das et al. in 2006 for a narrow QRS complex as the presence in two adjacent leads of one or more additional R' teeth, serrations of the ascending knee of the R wave or the descending knee of the S wave [31]. In 2008, M.Das et al. also proposed criteria for a wide QRS complex: the presence of more than two additional R' or jagged R or S teeth in two adjacent leads, or two additional R' teeth more than 40 ms apart [32]. These studies confirmed the applicability of fQRS as a marker of sustained myocardial infarction (MI) and correlated the presence of fQRS with increased mortality in patients with wide QRS. Subsequently, this indicator has been extensively studied in patient populations with different clinical and anamnestic characteristics, and several meta-analyses and reviews have been performed on the results.

For example, a meta-analysis by G. Luo et al. (2020), which included 19 studies (n = 6914), found that in patients with MI, the presence of fQRS was associated with an increased risk of a serious adverse cardiovascular event, i.e. death from cardiovascular causes or development of non-fatal MI or acute cerebrovascular accident (odds ratio (OR) = 2.48, $p < 0.0001$ for hospitalization period, OR = 3.81, $p < 0.00001$ for distant period) and development of LTA (OR = 2.76, $p < 0.0001$) [33].

A meta-analysis by N. Engstrom et al. (2022, 10 studies, n = 3885) found that in patients with CHF with a background of CHD or non-ischemic cardiomyopathies (CMP) and an indication for an ICD for primary prevention of SCD, the presence of fQRS was associated with increased risk of LTA, discharge and antitachycardic ICD stimulation (OR = 1.51, p=0.04) and increased all-cause mortality (OR = 1.68, p=0.01). The authors note the significant heterogeneity of the samples of studies included in the meta-analysis, which explains the low reliability values [34].

Table 1.

Strategy for searching for publications in scientometric databases

Language	Search means	Keyword combinations	
English	PubMed, Google Scholar, Scopus scientific databases	Basic	(SCD OR Sudden cardiac death OR Sudden arrhythmic death) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors)
		Clarifying	(Ventricular AND (Arrhythmia OR Dysrhythmia)) AND (ECG OR Electrocardiography OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors)
		Clarifying	(Name of disease) AND (Name of ECG marker)
Russian	Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka electronic library.	Basic	SCD OR Sudden cardiac death OR Sudden arrhythmic death) AND (ECG OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors)
		Clarifying	(Ventricular AND (Arrhythmias OR Rhythm disorders)) AND (ECG OR Electrocardiographic) AND (Markers OR Predictors))
		Clarifying	(Name of disease) AND (Name of ECG marker)

Several meta-analyses have further explored the value of fQRS as a marker of SCD risk in patients with CMP. For example, a meta-analysis by J.Goldberger et al. (2014, 45 studies, n=6088) found that in patients with dilated CMP (DCMP), the presence of fQRS was associated with a greater than sixfold increased risk of SCD, development of LTA, and justified ICD activations (OR = 6.73, p <0.001) [35]. And a meta-analysis by P.Rattanawong et al. (2018, 5 studies, n=673) found that in patients with HCMP, the presence of fQRS was also associated with a significant increase in the risk of SCD and sustained VT (OR = 7.29, p<0.01) [36].

The FQRS is mentioned in the European clinical guidelines on VA and SCD as a risk marker in patients undergoing surgery for tetrad of Fallot and as one of the indicators to suspect the presence of CHD when examining a patient with first-onset sustained VT [26]. The fQRS is not represented in the domestic and US guidelines. Overall, fQRS may be considered a valuable marker of high risk for overall mortality, SCD, and development of LTA in patients with CHD, CHF, and non-ischemic CMP. Further study of this ECG parameter in groups of patients with ICD and canalopathies seems relevant.

Ventricular late potentials (VLPs)

VLPs were first described in the 1980s as a marker for the presence of areas of non-excitable tissue that disrupt the propagation of the depolarization wave. According to modern concepts, VLPs may reflect not only organic but also functional heterogeneity of myocardial electrical properties - like fQRS described above. The signal-averaged ECG technique with measurement of time and amplitude parameters of the signal of the averaged filtered QRS complex is used for the assessment of VLPs The parameters and criteria for the diagnosis of VLPs are presented in Fig. 5.

Early studies of VLPs after MI found them to be associated with milder inducibility of VT on EMI and an increased risk of LTA and SCD [37]. With the spread of the use of revascularization and rational pharmacotherapy for MI, studies of VLPs in patients with MI have demonstrated mixed results: some have reported a reduction [38] or absence of PC [39, 40], while others have found no significant reduction in the sensitivity and specificity of this index with respect to dangerous VA and SCD [41]. On this basis, the authors J.Waks and A.Buxton (2018) in a review including more than 100 studies concluded that the results of early studies of VLPs cannot be extrapolated to the current population of patients with MI. On average, the sensitivity of VLPs in relation to VA and SCD in this group of patients is about 60%, the assessment of specificity is difficult due to the small number of works differentiating sudden and non-sudden cardiac death. The characteristic feature of VLPs remains the low prognostic value of a positive result (PR PV) and the extremely high (>90%) prognostic value of a negative result (NR PV), i.e., the potential applicability of VLPs for identifying patients at low risk of VA can be argued [42]. In patients with chronic CHD, the most reliable predictor of arrhythmic and CV mortality is the combination of VLPs and left ventricular ejection fraction (LVEF) <30% [43].

Table 2.

ECG parameters are potential predictors of the risk of SCD

ECG parameter	Parameter values associated with increased risk of SCD
PQ interval duration	<120 ms, >200 ms
QRS complex duration	>110 ms
ECG signs of LVH	SV1 + RV5/6 >35 mm according to Sokolov-Layon criterion >5 points on the Romhilt-Estes scale
QRS-T angle	>90-100°
fQRS	Presence of fQRS according to the criteria of Das et al
Late ventricular potentials	Presence of VLP on signal-averaged ECG
QTc interval duration	<330 ms, >500 ms
Duration of QTc components	Increase in rise and fall time of T
Alternation of the t-tine	Presence of macro- and micro alternation of T wave
T-wave inversion	Presence of T-wave inversion in survivors of MI, CMP, Brugada syndrome, LQTS, as part of the pattern of LV systolic overload. Isolated T-wave inversion in the general population.
Heart rate turbulence	Anomalous onset (TO ≥0%) and slope (TS <2.5ms) of turbulence.
Rate of pacing (DC) ≤4.5 ms	Снижение SDNN и LF
Heart rate variability	SDNN and LF reduction
"New" ECG parameters	Increased information entropy of ECG-signal, periodic repolarization dynamics, pathological values of global myocardial electrical heterogeneity parameters, shift of the frequency pattern of repolarization processes to the region of high frequencies.

Note: SCD, sudden cardiac death; LVH, left ventricular hypertrophy; fQRS, fragmentation of QRS; MI, myocardial infarction; CMP, cardiomyopathy; LV, left ventricle; SDNN, standard deviation of R-R intervals; LF, low frequency spectrum complexes.

VLPs PV studies have also been performed in patients with non-ischemic CMPs. A meta-analysis by G.Bazoukis et al. (2019, 7 studies in arrhythmogenic cardiomyopathy (ACMP), n = 672) found a significantly higher risk of VA and SCD in patients with VLPs (OR = 2.38, p=0.002) [44]. Despite the increased incidence of VLPs in HCMP, studies have not demonstrated the value of VLPs as a risk-marker of VA and SCD and in general had contradictory results: while T.Gavaghan et al. (1986) noted no significant differences in the occurrence of VLPs in patients with and without episodes of VT detected during HM [45], T.Cripps et al. (1990) found a significant correlation between the presence of VLPs and episodes of unstable VT during HM, but not with a history of syncope and family history of SCD [46]. There are few more recent studies of this issue. A study by Â.Chaves-Markman et al. (2020) found no significant correlation of the presence of VLPs with syncopal states, VA and family history of SCD in patients with familial HCMP [47]. Patients with DCMP have also been found to have a frequent occurrence of this phenomenon; however, overall, the PC of VLPs was insufficient for use in risk-stratification [48].

The assessment of VLPs is reflected in domestic and European recommendations as a criterion for improving the diagnosis of ACMP in patients with VA (class IB) [23, 26]. In 2020, during the revision of ACMP diagnostic criteria by an international group of experts (D.Corrado et al.), this indicator was not included in the criteria due to its low diagnostic value [29].

Duration of the QT interval and its components

The association of abnormal QT interval prolongation with increased risk of VA and SCD is well established. In the 1960s, authors A.Jervell and F.Lange-Nielsen, later C.Romano et al. and O.Ward described hereditary syndromes including syncopal states at physical or emotional load, high risk of early sudden death and QT interval prolongation [49, 50, 51]. These studies initiated the study of LQTS.

I.Gussak et al. (2000) described for the first time the opposite case - idiopathic short QT syndrome [52]. The hereditary nature, arrhythmogenic potential of SQTS and its association with SCD were described in more detail in 2003. F.Gaita et al [53]. SQTS is much less common than LQTS.

Not only the QT interval but also its constituent components are studied as ECG markers of the risk of SCD, as presented in Fig. 5. A large prospective cohort study by W.O'Neal et al. (2017), based on the ARIC study database (n = 12241), analyzed the relationship between the duration of QT interval components (ST segment duration, rise (ToTp) and fall (TpTe) of the T wave) and the risk of SCD. The interval from the end of the R wave to the apex of the T wave (ReTp) was also analyzed because of the frequent difficulty in determining the onset of the T wave. The model used included known SCD risk factors in addition to ECG parameters. Despite the significant and known association of QT prolongation with risk of SCD, only ToTp duration retained statistical significance after including all constituent components of the QT interval in the model. Prolongation of the ReTp interval also correlated with increased risk of SCD, suggesting that this interval should be used instead of the more difficult to measure T-wave rise time. The authors conclude that in their study, the association of prolonged QT with risk of SCD was due to only one component of this interval, the duration of ToTp, and that a shift from assessment of the entire QT interval to its components (temporal characteristics of the T wave) may improve the accuracy of SCD risk stratification. The authors attribute the results of earlier studies in which TpTe duration (reflecting transmural dispersion of repolarization) was associated with risk of SCD to possible differences in sampling and study design. Changes in TpTe duration are more common in individuals with congenital LQTS and HCMP and may be a valuable marker of SCD risk in this group, whereas increased ToTp duration (reflecting delayed repolarization of subepicardial layers) may be a more prognostically important marker in individuals without canalopathies and myocardial hypertrophy, but this hypothesis requires testing [54].

Assessment of QT interval duration during standard ECG is an important diagnostic method (class I) in patients with registered VA or suspected of it, and the study of QT duration and dynamics during provocation tests is necessary in patients with suspected LQTS, which is reflected in domestic and foreign clinical recommendations [23, 26, 28]. Evaluation of individual QT interval components (ToTp, TpTe, ReTp, etc.) is not presented in the guidelines.

Microvolt alternation of the T-wave (MVAW)

The early development of a methodology for the assessment of MVAW dates back to 1988, when the alternative ECG morphology index (AEMI) proposed by J.Smith et al. reflecting the spectral power of microvolt oscillations of the cardiac signal showed a correlation with the risk of induction of VT in patients during EMI [55]. Subsequently, the method of calculating this index, modified by D.Rosenbaum et al. (1994), demonstrated a significant correlation with the risk of VT during EMI (sensitivity 81%, specificity 84%) regardless of the pres-

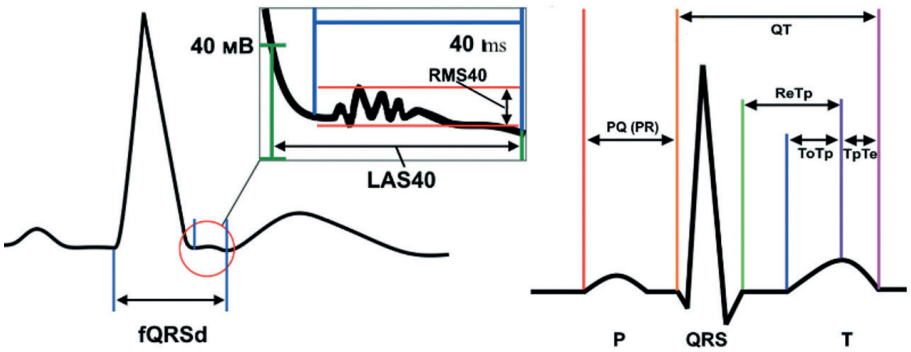

Fig. 5. Assessment of ventricular late potentials (A) and QT interval components (B), where fQRSd is the duration of the averaged QRS, LAS40 is the duration of terminal oscillations with amplitude <40 mV, and RMS40 is the RMS amplitude of terminal oscillations during the last 40 ms of the QRS complex. VLP criteria: fQRS >114 ms, LAS40 >38 ms, RMS40 <20 mV.

ence of structural heart disease [56]. The algorithm for estimation of MVAW using spectral analysis of differences between 128 consecutive T teeth was the first most widely used method of estimation of this index; its essence is shown in Fig. 6. 6. In 2002, B.Nearing and R.Verrier proposed a new method of MVAW estimation based on the calculation of differences between averaged T teeth in even and odd cardiac cycles, called modified moving average (MMA), also presented in Fig. 7. The method was tested in an in vivo experimental model of myocardial ischemization and reperfusion. MVAW indices calculated by the MMA method were significantly higher in animals with FJ developed on the background of ischemia [57].

Numerous studies, including those in patients with CHD and MI, have been devoted to MVAW as a predictor of LTA and SCD. In a series of studies performed in 2000-2010 in patients with MI, T.Ikeda et al. showed high sensitivity (93%) and CI of OR (98%), but low PR PV (28%) of MVAW in relation to the development of VA in them, and also established the association of MVAW presence in the acute stage of MI with a 6-fold increase in the risk of SCD or AF in patients with reduced or preserved LVEF [58-60]. However, other large studies have shown opposite results. Thus, in the studies of M.Gold et al. (2008, SCD-HeFT) and H.Huikuri et al. (2009, CARISMA), no significant differences were obtained in terms of CSD, ICD activation and event-free survival between groups with and without MVAT, regardless of the presence of CHD [61, 62]. The MASTER study performed by T.Chow et al. (2008) on a sample of patients with a history of MI and CHF with low ejection fraction (LVEF) also showed no significant differences between groups with and without MVAW in the annual probability of developing SCD or ICD activation, but patients with MVAW had significantly higher all-cause mortality [63].

A meta-analysis by S. Hohnloser et al. (2009) explored the reason for the differences in outcomes between the MVAW studies. According to the authors' hypothesis, MVAW has value as a predictor of dangerous VAs in patients with an indication for ICD implantation for primary prevention of SCD, but cannot reliably predict the risk of device activation in patients with an already implanted ICD. After reviewing data from the ABCD, MASTER, MADIT-II, and SCD-HeFT trials, the authors found that the number of patients with justified ICD triggering was significantly higher than the number of patients in whom this triggering prevented the development of SCD, with these «excess» triggering events occurring about equally in patients with and without MVAT, reducing the PV of MVAT, i.e., ICD triggering cannot be considered analogous to SCD. In patients without MVAT, ICD implantation has no effect on mortality, whereas in patients with CHD, LVEF <35%, and a positive or indeterminate MVAW test, ICD implantation can achieve a meaningful reduction in mortality. The authors propose to consider the result of the MVAW test when deciding on ICD implantation in patients with LVEF <35% and when referring patients with LVEF >35% but with a history of MI or episodes of unstable VT for advanced arrhythmologic evaluation [64].

In 2011, an expert panel of the International Society of Chem and Noninvasive Electrocardiology issued consensus recommendations on MVAT. According to the authors, the methods of MVAW estimation have been tested and demonstrated their value in risk stratification of VA development in more than 12000 patients, and

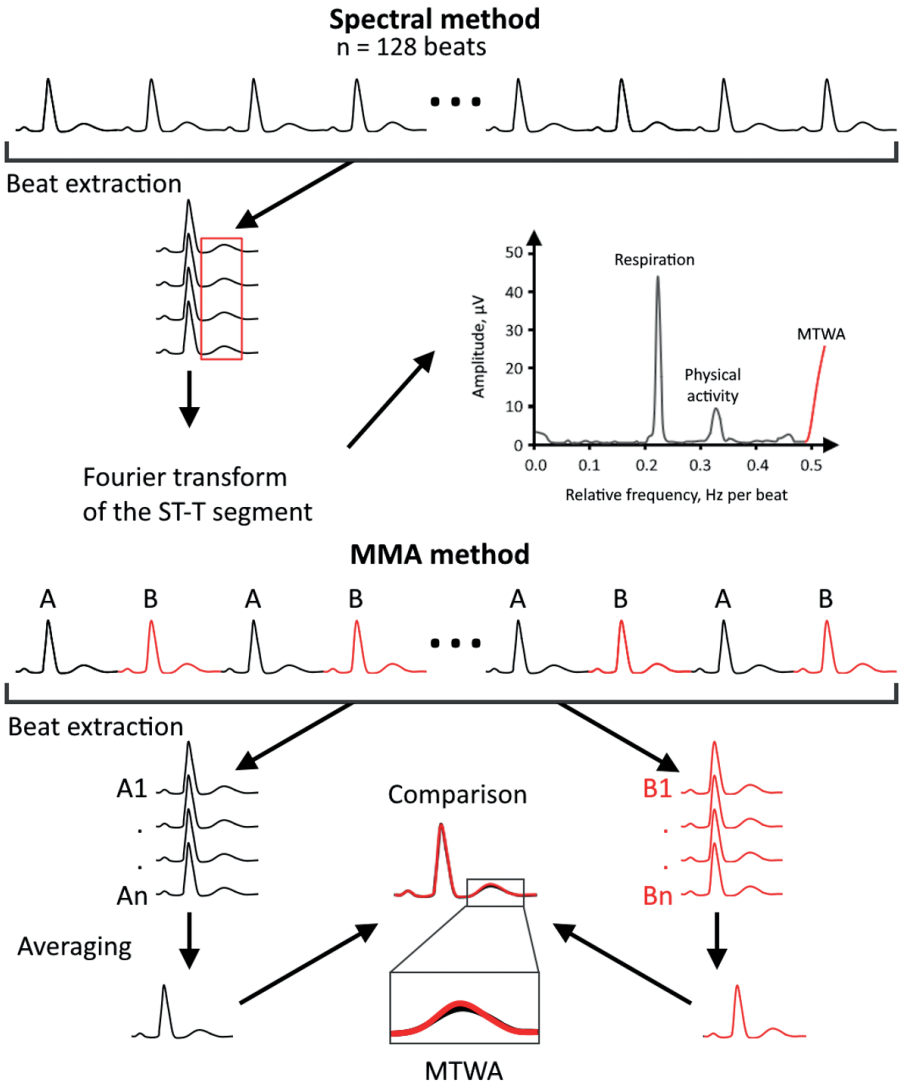

Fig. 6. Techniques for assessing microvolt alternans of the T wave, where the unit "Hz/cardiac cycle (CC)" means that oscillations with a frequency of N Hz/CC occur every 1/N cardiac cycles. Thus, the MTWA has a frequency of 0.5 Hz/CC, between 2 neighboring T waves.

promising directions for further study of this index are its evaluation as a predictor of arrhythmia risk in patients with preserved LVEF and as an index for the choice and direction of therapy [65].

The variability of PP MVAT, which depends on the characteristics of the study population, was the reason for performing a meta-analysis by A.Gupta et al. (2012). In contrast to most previous studies, instead of estimating the PV of PR/RR, which strongly depend on the prevalence of the disease in the study population, the authors performed the likelihood ratio/LR test, which as well as its components (sensitivity and specificity) do not have this feature. The objective of the meta-analysis was to determine the ability of the MVAW test to improve risk-stratification of LTA and SCD. An analysis of 20 studies (n = 5945), including the «MADIT-II-like» (MI survivor and LVEF <30%) and «SCD-HeFT-like» (NYHA class II and III CHF and LVEF <35%) patient populations, yielded rather modest results from the MVAW LR test. Thus, the considered significant LR PR >5 was not achieved (only 1 study achieved an LR PV >3). For LR PV, the results were slightly better: a value <0.2 was achieved in 8 of 17 studies, which is broadly similar to the high zlr pv characteristic of MVAT. The risk-stratifying ability of MVAW was also low in additionally studied populations. Among «MADIT-II-like» patients with a 6% annual risk of SCD, a negative MVAW test distinguished a group with a 4.3% annual risk of SCD, and a positive or indeterminate test distinguished a group with a 7.1% annual risk of SCD. In a population of «SCD-HeFT-like» patients with an annual risk of SCD of 2.95%, the high-risk group identified by the test had a risk of SCD of 3.9% and a low-risk group had a risk of 2.6%. No significant differences in stratification were obtained when the end point with SCD was replaced by the development of ventricular tachyarrhythmias. According to the authors' conclusions, this poor improvement in stratification by the MVAW test is unlikely to significantly improve the selection of patients referred for prophylactic ICD implantation [66].

Thus, the contradictions in the results of studies and meta-analyses support the interest in studying MVAW : both in terms of its potential for clinical application in different patient populations and in terms of the underlying EF mechanisms [67].

The 2017 American Heart Association clinical guidelines dedicated to VA and SCD state that there is no scientific consensus on this ECG indicator [28]. In the domestic and European recommendations, MVAW does not appear, but macroAT is mentioned among the diagnostic criteria for LQTS [23, 26].

T-wave inversion (TTI)

TTI, i.e., change of the T wave polarity normal for the lead in question to the opposite one, is a nonspecific ECG phenomenon and can be both a variant of norm (for example, in the right thoracic leads in children) and a pathologic sign. Pathologic TTI is seen in ventricular hypertrophy (including HCMP), ACMP, takotsubo CMP, LBB blockade, Brugada syndrome and some variants of LQTS, electrolyte disturbances, overdose of cardiac glycosides and psychostimulants, myocardial ischemia, pulmonary embolism., and intracranial hypertension. Cardiomyopathies represent an important cause of sudden death, particularly in young adults, and as a consequence, a large number of studies have focused on TTI in cardiomyopathies. TTI has also been studied in postinfarction patients, as part of the systolic overload pattern in LV hypertrophy, and simply as an isolated ECG phenomenon in the general population.

In a study by B. Milovanović et al. (2006), performed on a sample of 881 MI patients, the presence of TTI in the orthogonal X lead was one of the significant predictors of increased risk of total mortality and SCD (RR 1.9, p = 0.012) [68]. A randomized study by P.Okin et al (2014), which included 7409 patients with arterial hypertension from the LIFE study sample, aimed to evaluate the PV dynamics of the systolic overload pattern. The results of the study were expected: the appearance of ECG signs of systolic overload on antihypertensive therapy was associated with a worse prognosis, including in relation to SCD (OR = 2.19, p = 0.035) [69].

Large cohort studies by Finnish authors have been devoted to the study of TTI as a predictor of risk of SCD in the general population. Thus, J.Laukkanen et al (2014) performed a cohort study of 1951 men (mean age 55.6 years) in which isolated STEMI in the absence of ST-segment depression or NPY blockade was studied. The presence of such TTI was associated with a 3.3-fold (p < 0.001) increased risk of SCD at 20-year follow-up in univariate analysis and improved reclassification by the IDI method (I index 0.014, p = 0.036) when added to a model based on clinical-anamnestic factors [70]. In another already mentioned population-based study by A.Holkeri et al. (2020), TTI was one of the most significant ECG markers of SCD risk (zrR = 2.29, p = 0.005) and was included in the final combined risk-stratification model [22].

TTI has been studied quite closely as a predictor of the risk of SCD in patients with ACMP. T.Agbaedeng et al (2022), based on the results of a meta-analysis of 52 studies on this topic (n = 5485 people), found that TTI in such patients was associated with a 1.12-fold increase in the risk of SCD (p < 0.05). Other important factors were male sex (RR = 2.08), right ventricular dysfunction (RR = 6.99) and fQRS (RR 6.55) [71].

TTI is mentioned in current recommendations on VA and SCD. In the European guidelines, evaluation of STEMI is included in the algorithm for the evaluation of a patient

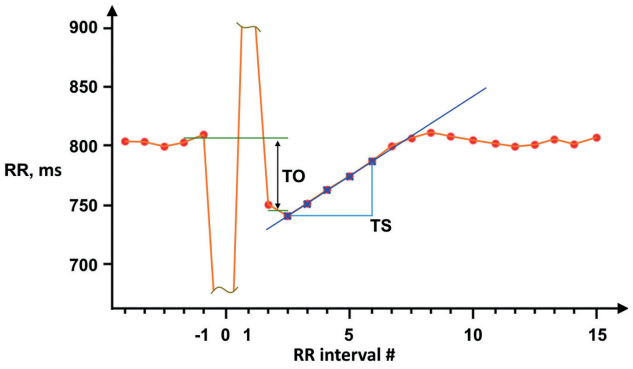

Fig. 7. Heart rate turbulence parameters, where TO is the onset of turbulence (reflecting the acceleration of the rhythm after VE), TS is the slope of turbulence (reflecting the rate of deceleration of the rhythm after initial acceleration). Normal TO <0%, TS >2.5 ms/RR.

with first-onset persistent VT. It has been claimed to be promising for the application of this marker in risk-stratification models [26]. The American Heart Association guidelines present CHF as a diagnostic sign of Brugada syndrome associated with an increased risk of SCD in young individuals [28]. Domestic guidelines do not mention TTI as a «separate» ECG phenomenon [23].

Heart rate turbulence (HRT)

The phenomenon of short-term fluctuations in RR-interval durations after ventricular extrasystole was first described by G. Schmidt et al. (1999) in patients undergoing MI, and subsequently formed the basis of the concept of HRT [72]. HRT is characterized by the parameters of turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS), reflecting the severity of HR change after VE and its recovery rate. These parameters are presented in Fig. 7.

It is reasonable to present a large systematic review and meta-analysis by M.Disertori et al. (2016) evaluating abnormal HRT as a predictor of the development of LTA and SCD in MI patients and in patients with CHF (20 studies, n =12832) [73]. In addition to the study of standard HRT parameters, works devoted to the deceleration capacity (DC) index were included. This marker, calculated on the basis of a series of RR-intervals, reflects the average «severity» of episodes of heart rate slowing during a long ECG recording and, according to the authors of the methodology, characterizes the activity of the parasympathetic part of the autonomous nervous system (ANS). Abnormal HRT had high specificity (70-90%) for total mortality, cardiovascular mortality, and development of arrhythmic events in both patients with CHF (SCD RR = 3.73, VA RR = 2.51) and patients after MI (SCD RR = 4.82, VA RR = 4.48), with the presence of reduced DC further increasing risk. No meta-analysis of the data was performed in the study of HRT impairment in combination with MVAW because of the significant heterogeneity of the data. The authors note the value of abnormal HRT as a predictor of cardiovascular and arrhythmic death risk (PR similarity ratio 4.1 and 2.7, respectively) in postinfarct patients and suggest that HRT assessment should be considered as an additional method of identifying a high-risk group of patients for ICD implantation, but point out the lack of data for postinfarct patients with LVEF <30% and lower PV in the group of patients with CHF. The authors also suggest that the combination of HRT and MVAW should be looked at as improving prognostic value. There is no mention of HRT in the current domestic and foreign clinical guidelines on VA and SCD.

Heart rate variability (HRV)

Systematic study of HRV began in the 1960s of the 20th century and was associated with the development of ECG signal processing techniques and the invention of the HM. Abnormal HRV, reflecting violations of autonomous regulation of physiological processes, is a predictor of increased mortality in populations of patients with cardiologic (MI, CHD) and other diseases.

S.C.Fang et al (2019) performed a meta-analysis of HRV studies in patients with CVD (28 papers, n=3094). The correlation of HRV time and frequency parameters with all-cause mortality and cardiovascular events (including LTA and SCD) was assessed. In patients with MI, low HRV was found to be associated with increased all-cause mortality (RR = 2.27, $p < 0.01$) and risk of CV events including SCD (zrR = 1.41, $p < 0.01$), whereas in patients with stable CHD and CHF, the differences did not reach significance. Among HRV indices, the most significant were low SDNN and power of the low-frequency part of the spectrum (LF). The authors note that their findings do not contradict the results of a previous meta-analysis from 2009 that demonstrated a correlation of reduced SDNN with high mortality in postinfarction patients. The authors explain the absence of reliable correlation between HRV parameters and risk of CV events in patients with stable CHD and CHF by the complexity of hemodynamic and autonomous cardiac regulation disorders in chronic course of the disease, which makes it difficult to unambiguously identify specific markers.

On the other hand, according to the authors' conclusion, the study of HRV parameters in patients with CHD can be considered from the side of tracking the progression of disorders of autonomous regulation of cardiac activity [74]. It also remains promising to study the applicability of HRV assessment for the prediction and risk stratification of CHD in the general population and in patients without severe CVD and comorbidities: there are relatively few studies devoted to this issue.

Domestic and foreign clinical guidelines on VA and SCD do not yet regulate the use of HRV for SCD risk stratification, but the European guidelines of 2022 state the potential promising results of the conducted studies [26].

Risk-stratification models based on combinations of ECG parameters

In addition to analytical search for new ECG markers with high sensitivity, specificity, and PV, a number of authors use a synthetic approach, i.e., identification of combinations of different indices associated with the greatest increase in RR and PV.

A landmark in this direction was the REFINE study by authors D.Exner et al. (2007), which focused on the combined assessment of the substrate of VA and the impact of ANS. In a study of ECG markers in surviving MI patients (n = 322), HRT and MVAW were identified as associated with the highest RR and having the best classification values in ROC (receiver operating curve) analysis. LVEF was also included in the model as a recognized marker of SCD risk. The combined model showed a sensitivity of 62%, specificity of 74%, PR PV of 19% and PR PV of 95%. This low PR PV is a characteristic feature of HRT and MVAW [75].

The mentioned study by A.Holkeri et al. (2019) developed a combined model based on the most reliable ECG markers of SCD risk. It included HR >80/min, PR duration >220 ms, QRS duration >110 ms, signs of LVH, and T-wave inversion. Having a score of 3 or more was associated with a 10-fold increase in the risk of SCD (OR 10.23, $p < 0.001$). The use of an ECG model in addition to the standard one based on clinical-anamnestic and laboratory parameters resulted in an improvement in PC; when assessed by Harrell's C-index (0.028 increase, $p < 0.05$), NRI (0.397, $p < 0.001$) and IDI-statistics (0.037, $p < 0.001$). The combined application of both models reasonably reclassi-

fied 21.1% of SCD cases into the high-risk group and 4.0% of non-SCD cases into the low-risk group [22]

A. Frolov et al. (2019) proposed a new combined ECG-based combined model for risk stratification of LTA based on the EMI index. The index was calculated using a regression model accounting for the presence of fQRS, QRST angle >105°, QT duration >394 ms, and MVAW >23 μV with individual component weights. The indicators were selected according to the highest level of reliability of differences. The «balanced» index reflects the depolarization and repolarization phases and includes indices characterizing the substrate and triggers of VA. The results of the study in patients with CV disease (n = 1014) showed a sensitivity of 75%, specificity of 78%, PR PV of 77%, and RR PV of 76%. Also, the standardized calculation formula makes the EMI index convenient for automated evaluation [76].

N. Ilov et al. (2021) presented the first results of an ongoing prospective Russian study on the prediction of the risk of LTA in patients with HFrEF (n = 165). A regression model was constructed by analyzing several ECG markers of EMI, which included the duration of the P wave, the TpTe interval, and the Cornell product value. The model showed a sensitivity of 61.1%, specificity of 59.6% and diagnostic efficiency of 60%. A feature of this model is the inclusion of the P waveform parameter because the association of atrial remodeling with the risk of SCD is also being studied. The authors note the low level of significance of the differences and expect to increase it in the process of accumulating data of the ongoing study [77].

Despite the promising results of the studies performed, clinical guidelines on VA and SCD have not yet presented scales and calculators of SCD risk based on combined ECG patterns.

New ECG markers of myocardial electrical instability

New approaches to the study of ECG data with the use of information theory, nonlinear dynamics and new methods of signal analysis allowed to develop indices and criteria reflecting the features of the frequency pattern, dynamics, self-similarity, and randomness of the processes of electrical activity of the heart and autonomic regulation of cardiac activity. This group includes HRV entropy parameters [78], periodic repolarization dynamics (PRD) [79, 80, 81], global electrical heterogeneity (GEH) parameters [82], QT interval entropy [83], and f99 index [84, 85]. In studies, these indices have demonstrated potential applicability as risk markers for overall and cardiovascular mortality and the development of LTA, including in patients with CHD, MI, and HFrEF. Entropic HRV parameters have also been studied for short-term (within minutes and hours) prediction of SCD and have shown potential promise.

A peculiarity of many new integral ECG indices is their non-obvious and complex explainability, including clinical explanations. Despite the demonstrated PV, the author's methodology of parameter estimation is often a «black box», and the supposed connection with physiological mechanisms is based on unusual or new theories (fractal dynamics of myocardial electrical processes, connection of periodic volley activity by the sympathetic nervous system with repolarization vector oscillations, etc.). New ECG markers are still to be actively studied, but they may be the ones that can help to further understand the pathogenesis of life-threatening arrhythmias and make significant steps toward addressing the problem of primary prevention of SCD.

CONCLUSION

The development of ECG models for risk-stratification of SCD remains an important unresolved problem in modern medicine. In addition to the search for new ECG markers, comparative analysis of PV of long studied, but not studied definitively, «generally recognized» indicators and synthesis of the results of studies is also of interest, but this task is extremely complicated by the heterogeneity of the studied populations and the methods used (endpoints of studies, selected threshold values for ECG markers). Thus, various meta-analyses have demonstrated that the value of ECG predictors significantly depends on the underlying disease, and therefore their study for the assessment of the risk of SCD may be more promising not in the general population, but in relation to specific neologies and considering clinical and anamnestic risk factors of CVD. In addition, the often-observed contradictory results of studies of individual ECG markers may indicate the prospect of studying and evaluating not so much individual parameters as their combinations associated with the strongest increase in the risk of SCD and reflecting different «facets» of VA pathogenesis (substrate and trigger, depolarization and repolarization disorders) and developing risk-stratification models on this basis.

Standardization of approaches to test performance and interpretation of results, validation of new methods and models in prospective randomized trials are important tasks.

A specific trend in modern scientific works on this problem is the synthesis of medical, mathematical knowledge and information technologies, requiring a multidisciplinary approach, since many new ECG indicators require the use of complex, «science-intensive» methods and evaluation algorithms.

The vastness and heterogeneity of the population with risk factors for SCD, the complex multifactorial nature of arrhythmogenesis, and the huge clinical potential of the results of the studies give reason to name the problem of ECG-stratification of SCD risk one of the «holy grails» of cardiology.

REFERENCES

1. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *American Heart Journal*. 1989;117: 151-9. https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90670-4.

2. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98: 2334-51. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2334.

3. Mazur A, Kusniec J, Strasberg B. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia. *Indian Pacing and Electro-*

physiology Journal. 2005;5(2): 86-95.
4. Andrade FR, Eslami M, Elias J, et al. Diagnostic clues from the surface ECG to identify idiopathic (fascicular) ventricular tachycardia: correlation with electrophysiologic findings. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1996;7: 2-8. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00454.x.
5. Grant AO. Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2005;16 Suppl 1: 3-7. https://doi.org/10.1111/j.1540 8167.2005.50104.x.
6. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT syndrome and electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019;8(2): 122-30. https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.
7. Zhilin Qu, Weiss JN. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annual Review of Physiology*. 2015;77: 29-55. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071622.
8. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103: 196-200. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.196.
9. Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, et al. First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *European Heart Journal*. 2011;32(15): 1875-80. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr139.
10. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm*. 2011;8(1): 93-100. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.020.
11. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, et al. Electrocardiographic PR interval and adverse outcomes in older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(1): 84-90. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.975342.
12. Holmqvist F, Thomas KL, Broderick S, et al. Clinical outcome as a function of the PR-interval-there is virtue in moderation: data from the Duke Databank for cardiovascular disease. *Europace*. 2015;17(6): 978-85. https://doi.org/10.1093/europace/euu211.
13. Kwok CS, Rashid M, Beynon R, et al. Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(9): 672-80. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308956.
14. Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the inconsistent associations of PR interval with mortality: the role of P-duration contribution to the length of PR interval. *Heart Rhythm*. 2014;11(1): 93-8. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.003.
15. Li YQ, Zhao S, Chen KP, et al. Heart rate-adjusted PR as a prognostic marker of long-term ventricular arrhythmias and cardiac death in ICD/CRT-D recipients. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(3): 259-264. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.001.
16. Mamchur SE, Ardashev AV. Sudden cardiac death and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2014;(76): 30-36. (In Russ.).
17. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130: e199-e267. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040.
18. 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. *European Heart Journal*. 2021;42(5): 373-498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612.
19. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4594. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594.
20. Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. *European Heart Journal*. 2009;30(23): 2908-14. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp321.
21. Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä TV, et al. Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. 2018;20: 50-5. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.08.002.
22. Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, et al. Predicting sudden cardiac death in a general population using an electrocardiographic risk score. *Heart*. 2020;106(6): 427-433. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315437.
23. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.
24. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy. *European Cardiology*. 2021;16: e55. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364.
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145: e895-e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.
26. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2022;43(40): 3997-4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262.

27. Chua KC, Teodorescu C, Reinier K, et al. Wide QRS-T angle on the 12-lead ECG as a predictor of sudden death beyond the LV Ejection Fraction. *Journal Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(7): 833-9. https://doi.org/10.1111/jce.12989.
28. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138: e272-e391. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000548.
29. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy. *Journal of American Heart Association*. 2021;10: e021987. https://doi.org/10.1161/jaha.121.021987.
30. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118(17): 1697-704. https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.770917.
31. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113: 2495-501. https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.595892.
32. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1: 258-68. https://doi.org/10.1161/circep.107.763284.
33. Luo G, Li Q, Duan J, et al. The predictive value of fragmented QRS for cardiovascular events in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Frontires in Physiology*. 2020;11: 1027. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01027.
34. Engstrom N, Dobson G, Ng K, et al. Fragmented QRS is associated with ventricular arrhythmias in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27(1): e12910. https://doi.org/10.1111/anec.12910.
35. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology*. 2014;63(18): 1879-89. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.021.
36. Rattanawong P, Riangwiwat T, Kanitsoraphan C, et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(4): e12533. https://doi.org/10.1111/anec.12533.
37. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1986;74: 731-45. https://doi.org/10.1161/01.cir.74.4.731.
38. Malik M, Kulakowski P, Odemuyiwa O, et al. Effect of thrombolytic therapy on the predictive value of signal-averaged electrocardiography after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1992;70: 21-5. https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91383-f.
39. Hohnloser SH, Franck P, Klingenheben T, et al. Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation*. 1994;90: 1747-56. https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1747.
40. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *European Heart Journal*. 2005;26: 755-61. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi101.
41. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age and myocardial infarct location. *Circulation*. 1997;96: 202-13. https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.202.
42. Waks JW, Buxton AE. Risk stratification for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Annual Review of Medicine*. 2018;69: 147-164. https://doi.org/10.1146/annurev-med-041316-090046.
43. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2001;104: 436-41. https://doi.org/10.1161/hc2901.093197.
44. Bazoukis G, Letsas KP, Thomopoulos C, et al. Predictors of adverse outcomes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a meta-analysis of observational studies. *Cardiology Reviews*. 2019;27(4): 189-97. https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000220.
45. Gavaghan TP, Kelly RP, Kuchar DL, et al. The prevalence of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: role of ambulatory monitoring and signal-averaged electrocardiography. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1986;16(5): 666-70. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1986.tb00009.x.
46. Cripps TR, Counihan PJ, Frenneaux MP, et al. Signal-averaged electrocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of American College of Cardiology*. 1990;15(5): 956-61. https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90223-c.
47. Chaves-Markman Â, Markman M, Santos-Veloso MAO, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: late potentials and other prognostic markers. *Cureus*. 2020;12(1): e6530. https://doi.org/10.7759/cureus.6530.
48. Milaras N, Dourvas P, Doundoulakis I, et al. Noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy: is ambulatory electrocardiography still relevant? *Heart Failure Reviews* [Preprint]. 2023. https://doi.org/10.1007/s10741-023-10300-x.
49. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *American Heart Journal*. 1957;54(1): 59-68. https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0.
50. Romano C, Genrme G, Pongiglione R, et al. [Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr*. 1963;45: 656-683. (In Italian)].
51. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *Irish Medical Journal*. 1964;54: 103.
52. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic

short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94(2): 99-102. https://doi.org/10.1159/000047299.
53. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. 2003;108(8): 965-70. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085071.28695.C4.
54. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death. The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(10): e005485. https://doi.org/10.1161/circep.117.005485.
55. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*. 1988;1: 110-21. https://doi.org/10.1161/01.cir.77.1.110.
56. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *The New England Journal of Medicine*. 1994;330: 235-41. https://doi.org/10.1056/nejm199401273300402.
57. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *Journal of Applied Physiology*. 2002;92: 541-9. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00592.2001.
58. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35: 722-30. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00590-2.
59. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-Wave Alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2002;89: 79-82. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02171-3.
60. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48: 2268-74. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.075.
61. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial substudy. *Circulation*. 2008;118: 2022-8. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748962.
62. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30: 689-98. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn537.
63. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T-wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52: 1607-15. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.018.
64. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm*. 2009;6: 36-44. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.10.011.
65. Verrier RL, Klingenheben T, Malik M, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility - consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(13): 1309-24. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.029.
66. Gupta A, Hoang DD, Karliner L, et al. Ability of microvolt T-wave alternans to modify risk assessment of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2012;163(3): 354-64. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.021.
67. You T, Luo C, Zhang K, et al. Electrophysiological mechanisms underlying T-Wave Alternans and their role in arrhythmogenesis. *Frontires in Physiology*. 2021;12: 614946. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.614946.
68. Milovanović B, Krotin M, Vuković D, et al. [Early risk predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction: results of follow up of 881 patients. *Serbian Archives of Medicine*. 2006;134(11-12): 482-7. (In Serbian)]. https://doi.org/10.2298/sarh0612482m.
69. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation*. 2009;119(14): 1883-91. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812313.
70. Laukkanen JA, Di Angelantonio E, Khan H, et al. T-wave inversion, QRS duration, and QRS/T angle as electrocardiographic predictors of the risk for sudden cardiac death. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(7): 1178-83. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.026.
71. Agbaedeng TA, Roberts KA, Colley L, et al. Incidence and predictors of sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a pooled analysis. *Europace*. 2022;24(10): 1665-1674. https://doi.org/10.1093/europace/euac014.
72. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *The Lancet*. 1999;353: 1390-6. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08428-1.
73. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Heart rate turbulence is a powerful predictor of cardiac death and ventricular arrhythmias in postmyocardial infarction and heart failure patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(12): e004610. https://doi.org/10.1161/circep.116.004610.
74. Fang SC, Wu YL., Tsai PS. Heart Rate Variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Biological Research for Nursing*. 2020;22(1): 45-56. https://doi.org/10.1177/1099800419877442.
75. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINE study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(24): 2275-84. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.042.

76. Frolov AV, Vaykhanskaya TG, Melnikova OP, et al. Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12): 55-61. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-55-61.
77. Ilov NN, Surikova ON, Boytsov SA, et al. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12): 4661. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4661.
78. Shi M, He H, Geng W, et al. Early detection of sudden cardiac death by using ensemble empirical mode decomposition-based entropy and classical linear features from heart rate variability signals. *Frontires in Physiology*. 2020;11: 118. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00118.
79. Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(4): 1770-80. https://doi.org/10.1172/jci70085.
80. Rizas KD, McNitt S, Hamm W, et al. Prediction of sudden and non-sudden cardiac death in post-infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction by periodic repolarization dynamics: MADIT-II substudy. *European Heart Journal*. 2017;38(27): 2110-8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx161.
81. Rizas KD, Doller AJ, Hamm W, et al. Periodic repolarization dynamics as a risk predictor after myocardial infarction: Prospective validation study. *Heart Rhythm*. 2019;16(8): 1223-31. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.024.
82. Perez-Alday EA, Bender A, German D, et al. Dynamic predictive accuracy of electrocardiographic biomarkers of sudden cardiac death within a survival framework: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1): 255. https://doi.org/10.1186/s12872-019-1234-9.
83. DeMazumder D, Limpitikul WB, Dorante M, et al. Entropy of cardiac repolarization predicts ventricular arrhythmias and mortality in patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace*. 2016;18(12): 1818-28. https://doi.org/10.1093/europace/euv399.
84. Giuliani C, Agostinelli A, Fioretti S, et al. Abnormal repolarization in the acute myocardial infarction patients: a frequency-based characterization. *The Open Biomedical Engineering Journal.* 2014;11(8): 42-51. https://doi.org/10.2174/1874120701408010042.
85. Giuliani C, Swenne CA, Man S, et al. Predictive power of f99 Repolarization Index for the occurrence of ventricular arrhythmias. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(2): 152-60. https://doi.org/10.1111/anec.12274.

https://doi.org/10.35336/VA-1224

CLINICAL ROLE OF TRIGGERS AND MODULATION FACTORS OF VENTRICULAR ARRHYTHMOGENESIS IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

E.V.Shlyakhto, E.A.Ryngach, A.A.Tatarinova, T.V.Treshkur
FSBI «Almazov NMRC» of MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Ventricular arrhythmias are more commonly associated with coronary artery disease. However, ventricular arrhythmogenesis can be initiated by various trigger factors against its background. The substrate of arrhythmias in various nosological forms of stable coronary heart disease is heterogeneous. The patient may have stable exertional angina without severe fibrosis or have a history of myocardial infarction with significant scarring. Therefore the predictive value and prognostic significant of ventricular arrhythmias is not always unambiguous. Thus, for the successful treatment of arrhythmias as a main component of the prevention of sudden cardiac death, an individualized pathogenetic approach is the most important. The purpose of this article is to analyze and clinically interpret the results of studies, publications for 1980-2023, in which the authors describe the etiological, pathophysiological, pathomorphological characteristics of ventricular arrhythmias and their predictive value and prognostic significant for patients with stable coronary artery disease.

Key words: ventricular arrhythmias; coronary artery disease; sudden cardiac death; chronic coronary artery disease; triggers and modulation factors of arrhythmias; substrate

Conflict of interest: none.
Funding: The study was funded by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 123021000126-0).
Received: 23.06.2023 **Revision received:** 25.09.2023 **Accepted:** 28.09.2023
Corresponding author: Elena A. Ryngach, E-mail: panochkaru@yandex.ru

E.V.Shlyakhto - ORCID ID 0000-0003-2929-0980, E.A.Ryngach - ORCID ID 0000-0003-2795-5774, A.A.Tatarinova - ORCID ID 0000-0001-5955-2529, T.V.Treshkur - ORCID ID 0000-0002-7976-5588

For citation: Shlyakhto EV, Ryngach EA, Tatarinova AA, Treshkur TV. Clinical role of triggers and modulation factors of ventricular arrhythmogenesis in stable coronary artery disease. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1):e16-e26. https://doi.org/10.35336/VA-1224.

Despite advances in prevention, diagnosis and treatment, coronary heart disease (CHD) remains one of the main causes of sudden cardiac death (SCD), and with increasing patient age its share reaches 85-90% of cases [1, 2]. It is proved that the most frequent immediate mechanism of SCD is fatal ventricular tachyarrhythmias: monomorphic ventricular tachycardia (VT) with transition to ventricular fibrillation (VF) - in 62.4% of cases, VT of «torsades de pointes» type - in 12.7%, primary VF - in 8.3% [3, 4]. The results of basic and clinical research in the pathogenesis of ventricular arrhythmias (VAs) suggest that they require a combination of several factors predisposing to myocardial electrical instability (MEI). Other things being equal, the qualitative and quantitative characteristics of VA may differ significantly in their prognostic value depending on the combination of substrate, modulating and triggering factor (Table 1).

The substrate of VA can be at the cellular and tissue level, fixed and dynamic, local and diffuse. In fact, the substrate is the pathomorphologic component of the underlying disease. Triggering factors are the immediate triggers for the development of arrhythmias. Modulating factors can be internal, developing against the background of the underlying disease, and external. They have the capacity to modulate the outcome of trigger factors in a manner that renders the same trigger capable of eliciting distinct effects on the progression of arrhythmias. The outcome of the interaction of modulating and triggering factors with the substrate always depends on the specific clinical situation, which must necessarily be taken into account. That is why VA cannot be regarded as an isolated electrocardiographic (ECG) phenomenon that implies unambiguous prognostic value and universal tactics of patient management. Since our review focuses on VA in stable CHD, the substrate, triggering and modulating factors will be considered within its possible clinical scenarios, mainly in preserved and moderately reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF). In the following, the most prognostically dangerous and/or frequently occurring variants of substrate, triggering and modulating factors, including their interactions, will be discussed, taking into account the risk of life-threatening arrhythmias and possible directions of influence on them.

Several classifications have been proposed for stratification of VA according to the degree of potential danger. In 1971, B.Lown and M.Wolf first developed a 5-point grading system of VA for patients with acute myocardial infarction (MI) [5]. Later M.Ryan (1975) modified it for patients with stable CHD, where 3-5 gradations were classified as «high» and considered as potentially dangerous [6]. This notion was based on studies showing that in CHD patients on cardiac electrophysiological study (EPS), VF

© Autors 2024 CC BY 4.0

always developed after paired extrastimuli that contributed to shortened refractoriness and MEI formation. And further progression of arrhythmia to VT further reduced the refractoriness of the heart muscle, contributing to the development of fatal VAs.

The risk-stratification proposed by J.T.Bigger in 1984 divides VAs into non-life-threatening, potentially dangerous and dangerous depending on clinical manifestations, as well as the presence of structural heart pathology [7]. The later classification developed by R.G.Myerburg (1984, 2001) also combined only quantitative and qualitative characteristics of arrhythmias, still without taking into account the specific clinical situation of the occurrence of VA, substrate, trigger factors and modulators of arrhythmogenesis. Thus, in the absence of a comprehensive approach to the system of VA stratification, only the combination of CHD with high-grade arrhythmias was a priori considered as dangerous [8]. However, over time, studies began to appear, the results of which indicated that the isolated assessment of qualitative and quantitative characteristics of VA is not sufficient to classify arrhythmias as prognostically unfavorable [2]. Thus, it has been shown that the most unfavorable prognosis in patients with stable forms of CHD is associated directly with transient myocardial ischemia (TMI) - the incidence of SCD in such cases increased up to 20% in pro- and retrospective observations for 5-7 years [9-11]. Therefore, according to a number of authors, it is necessary, first of all, to analyze the relationship between VA and TMI.

Multifactorial contribution of myocardial ischemia to the pathogenesis of ventricular arrhythmias

Back in 1999-2002, ischemic VAs were clearly characterized as follows: exercise-induced (EI), reproducible VAs accompanied by clinical and ECG signs of TMI (angina or its equivalents, as well as reliable ischemic ST-segment changes) [10-12]. [10-12]. An important argument of ischemic origin of arrhythmias is the antiarrhythmic effect (AAE) of nitroglycerin, against the background of sublingual administration of which there is a decrease (both in quantity and complexity), up to complete disappearance of TMI-related VAs [10]. In addition, the results of successful etiopathogenetic treatment of ischemic VA are argued. Thus, it has been shown that the elimination of TMI after complete myocardial revascularization (MR) had a high AAE [13]. The authors elucidated the findings by attributing them to the ischemic nature of VA, as confirmed during the preoperative phase. This ischemic condition was further compounded by the fortuitous alignment of the arrhythmogenesis focus with the territory supplied by the stenosed coronary artery (CA), subsequently subjected to MR. The possibility of predicting AAE of MR in CHD patients based on the performance of a load test with noninvasive topical diagnostics, in which the location of arrhythmia focus (registered during physical activity) was determined with the subsequent comparison of topical diagnostics results with the zone of myocardial ischemia was proposed. If they coincide, a high AAE of MR can be predicted in patients with ischemic VA, while in case of mismatch, AAE from MR should not be expected [14].

These data echo another work performed in a group of patients with CHD who had a single-vessel lesion with hemodynamically significant CA stenosis. This study also resulted in the conclusions that stenting of CA leads to the disappearance of VA when the focus of VA coincides with the area of blood supply of the stenosed CA [15]. Thus, MR can be considered as an opportunity to influence simultaneously both the substrate and the trigger factor of ischemic VAs. These views are based on evidence that ischemia has a large multifactorial influence on MEI and can act as both a substrate and their trigger factor, as well as a powerful modulator of VA [16-18]. Thus, the development of myocardial ischemia is accompanied by inhibition of tissue respiration and simultaneously by activation of anaerobic glycolysis, retardation of fatty acids oxidation, which under normal conditions provide more than 70% of myocardial energy needs.

Adenosine triphosphate (ATP) deficiency is accompanied by impaired activity of ion pumps: sodium-potassium (Na+-K+), calcium (Ca2+), and actin-myosin pump. As a result, cardiomyocytes lose K+, intracellular Ca2+ and Na+ accumulate and, as a consequence, myocardial contractility decreases. Accumulation of Na+ and water in the cytoplasm leads to swelling of organelles, and excess Ca2+ promotes activation of lipases, phospholipases, and lipid peroxidation enzymes. All these changes lead to destabilization of lysosomes, damage to membranes and enzymes of cardiomyocytes. Decreased pH <6.0 in ischemic myocardium combined with local accumulation of catecholamines causes slowing of impulse conduction, decreased excitability with simultaneous increase in refractoriness. All this leads to cellular dissociation, a sharp decrease in the transmembrane resting potential, a decrease in the duration and amplitude of the action potential and the generation of spontaneous electrical activity. The accumulation of cell membrane degradation products and glucose reduction in the myocardium also contribute to the development of MEI and the formation of arrhythmogenesis foci [19]. Within 15 min after perfusion disruption, K+ accumulation occurs outside the ischemic cardiomyocyte. Extracellular hyperkalemia in the border zone serves as a crucial factor in conduction disturbance and conduction block in the early period of ischemia [20-22].

Against the background of acute ischemia, the resting potential of the cardiomyocyte becomes more positive. This is accompanied by slow spontaneous depolarization, including in cells that normally do not have automatism, shortening of the action potential [23]. Simultaneous prolongation of the effective refractory period, continues even after repolarization is completed, and the phenomenon of postdepolarization refractoriness develops [24]. It has been demonstrated that a series of complex and often asymptomatic changes in cardiomyocyte metabolism (the «ischemic cascade») precedes the appearance of clinical symptoms of ischemia [20-22]. In addition, due to activation of neurohumoral mechanisms, levels of norepinephrine, cytokines, endothelin, vasopressin, angiotensin II (AT II), and aldosterone increase in response to the development of acute ischemia. The increase in aldosterone synthesis is realized through activation of type 1 AT II receptors, an increase in cardiac AT II levels and aldosterone synthase

mRNA activity [22, 23]. Hyperactivation of these, initially physiological processes, in stable forms of CHD acquires pathological character. Thus, aldosterone has been found to play a major role in the formation of a number of negative clinical manifestations: sodium and fluid retention, development of endothelial dysfunction (ED), myocardial hypertrophy and fibrosis [24].

Role of endothelial dysfunction in ventricular arrhythmogenesis

It is noted that ED has an important role in the occurrence and development of MEI as a link of ventricular arrhythmogenesis in TMI. The oxidative stress that develops during ischemia promotes the production of vasoconstrictors. First of all, they include endothelin-1 (ET-1), serotonin and products of the cyclooxygenase pathway - prostaglandin H2 (PGH2) and thromboxane A2 [25, 26]. In experimental studies, it was shown that due to its pronounced vasoconstrictor properties, ET-1 can cause life-threatening VAs against the background of acute myocardial ischemia [27]. While other studies have also reliably established a direct arrhythmogenic effect of ET-1, which consists of prolongation or increase in the dispersion of the monophasic part of the action potential, prolongation of the QT interval, development of early postdepolarizations, acidosis leading to increased cellular damage. At the ionic level, the observed electrophysiologic effects of ET-1 are due to the release of Ca2+ ions from intracellular depots, formation of inositol triphosphate, inhibition of the delayed K+ current, and stimulation of the Na+/H+ pump. There is evidence that the use of endothelin receptor antagonists and endothelin-converting enzyme inhibitors by neutralizing the action of EN-1 leads to suppression of vasoconstriction and associated ischemic VA [28,29]. All this makes it possible to consider ET-1 as one of the most important «molecular targets» for treatment in vasospastic angina and primary microvascular angina.

Involvement of the autonomic nervous system in the occurrence of ventricular arrhythmias

The incidence of myocardial ischemia before the manifestation of life-threatening VT/VF has been shown to vary [30]. According to the results of the study by C.J.Pepine et al. ischemia preceded VT in 52% of cases, while in the study by Bayes de Luna et al. ischemia was detected in only 12.6% of patients with VT [3, 31]. It is possible that VA as a clinical manifestation of the «ischemic cascade» of myocardial metabolic disorders may even precede ECG and clinical signs of ischemia [16, 32]. There are indications that a higher incidence of SCD is associated with a decrease in the threshold of VF on the background of the combination of myocardial ischemia and hypersympathicotonia [9, 33]. Thus, simultaneous with ischemia, activation of the sympathetic link of the autonomic nervous system (ANS) significantly increases the concentration of adrenaline/noradrenaline both in the systemic blood flow and in the interstitial space of ischemic myocardium and in the border zone. This fact is explained by local blocking of the mechanism of reverse neuronal capture of sympathetic neurotransmitters [33, 34]. The pathological automatism formed in the distal parts of the conductive system may serve as a mechanism of arrhythmogenesis focus development, or the developing postdepolarizations at reaching the threshold potential may induce VT by the mechanism of trigger activity [31]. In experimental models, such a combination - hypersympathicotonia on the background of ischemia - often led to the development of fatal VA [22, 35].

At the same time, there are works in which no convincing data on the contribution of TMI to the development of VA in patients with stable CHD have been obtained. For example, during 24-hour ECG monitoring, the number of ventricular ectopic complexes (VECs) without signs of myocardial ischemia and against its background did not differ significantly. During stress tests in these patients, the number of VECs in pretest, during TMI episodes and during the recovery period (RP) remained without significant dynamics [36]. Presumably, such data can only suggest that patients with stable forms of CHD may have LA that are both induced by TMI and unrelated, which is not a contradiction [10, 11].

Close correlations between the ANS state, the occurrence of VA and the development of SCD have been established [33, 37, 38]. In experimental and clinical studies, it has been observed that changes in ANS function can both precede the development of VA and, thus, be a modulating factor (by changing the ANS influence on myocardium on the background of undergone MI or chronic ischemia) and directly provoke VA - exercise-induced ANS imbalance, which will already act as a trigger factor. Thus, M.Levy proposed a theory of interaction between sympathetic and parasympathetic parts of the ANS in the regulation of cardiac activity, called «accentuated antagonism», which is currently recognized as the most reasonable [39, 40]. Its essence is that the inhibitory effect of parasympathetic activity in the heart is directly proportional to the level of sympathetic activity at the pre- and postganglionic levels, but vagus action occurs only in conditions of sufficient activity of the sympathetic section of the ANS. D.P.Zipes illustrated that denervated areas of myocardium are hypersensitive to the effects of catecholamines with disproportionate shortening of refractoriness, appearance of refractoriness dispersion and formation of arrhythmogenesis focus [41]. Whereas hypersympathicotonia promotes arrhythmogenesis, the parasympathetic nervous system inhibits negative adrenergic influences on the heart and exerts a protective role against the development of VA and SCD in patients with CHD [33, 42, 43]. However, there are works that, on the contrary, show that myocardial damage can also cause parasympathetic ventricular denervation, which leads, in general, to myocardial electrical inhomogeneity and the occurrence of VA [34, 35].

It is violations of sympathovagal balance that a number of authors explain the occurrence of VA only in the RP of the stress test, especially in the first minutes [44, 45]. VAs that are registered at rest (i.e., in the pre-test period; and at the 4th minute of RP and later), decrease or disappear altogether when sympathetic activity increases (during exercise) and appear/progress in phases with predominance of parasympathetic activity are referred to vagal/vagus-dependent [10, 46]. Thus, one of the most studied, non-invasive and physiologic ways to provoke the influence of the

ANS on VA is the physical exercise tests [11, 47]. It has been shown that in one third of patients in whom VAs were not recorded during diurnal ECG monitoring, arrhythmias were detected only during the physical exercise test. Thus, it is obvious that physical exercise tests occupy an important position in the analysis of LV behavior during exercise, which largely determines the choice of further tactics of patient management and treatment [11, 48, 49].

The value of left ventricular ejection fraction for risk stratification of sudden cardiac death

Among other parameters for risk stratification of SCD, the value of LV contractility has received the most attention. Based on the results of numerous studies and registries, patients with reduced LVEF less than 40% (according to Simpson) are subject to close attention [49, 50]. However, there is an increasing return to the discussion that the isolated use of LV systolic function as a leading predictor of SCD does not fully satisfy risk stratification. This is confirmed by the results of a study in patients with reduced LVEF and implanted cardioverter-defibrillator (ICD), which showed the absence of CD activation in the majority of the observed patients [50]. Given the proven high value of reduced LVEF in the prognosis of SCD, much attention is paid to EPS with programmed ventricular stimulation, particularly in patients with postinfarction cardiosclerosis and moderately reduced LVEF (40-50%) [51, 52]. However, according to other authors, it does not make sense to perform intracardiac EPS in patients with indications for ICD implantation for the primary or secondary prevention of SCD (class III; level of evidence B-R) [53]. However, in a large percentage of cases, these patients did not develop VAs after CD implantation that would have required its triggering.

When comparing the incidence of CD triggering in patients with a history of MI and LVEF >40% with that in the group of patients with LVEF <35%, it was shown that they are comparable (22% and 21%, respectively) [54, 55]. In addition, ICD implantation is a palliative costly way to prevent SCD. In few population studies and registries with inclusion of thousands of observations it is shown that in absolute numbers among cases of SCD patients with normal LVEF predominate [56]. Thus, in a large Dutch registry (Maastricht Circulatory Arrest Registry) and a population-based American study (Oregon Sudden Unexpected Death Study), patients with normal LVEF predominated [57,5 8]. In the 2019 PRESERVE EF study, most cases of SCD were reported in normal LVEF and, according to the authors, the number of such patients will increase exponentially in the future [54]. Given the above-described limitations of LVEF in risk stratification of patients with stable CHD, it became obvious that it should be supplemented with other markers of unfavorable prognosis.

Significance of postinfarction scar in the formation of ventricular arrhythmia foci

Analyzing other pathomorphological factors predisposing to the development of MEI in CHD patients after MI, it was shown that a potential arrhythmogenic substrate in them is the zone separating necrotic and intact myocardium, where areas of fibrosis are interspersed with viable tissue. The microarchitecture of the border zone is the result of complex remodeling processes involving cardiomyocytes, fibroblasts, inflammatory cells, local autonomic innervation, vascularization, and microcirculation [59-61]. Quantitative and qualitative characteristics of myocardial fibrosis are responsible for the reduction of elastic properties of cardiac muscle and the subsequent development of diastolic dysfunction, deterioration of myocardial contractility with the formation of systolic dysfunction, and the development of cardiac rhythm disorders [61].

Statistically significant correlations have been found between myocardial fibrosis and arrhythmic complications, including SCD [62]. For example, a 3% increase in connective tissue volume in the myocardium according to magnetic resonance imaging is associated with a 50% increase in the risk of cardiovascular complications, including ventricular arrhythmias [63]. Proarrhythmic effects of myocardial fibrosis find evidence in cellular heterogeneity - different EP properties of cardiomyocytes and fibroblasts [64, 65]. Such heterogeneity of cardiac muscle leads to slowing of depolarization propagation and dispersion of refractoriness, and conditions for the formation of re-entry loops are formed. This re-

Table 1.

Links in the pathogenesis of ventricular arrhythmias in stable coronary artery disease

Substrate	Disturbance of intercellular contacts and ion homeostasis due to genetic variants; left ventricular hypertrophy; postinfarction scar with peri-scar zone (border with scar tissue) of heterogeneous myocardium; fibrosis diffuse and in the peri-scar zone of heterogeneous myocardium; left ventricular aneurysm; remodeling of cardiomyocytes and cells of the ventricular conduction system in the peri-scar zone of heterogeneous myocardium and in myocardial areas remote from the scar; myocardial changes due to chronic ischemia; zones of hibernating myocardium; endothelial dysfunction; structural pathology of the right ventricle.
Modulating factors	Violation of intercellular contacts and ion homeostasis against the background of chronic ischemia or in the pericardial zone of heterogeneous myocardium; disorders of myocardial autonomous innervation against the background of chronic ischemia or in the pericardial zone of heterogeneous myocardium; metabolic changes in cardiomyocytes against the background of chronic myocardial ischemia; postinfarction damage of intramyocardial vascular network and microcirculation; impaired left ventricular systolic function; impaired left ventricular diastolic function; medications affecting de- and repolarization processes; chronic stress.
Triggers	Transient myocardial ischemia; imbalance of the autonomous nervous system against the background of physical activity or psycho-emotional stress; electrolyte imbalance; endocrine pathology.

quires unidirectional conduction block in the myocardial area; the duration of the re-entry cycle must exceed the maximum refractory period of one of the links in this loop. Such conditions are realized due to anatomical prerequisites - presence of fibrosis/scar tissue areas or disturbance of ionic currents, which cause different refractoriness of myocardium, contributing to the occurrence of VA both by the mechanism of re-entry and pathological automatism [48, 49]. The results of the works of some authors demonstrate that it is of great clinical value to identify patients with insignificant fibrotic fields in myocardium at early stages of heart failure (with borderline reduction of LVEF). However, in routine cardiology practice, there are insufficient methods to suspect its presence in the early stages of examination.

At the molecular level, a statistically significant correlation was found between the concentration of N-terminal propeptide of procollagen type III in serum and the volume fraction of collagen III in patients with CHD and heart failure during fibrosis development [67]. The main cells of fibrogenesis in myocardium are recognized as fibroblasts, which have the highest affinity for intact tissue and are also able to form as a result of epithelial-mesenchymal transition in response to injury that stimulates the expression of factors such as ED-1, transforming growth factor 1β (TGF-1β) and angiotensin II [67-70]. Oxidative stress, the final common pathway of myocardial damage in CHD, is of great importance for fibrosis initiation [71]. However, there are a number of questions that require further study regarding the above biomarkers, which have the most convincing evidence base of diagnostic value at the present stage. An important aspect of the study of fibrosis is not only its interpretation as a typical pathologic process, but also its consideration as a systemic lesion of various organs and tissues.

Since proving the role of fibrosis in the development of myocardial dysfunction as an arrhythmogenic substrate, it has been considered as a promising therapeutic target. Moreover, fibrogenesis is regarded as a dynamic process capable of regression or significant reduction in the rate of progression under certain conditions [72]. In particular, eliminating the provoking influence is one of the main and effective therapeutic approaches. However, in current practice, the most realistic therapeutic goal is to slow the progression of fibrosis rather than its regression as a possible effect on the substrate of ventricular arrhythmogenesis [72]. For example, treatment of the underlying disease, CHD, with drugs such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, aldosterone antagonists, and statins have antifibrotic effects. Such therapy is able to induce reverse cardiac remodeling and reduce the incidence of potentially dangerous VAs [73].

At the same time, it is impossible not to point out that in some studies it was found that in 1.2% of cases in patients with undergone MI there is an occurrence of VT, the focus of which is localized in a part of the myocardium that is not associated with either TMI or postifarction scar. It is emphasized that patients with postifarction scar may have LV-derived but non-ischemic VTs. For example, VT with focal localization in the basal regions of the LV suggests a potential nonischemic perivascular substrate [74].

Right ventricular arrhythmias in patients with stable ischemic heart disease

Arrhythmias located in the right ventricle (RV) deserve special attention; more often they are considered either as a manifestation of structural pathology of the RV (e.g., in arrhythmogenic cardiomyopathy of the RV) or as idiopathic rhythm disturbances. Only a few clinical works cover the problem of right ventricular localization in patients with CHD. As far back as 1996, J.L.Merino et al. described a case of a patient with postifarction scar in LV, in whom invasive mapping was used to verify VT, the arrhythmogenesis focus of which was localized in RV [75]. Similar results were demonstrated in 3 clinical cases of successful treatment of VA in patients with left ventricular scar after IM, the focus of which was localized in the RV [76, 77]. In another observation, it was shown that VT in patients with postifarction scar typically involves the LV endocardium and involvement of the RV in the arrhythmogenic substrate is considered uncommon but occurs in 1.8% [78]. Thus, it is necessary to emphasize once again the role of topical diagnosis of VAs and detailing the causes of their occurrence in the RV structures, which, in turn, is significant when choosing an approach to the correction of these arrhythmias.

Role of psychological factor in ventricular arrhythmogenesis in patients with stable forms of ischemic heart disease

Among the important triggers inducing VA, many authors consider the proven causal relationship of arrhythmia with anxiety, anxiety-phobic, and neurotic disorders, both in the general population and among patients with stable CHD [78]. The XXI century is characterized by a high level of personal anxiety with simultaneous oppression of social ties, which indicates the tension of the psychoemotional sphere and, in turn, is the most important link in the etiopathogenesis of the background disease - CHD [79-81]. It is shown that CHD occurs more often in people with an excitable nervous system, expressed desire for competition, constant emotional tension - behavioral type A. This personality type is characterized by elevated total blood cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, and 17-hydroxycorticosteroids, which are potent modifiable risk factors for CHD. It was found that various negative emotions (despair, fear, anger, anxiety, longing) are accompanied by the same type of ANS changes, namely, an increase in the activity of the sympathoadrenal system, which leads to an increase in the secretion of catecholamines and triggers the humoral cascade that precedes the development and contributes to the progression of MEI. Such an imbalance of sympathetic and parasympathetic influence of the ANS on the heart is one of the main links in the development of arrhythmogenesis on the background of both acute and chronic stress [82]. Thus, Ch.Vega (2004) in laboratory conditions revealed that the test with reproduction of anger, as a model of acute psychological stress, caused the appearance of signs of MEI in patients with CHD and implanted CDs in comparison with the control group, and D. Magri, G. Piccirillo et al. showed that with an increase in sympathetic activity of the ANS the QT-interval variability index changed proportionally as a manifestation of temporal dispersion. Magri, G.Piccirillo et al. showed

that the QT-interval variability index, as a manifestation of temporal dispersion of myocardial repolarization, changed proportionally with increasing sympathetic activity of ANS [83]. In patients with stable forms of CHD, the QT-interval variability index did not decrease compared to baseline during the «anger playback» test. At the same time in the control group of healthy people, there was a significant and significant decrease in the QT-interval variability index. It was suggested that in healthy individuals the decrease of this index may be a manifestation of the protective effect of vagus, while in CHD patients this protective mechanism is disturbed [84]. In a number of works, when analyzing electrograms and diary data of patients with ischemic cardiomyopathy with implanted CDs, it was found that in most cases the CD discharge was preceded by anger. Such an association between stress and fatal VAs was found in patients with implanted ICD at the time of the 2001 New York City tragedy [85]. The results of EFI studies have shown that the threshold for triggering recurrent VA in acute psychological stress is lower than in MI [86]. All these data emphasize the need to develop a multidisciplinary approach in cardiology: interaction with psychologists, psychotherapists, psychiatrists, among others, to achieve success in the treatment of VA and prevention of SCD.

Other possible provoking factors of arrhythmogenesis in patients with stable forms of CHD are also described. Thus, attention is drawn to the publications that emphasize the role of a thorough collection of medical history with a detailed detailing of the time of onset of VA in relation to clinical manifestations of CHD, analysis of electrolyte imbalance, the presence or achievement of the stage of compensation in endocrine pathology, the volume of ischemia, the area and type of distribution of myocardial fibrosis, the use of antiarrhythmic drugs and basic therapy of CHD and heart failure, which, in turn, may contribute to the choice of the optimal path of patient management [2, 9, 11, 87].

CONCLUSION

Thus, the heterogeneity and multifactorial nature of the causes of VA in patients with stable forms of CHD necessitates an individualized approach to the elucidation of trigger, modulating factors and pathophysiological conditions that underlie the genesis of arrhythmias: TMI, presence of postifarction scar, psychoemotional and physical stress, ANS influence, dyselectrolyte disorders, proarrhythmic effect of drugs and others. Addressing these factors and effective treatment (medication and surgery) of the underlying heart disease are the leading conditions for success in treating VA and preventing SCD. Obviously, there is a need for a systematic approach to creating a classification of VAs and their risk stratification in relation to SCD, which would take into account all of the above factors, primarily the clinical scenarios in which arrhythmias develop.

REFERENCES

1. Ulus T, Kudaiberdieva G, Gorenek B. The onset mechanism of ventricular tachycardia. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(3): 619-23. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.034.
2. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43: 3997-4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262.
3. Bayers de Luna AB, Coumel P, Leclercq JF Curriculum in Cardiology: Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data 157 cases. *American Heart Journal*. 1989;117: 151-159. https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90670-4.
4. Bauters C, Deneve M, Tricot O, et al. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR Study). *American Heart Journal*. 2014;113: 1142-1145. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.019.
5. Lown B, Wolf M Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease. *Circulation*.1971;44(1): 130-142. https://doi.org/10.1161/01.cir.44.1.130.
6. Ryan M, Lown B, Horn H Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 1975;292: 224-229. https://doi.org/10.1056/NEJM197501302920502.
7. Bigger JT Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *American Jounal of Cardiology*. 1984;54: 3-8. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80277-5.
8. Myerburg RJ, Huikuri HV, Castellanos A Origins classification and significance of ventricular arrhythmias. In: Spooner PM, Rosen MR, eds. *Foundations of Cardiac Arrythmias*. New York -Basel: Marcel Dekker Inc. 2001;547-569.
9. Doshchitsin VL Sudden cardiac death and ventricular arrhythmias. *Russian journal of cardiology*. 1999;1: 46-51. (In Russ.).
10. Treshkur TV Clinical and electrocardiographic characteristics of ischemic ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2002;30: 31-38. (In Russ.).
11. Ryngach EA, Treshkur TV, Tatarinova AA, et al. Algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease and high-grade ventricular arrhythmias. *Ter. arkhiv*. 2017;89(1): 94-102. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/terarkh201789194-102.
12. Peters RW, Kim HJ, Buser GA, et al. Ischemically mediated sustained monomorphic ventricular tachycardia. Resolution with anti-ischemic therapy. *Chest*. 1993;104(5): 1613-1614. https://doi.org/10.1378/chest.104.5.1613.
13. Tatarinova AA, Ryngach EA, Treshkur TV Choice of ventricular arrhythmia therapy in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7): 3707. (In Russ.).https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3707.
14. Treshkur TV, Tatarinova AA, Ryngach EA A method for predicting the antiarrhythmic efficacy of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with ventricular arrhythmias caused by myocardial ischemia. Patent for invention 27543000, C1, 08/31/2021. Application No. 2020133895 dated 10/14/2020. (In Russ.).
15. Teregulov AYU, Teregulov YUE, Phadeev VA, et al. Differential treatment of the ventricular arrhythmias induced by physical activity at patients suffering from coronary heart disease. *Practical medicine*. 2013;69(1): 117-119. (In Russ.).
16. Tatarinova AA, Ryngach EA,Treshkur TV, et al. Ventricular Tachycardia Induced by Exercise Test as a Predic-

tor of Coronary Artery Disease Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(2): 198-203. (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819- 6446-2019-15-2-198-203.
17. Friedman PL, Shook TL, Kirshenbaum JM, et al. Value of the intracoronary electrocardiogram to monitor myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Therapy and prevention. Angioplasty*. 1986;2: 330-340. https://doi.org/10.1161/01.cir.74.2.330.
18. Syrensky AV, Galagudza MM, Egorova EI, et al. Effect of changes in metabolic and antioxidant status in the severity of myocardial ischemia and its reperfusion. *Russ J Physiol.* 2008;94(10): 1171-80. (In Russ.).
19. Mikhin VP, Shveynov AI, Kharchenko AV Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on arrythmic activity of myocardium and characteristics of cardac rhythm in patients with unstable angina. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2017;5(15): 11-16. (In Russ.).
20. George AL Jr Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123: 75-83. https://doi.org/10.1172/JCI62928.
21. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al., Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Kardiologiia*. 2017;57(12): 73-81. (In Russ.). https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10069.
22. Robin M Sh, Yoram Rudy. Electrophysiologic Effects of Acute Myocardial Ischemia. *Circulation Research*. 1997;80: 124-138.
23. Rubart M., Zipes D.P. Mechanisms of sudden cardiac death. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115: 2305-2315.
24. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure*. 2015;3: 59-67. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.002.
25. Jun-Yu Huo, Wan-Ying Jian, Chu Chen, et al. Effects of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors on Inducibility of Ventricular Arrhythmias in Rats with Ischemic Cardiomyopathy. *International Heart Journal*. 2019;60(5): 1168-1175. https://doi.org/10.1536/ihj.19-065.
26. Samoluk MO, Grigorieva Nyu Current Understanding Of Endothelial Dysfunction In Patients Presenting Comorbid Cardiopulmonary Pathology (Review). *Medical almanac*. 2020;1(62): 27-35. (In Russ.).
27. Szabo T, Geller L, Merkely B, et al Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect? *Life Sciences*. 2000;66(26): 2527-2541. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00587-7.
28. Garjani A, Winewright CL, Zeitlin IJ, et al. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1995;25(4): 634-642. https://doi.org/10.1097/00005344-199504000-00018.
29. Lin L, Yuan WJ Involvement of endothelin-1 in acute ischaemic arrhythmias in cats and rats. *Clinical Science*. 2002;103(48): 228-232. https://doi.org/10.1042/CS103S228S.
30. Kimura S, Bassett AL, Cameron JS, et al. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78: 401-406. https://doi.org/10.1161/01.cir.78.2.401.
31. Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, et al. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. *The American Journal of Cardiology*. 1991;68: 785-788. https://doi.org/ 10.1016/0002-9149(91)90654-4.
32. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, et al. Sudden Death in Coronary Artery Disease Acute Ischemia Versus Myocardial Substrate. *Circulation*. 1997; 96: 3215-322. https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.3215.
33. Chung WH, Lin YN, Wu MY, et al. Sympathetic Modulation in Cardiac Arrhythmias: Where We Stand and Where We Go. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13: 786. https://doi.org/10.3390/jpm13050786.
34. Kalla M, Herring N, Paterson DJ Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2016;199: 29-37. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.08.016.
35. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *European Heart Journal*. 2004;25(8): 634-641. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.018.
36. Bilchik KC, Stukenborg GJ, Kamath S, et al. Prediction of mortality in clinical practice for Medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *JACC*. 2012;60: 1647-1655. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.028.
37. Myerlurg RJ, Kessler M, Castellanos A Pathophysiology of sudden cardiac death. *PACE*. 1991;14: 935-943. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb04138.
38. Inoue H, Zipes DP Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*. 1987;75: 877-811. https://doi.org/10.1161/01.cir.75.4.877.
39. Levy MN, Zieske H Effect of enhanced contractility on the left ventricular response to vagus nerve stimulation in dogs. *Circulation Research*. 1969;24(3): 303-311. https://doi 10.1161/01.res.24.3.303.
40. Levy MN Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation Research*. 1971;29(5): 437-445. https://doi.org/10.1161/01.res.29.5.437.
41. Zipes DP, Wellens HJ Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 1998;98(21): 2334-2351. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2334.
42. Shlyakhto EV, Novikova IV, Rudakov MM, et al. Ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease: current concepts of etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Arrhythmology*. 2002;30: 72. (In Russ.).
43. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circulation Research*. 1991;68: 1471-1481. https://doi.org/10.1161/01.res.68.5.1471.
44. Brack KE, Winter J, Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation - tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2013;18: 389-408. https://doi.org/10.1007/s10741-012-9314-2
45. Brack KE, Coote JH, Ng NG Vagus nerve stimula-

tion protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation. *Cardiovascular Research*. 2011;91(3): 437-446. https://doi.org/10.1093/cvr/cvr105
46. Treshkur TV, Kapanadze ST, Lebedev DS, et al. A case of idiopathic ventricular fibrillation induced by vagal activity. *Journal of Arrhythmology*. 2000;20: 76-79. (In Russ.).
47. Aronov DM, Lupanov VP Functional tests in cardiology. Moscow: MED press-inform. 2003;69. (In Russ.). ISBN 978-5-98322-268-7.
48. Kushakovsky MS Arrhythmias of the heart. SPb.: Foliant. (In Russ.). ISBN 978-5-939-29-245-0.
49. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine.* 2004;350: 2140-2150. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423
50. Sigh J, Hall W, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *JACC*. 2005;46: 1712- 1720. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.088.
51. Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M, et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation*. 2011;123: 2423-2430. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.959734.
52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352: 225-237. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399.
53. Revishvili ASh, Neminushchy NM, Batalov, et al. RE Non-invasive topical diagnosis of non-coronary ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2017;89: 2-104. (In Russ.).
54. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *European Heart Journal*. 2019;40: 2940-2949. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz260.
55. Revishvili ASh, Novikova MV, Rzaev FG, et al. Non-invasive topical diagnosis of non-coronary ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2004;35: 5-15. (In Russ.).
56. Bokeria LA, Revishvili ASh, Neminushchiy NM Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media. 2011;266. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5629-3.
57. Gorgels AP, Gijsbers C, Vreede-Swagemakers J, et al. Out-of hospital cardiac arrest - the relevance of heart failure. The Maasricht Circulatory Arrest Registry. *European Heart Journal*. 2003;24: 1204-1209. https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00191-x.
58. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unex- pected Death Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47: 1161-1166. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.045.
59. Tatli E, Alicik G, Buturak A, et al. Arrhythmias following Revascularization Procedures in the Course of Acute Myocardial Infarction: Are They Indicators of Reperfusion or Ongoing Ischemia? *Scientific World Journal*. 2013. https://doi.org/10.1155/2013/160380.
60. Schmidt A, Azevedo GF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfuncion. *Circulation*. 2007;115: 2006-14. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568.
61. Amoni M, Dries E, Ingelaere S, et al. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy-New Avenues for Mechanism-Guided Treatment. *Cells*. 2021;10(10): 2629. https://doi.org/10.3390/cells10102629.
62. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Ter-arkhiv*. 2017;89(1): 88-93. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93.
63. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51: 2414-2421.https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.018.
64. Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126: 1206-1216. https://doi.org/10.1161/Circulationaha.111.089409.
65. Spach MS, Boineau JP Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20: 397-413. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb06199.x.
66. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circulation Research*. 2006;98: 801-810. https://doi.org/10.1161/01.res.0000214537.44195.a3.
67. Pecherina TB, Kutikhin AG Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10): 3933. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933.
68. Leask A Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circulation Research*. 2015;116(7): 1269-76. https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305381.
69. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circulation Research.* 2016;118(6): 1021-40. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306565.
70. Talman V, Ruskoaho H Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell and Tissue Research*. 2016;365(3): 563-81. https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9.
71. Jin L, Zhang J, Deng Z, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2. Jin et al. *Stem Cell. Research & Therapy*. 2020;11: 122. https://doi.org/10.1186/s13287-020-01633-7.
72. Rockey DC, Bell PD, Hill JA Fibrosis - a common pathway to organ injury and failure. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372: 1138-1149. https://doi.org/10.1056/nejmra1300575.

73. Tian J, An X, Niu L Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(5): 1660-4. https://doi.org/10.3892/etm.2017.4224.
74. Ryngach EA, Tatarinova AA, Zhabina ES, et al. Case of Successful Medical Treatment of Ventricular Tachycardia in a Patient With Ischemic Heart Disease and Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1): 89-95. (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446- 2023-02-05.
75. Merino JL, Almendral J, Villacastín JP, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia from right ventricle late after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77: 1261-63. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00134-8.
76. Shalganov TN, Stoyanov MK, Genova KZ Coexistence of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and coronary artery disease in a patient with ventricular tachycardia: a highly unusual combination. *Heart Asia*. 2013;5(1): 49-51. https://doi.org/10.1136/heartasia-2013-010274.
77. Yamada T, Doppalapudi H, McEderry HT, et al. Demonstration of a right ventricular substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Europace*. 2011;13(1): 133-135. https://doi.org/10.1093/europace/euq345.
78. Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Value of right ventricular mapping in patients with postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2012;9: 938 - 942. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.02.003.
79. Oganov RG Heart disease: a guide for physicians. 2016. M.: Litterra; 118-127. (In Russ.).
80. Chazov EI Guide to cardiology. 2014. M.: MIA. (In Russ.).
81. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, 2021; 42(34): 3227-3337, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484
82. Lampert R Anger and ventricular arrhythmias. *Current Opinion in Cardiology*. 2010;25(1): 46-52. https://doi.org/10.1097/hco.0b013e32833358e8.
83. Vega C, Barclay L Mental stress can induce cardiac instability. CME Released. 2004. CME Released. - 22.03.2004.
84. Lampert R, Jain D, Burg MM, et al. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation*. 2000;101: 158-164. https://doi.org/10.1161/01.cir.101.2.158.
85. Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Centre attack. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6): 1261-64. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.032.
86. Lampert R, Joska T, Burg MM, et al. Emotional and Physical Precipitants of Ventricular Arrhythmia. *Circulation*. 2002;106: 1800-05. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031733.51374.c1.
87. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7): 4600. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600.

https://doi.org/10.35336/VA-1220

TRANSVENOUS LEADS EXTRACTION IN CHILDREN: A CASE SERIES

S.A.Aivazian[1], A.N.Shamatolskiy[2], A.V.Zakrevskiy[2], E.A.Mironov[2], M.V.Ryzanov[2], A.L.Maximov[2]

[1]Federal Budgetary «Health Institution Volga District Medical Center» of the FMBA, Russia, Nizhny Novgorod, 2 Nizhnevolzhskaya nab.; [2]State Budgetary Healthcare Institution of Nizhnevolzhskaya region «Research Institute - Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev», Russia, Nizhny Novgorod, 209 Vaneeva str.

Case series of four lead extraction procedures is described in this article. In all cases, indications for transvenous leads extraction were lead dysfunction. There were no complications of procedure.

Key words: cardiac pacing; transvenous lead extraction; children

Conflict of interest: none.
Funding: none.
Received: 22.06.2023 **Revision received:** 21.09.2023 **Accepted:** 28.09.2023
Corresponding author: Sergey A. Aivazian, E-mail: sergei_aivazyan@mail.ru

S.A.Aivazian - ORCID ID 0000-0002-9642-9754, A.N.Shamatolskiy - ORCID ID 0000-0003-2453-9257, A.V.Zakrevskiy - ORCID ID 0009-0003-7629-9096, E.A.Mironov - ORCID ID 0009-0006-8570-5510, M.V.Ryazanov - ORCID ID 0000-0002-3923-7174, A.L.Maximov - ORCID ID 0009-0008-8793-1348

For citation: Aivazian SA, Shamatolskiy AN, Zakrevskiy AV, Mironov EA, Ryzanov MV, Maximov AL. Transvenous leads extraction in children: a case series. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): e27-e33. https://doi.org/10.35336/VA-1220.

Among patients with implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators, children account for less than 1%. This is a distinct group of patients whose treatment strategy differs from the adult population [1, 2] due to anatomical features, continued growth and high physical activity. When the device is implanted, the child knows that the electrode will need to be replaced in the future. The experience of implantation in children has shown that the main causes of stimulation failure in them are the growth of stimulation threshold and electrode fractures [3]. In children weighing less than 15 kg, epicardial implantation of single-chamber devices is recommended, but in some cases electrodes are implanted endocardially [2]. In such patients, obstruction of the veins through which the electrodes are implanted becomes a significant problem later on, and delayed non-functioning electrodes lead to adverse consequences in the long term [4-6]. Only a few papers have been published on the problem of transvenous electrode extraction (TREE) in children [7-12]. These papers reviewed the use of manual traction, traction with a locking stylus, propylene and metal dilators, electrosurgical dissection with the PERFECTA device, rotary dilators and laser, and femoral access extraction.

The aim of this paper is to share our first experience with TREE in children (Tables 1 and 2).

Clinical case 1

Boy, 13 years old, body mass 44 kg, height 162 cm. Primary implantation of a dual-chamber Adapta S pacemaker (Medtronic, USA), 5076 CapSureFix Novus electrodes (Medtronic, USA) into the right atrial appendage

Table 1.

Patient characteristics

Item #	Sex	Age, years	Weight, kg	Age of PI	Indication for pacing	Etiology of CRD	AP	Pacing mode	AE	VE	AVO
1	m	13	44	9 years	AVB 3 st	Unknown	no	DDDR	MDT 5076	MDT 3830	no
2	m	11	33	2 years 7 months	AVB 3 st	Myocarditis	no	DDDR	MDT 3830	MDT 3830	RMV
3	f	6	21	2 years 4 months	AVB 3 st	Congenital	no	DDDR	MDT 5076	MDT 3830	LSV
4	f	11	50	2 years 5 months	AVB 3 st	AC CHD	DS	VVIR	-	MDT 3830	no

Note: hereinafter PI - primary implantation; CRD - cardiac rhythm disorder; AP - associated pathology; VE - ventricular electrode, AE - atrial electrode; AVO - access vein occlusion; AVB - atrioventricular block; RMV - right marginal vein; LSV - left subclavian vein; DS - Down syndrome; AC CHD - after correction of congenital heart disease.

© Autors 2024

CC BY 4.0

and 3830 SelectSecure electrodes (Medtronic, USA) into the right ventricle in the interventricular septum was performed for complete atrioventricular (AV) block at the age of 9 years. As the patient grew, the ventricular electrode (VE) tightened, increasing the stimulation threshold from 2.0 V to 4.0 V. Four years after the initial implantation due to th pacemaker battery exhaustion, the patient underwent implantation of a new Adapta DR pacemaker and a new 5076 CapSureFix Novus electrode (Medtronic, USA) into the right ventricle. The old 3830 SelectSecure electrode (Medtronic, USA) was isolated from the fusion and removed by simple manual traction without complications.

Clinical Case 2

Boy, 11 years old, weight 33 kg, height 150 cm (Figure 1a). At the age of 2 years and 7 months, endocardial implantation of a dual-chamber pacemaker Adapta S (Medtronic, USA) was performed for complete AV blockade. A 3830 SelectSecure atrial electrode (AE) (Medtronic, USA) was implanted in the right atrium. The 3830 SelectSecure VE (Medtronic, USA) was implanted in the interventricular septum. The system was implanted on the right side through the subclavian vein, as subclavian vein puncture could not be performed on the left side. Seven years later, a scheduled replacement of the pacemaker with an Enstura DR pacemaker (Medtronic, USA) was performed. Two years later - marked weakness, decreased pulse to 40 per min. Electrocardiogram shows impaired ventricular stimulation. It should be noted that the boy is right-handed and has been practicing big tennis. Multispiral computed tomography of the heart with contrast was performed during the preoperative examination. VE fracture was suspected. Occlusion of the right subclavian and unnamed veins was detected and a thrombus on the VE was suspected. Surgery was scheduled, but a positive test for COVID-19 was obtained. The patient was transferred to the observation ward for observation and treatment, anticoagulants (apixaban 5 mg x 2 times) were prescribed. After receiving a negative test for COVID -19, a transesophageal echocardiography (TE echocardiography) was performed and no thrombus or vegetations were detected in the right heart. Three surgical treatment options are discussed:

- *implant a new system on the left, attempt to remove the electrodes on the right with manual traction, if unsuccessful, leave the electrodes in place and seal them;*
- *perform conduction recanalization of the right unnamed vein, implant a new VE through an intra-roducer inserted behind the occlusion, try to remove the old electrode by manual traction, in case of unsuccessful traction the electrode should be left and sealed;*
- *perform TREE with the TightRail device (Spectranetics, USA), recanalize the right ring vein with the device, insert a conductor through the device lumen, and then implant a new electrode through the intraductor.*

Balloon angioplasty of the occluded vein was not supposed to be performed because the child had no clinical manifestations of venous insufficiency of the right upper

Table. 2.

Indications for TREE and surgical results

Item #	Indication for TREE	Number of REs, n	Age of RE, years	TREE risk[1]	TREE risk[2]	Method of extraction	ClS TREE	CS TREE	Complications of TREE
1	High ST	1	4	1	Tr	MT	yes	yes	no
2	VE fracture	2	9	1	Tr	PE - MT, VE - TightRail	yes	yes	no
3	High ST	2	4	1	Tr	PE - MT, VE - TightRail	yes	yes	no
4	ED	1	10	1	Tr	TightRail + EnSnare trap FmA + VT	yes	yes	no

Note: TREE - transvenous electrode extraction; RE - removed electrodes; [1] - EROS scale; [2] - SAFETY TLE calculator; ClS - clinical success; CS - complete success; ST - stimulation threshold; Tr - transitional; MT -manual traction; ED - electrode dislocation; FmA - femoral access; VT - venotomy.

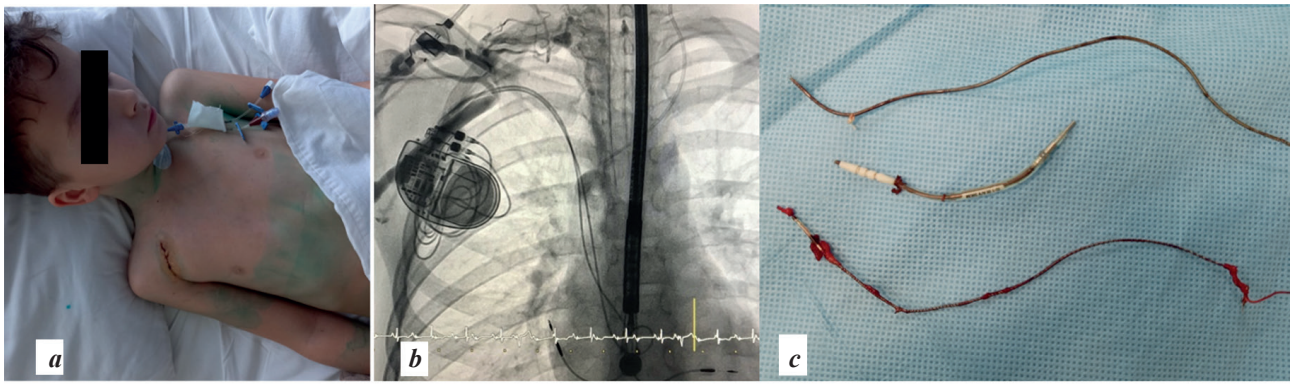

Fig. 1. Patient after transvenous electrode extraction, where a - patient's photo, b - phlebogram through the cubital vein (occlusion of the subclavian and unnamed veins on the right side was confirmed), c - removed electrodes.

extremity, and the probability of vein reocclusion before the next electrode implantation is extremely high.

Given the lack of experience with TREE in children, it was decided to attempt guidewire recanalization of the right unnamed vein. Implantation of the new system on the left side was also decided against, so as not to compromise the left side.

Surgery under inhalation anesthesia. Invasive blood pressure monitoring via the left radial artery. T- echocardiogram for continuous ultrasound monitoring of surgery. Two 5 Fr introducers were placed in the right femoral vein. An electrode for temporary pacemaker was passed through one of them into the apex of the right ventricle. Phlebography was performed through the right cubital vein, and occlusion of the subclavian and unnamed veins on the right side was confirmed (Fig. 1b). The postoperative scar was excised. The electrodes are disconnected from the device. A puncture of the right axillary vein was performed. A 5 Fr intra-roducer was placed in the vein. Attempted antegrade recanalization of subclavian and unnamed veins with Command 0.014» (Abbot, USA) and Roadrunner 0.035» (Cook, USA) guides on Multipurpose catheter (Merit, USA) without success. Attempted retrograde recanalization through the femoral vein with the same instrument also without success. It was decided to perform a TREE. With electrocoagulator, the VE was isolated from the scar tissue to the site of entry into the subclavian vein. Fracture of the conductive core under the fixing sleeve was detected. Given the design features of the electrode, the use of a locking stiletto was not possible. The electrode is lengthened with two 0 silk ligatures. The TREE of the VE was performed using the TightRail 9 Fr device (Spectranetics, USA). Two 0.035» metal conductors were inserted through the device lumen into the inferior vena cava. AE dislocation occurred during the removal of the VE. The electrode was removed by manual traction (Fig. 1c). Hemodynamics remained stable. There was no fluid in the pericardial cavity according to the TE-echocardiogram. Considering that the risk of fracture of the electrode implanted through the subclavian vein is high in the long term, it was decided to implant electrodes through the axillary vein [13]. The TightRail device was removed, and two more leads were placed through the previously placed axillary vein introducer into the right heart and inferior vena cava. The previous two guides have been removed. Next, two electrodes were implanted. Ventricular 5076 CapSureFix Novus 58 cm (Medtronic, USA) into the interventricular septum, atrial 5076 CapSureFix Novus 52 cm (Medtronic, USA) with satisfactory stimulation parameters. Further surgery with no features. The patient was discharged on the sixth day after surgery.

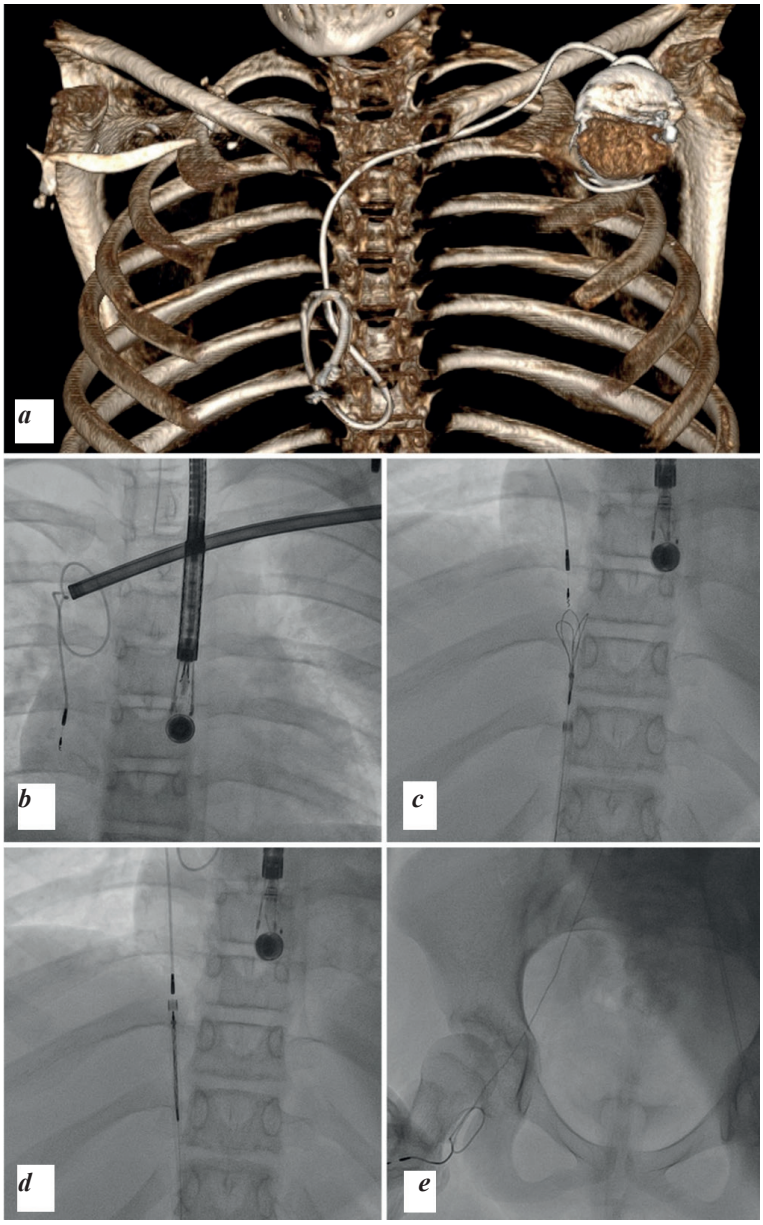

Fig. 2. Stages of treatment of an 11-year-old girl: a - multispiral computed tomography of the heart (the electrode is located in the right atrium, coiled with a loop), b - attempted TREE with TightRail 9Fr device, c-e - attempted TREE by femoral access with a three-loop trap.

Clinical Case 3

Girl, 6 years old, weight 21 kg, height 121 cm. The child underwent endocardial implantation of a dual-chamber pacemaker Adapta S (Medtronic, USA) for congenital complete AV blockade at the age of 2 years and 4 months. AE 5076 CapSureFix Novus 52 cm (Medtronic, USA) was implanted in the auricle of the right atrium. The 3830 SelectSecure VE (Medtronic, USA) was implanted in the interventricular septum. At 3 years 6 months after primary pacemaker implantation, an increase in the threshold of stimulation on VE and depletion of the pacemaker battery were detected. An attempt to implant a new electrode on the left failed, and occlusion of the left subclavian vein was detected. Single-chamber stimulation system implanted on the right, generator removed on the left. The old electrodes could not be removed by manual traction. The electrodes have been left in. Three months later, during a follow-up examination at the clinic, the girl's mother not-

ed that the child periodically complained of pain in the left subclavian region. Considering the risks of infectious complications and occlusion of the superior vena cava in the child in the long term, it was decided to remove the remaining electrodes.

Four years after the initial implantation of the device, transvenous extraction of the remaining electrodes was performed. Inhalation anesthesia. Invasive BP monitoring via the left radial artery. Surgery under the control of TE-echocardiogram. An infusion catheter and a 5 Fr intraducer were placed in the right femoral vein to provide transfemoral TREE in case of unsuccessful electrode removal through the subclavian vein. The postoperative scar was excised. The electrocoagulators isolated the remaining electrodes from the scar tissue up to the place of entry into the subclavian vein, the connector part of the electrodes was cut off. LLD EZ locking stylet (Spectranetics, USA) was inserted into the atrial electrode lumen, the electrode was removed by traction. The traction failed to remove the VE. TightRail 9 Fr device (Spectranetics, USA) was used for VE removal. Since the electrode to be removed was without an internal lumen, it was not possible to use a locking stylet. Two 0 silk ligatures were tied to the electrode, and the ligatures were passed through a rotary dilator. Hemodynamics remained stable. There is no fluid in the pericardial cavity according to TE-EchoCG. The patient was discharged on the fourth day after surgery.

Clinical case 4

Girl, 11 years old, weight 50 kg, height 130 cm. The complete form of AV canal was first identified at the age of 1 year. A related condition is Down syndrome. At one year of age, the girl underwent pulmonary artery narrowing, and at two years of age - radical correction of the malformation. The postoperative period was complicated by transient complete AV blockade, which required implantation of a single-chamber pacemaker (Adapta S ECS and 3830 SelectSecure electrode (Medtronic, USA)). The parents brought the child irregularly for follow-up examinations. Nine years after implantation a stimulation disorder was detected. The coiled loop electrode is located in the right atrial cavity (Fig. 2a). According to Holter monitoring - decreased HR up to 50 beats/min, pacemaker battery depletion. It was decided to remove the old electrode and implant a new stimulation system.

Inhalation anesthesia. Catheterization of the left femoral vein for infusion. Invasive blood pressure monitoring via the left femoral artery. Surgery under the control of TE-echocardiogram. A Prelude 5 Fr intraducer (Merit, USA) was placed in the right femoral vein to provide transfemoral TREE if necessary. Phlebography was performed through the left cubital vein: subclavian, brachiocephalic and superior vena cava veins were patent. The postoperative scar was excised. The electrodes are disconnected from the device. A puncture of the left axillary vein was performed. A 0.035» metal conductor is inserted into the inferior vena cava. The electrocoagulator electrode is isolated from the scar tissue to the site of entry into the subclavian vein. Given the electrode model, the use of a locking stiletto was not possible. The connector part of the electrode is cut off, and the electrode is lengthened with two silk ligatures. Attempted TREE with the TightRail 9 Fr device (Spectranetics, USA) (Fig. 2b). The electrode was isolated from the tight junctions in the subclavian and brachiocephalic veins by the device, but it was not possible to remove the electrode because it was not possible to straighten the loop in the atrium. It was decided to perform TREE by transfemoral access. The 5Fr introid was replaced by the long Avanty 6 Fr introid (Cordis, USA). The tip of the electrode is captured by an EnSnare three-loop trap (Merit, USA) and extended into the femoral vein (Figures 2c, 2d, 2e). However, it was not possible to retrieve the electrode because the size of the loop did not allow its removal through puncture access. The femoral vein was isolated, venotomy was performed, and the electrode was removed. The vein was sutured with Prolen 5/0 thread. Examination of the removed electrode revealed that the loops were tightly fixed between each other by calcinate (Figure 3). The patient had a new stimulation system implanted on the left side. The electrodes were implanted through the axillary vein. Postoperative period without complications.

DISCUSSION

When discussing cardiac pacing and its complications in children, guidelines for device implantation in pediatric practice should be followed. It is generally accepted that children weighing less than 15 kg are indicated for a single-chamber pacemaker and epicardial electrode implantation [14, 15]. However, recent guideline documents [1] do not clearly indicate who should be implanted epicardially and who should be implanted endocardially. In modern arrhythmology, it is not uncommon to find cases when children weighing less than 15 kg are implanted endocardially.

The presented clinical cases and literature analysis demonstrate the feasibility of epicardial electrode implantation in the group of patients under consideration, especially taking into account the possibilities of modern minimally invasive cardiac surgery [14-17]. Nevertheless, in real practice we have to face complications of endocardial stimulation in children more and more often. Survival of

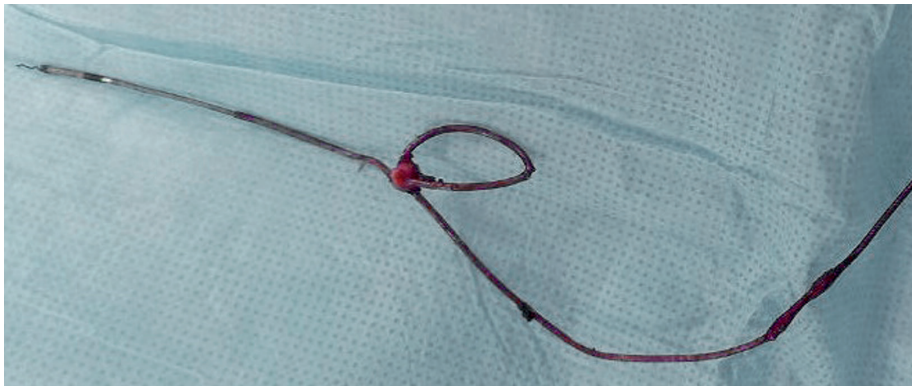

Fig. 3. Electrode removed from an 11-year-old girl (calcification is visible at the loop site).

electrodes implanted endocardially is lower in children than in adults [12]. This is primarily due to the continued growth and active lifestyles of patients. When implanting an electrode in a child, we always know that it will not function for life. At some point, a new electrode will have to be implanted, removing or leaving the old one in place.

Another major clinical problem in children is occlusions of the veins through which the electrodes are implanted. There are several prerequisites for this. The first is the large diameter of standard electrodes relative to subclavian/axillary veins, and the second is that in children the process of electrode encapsulation is more active and pronounced, up to calcinosis of the fibrous capsule.

When electrode function is impaired, two strategies are considered: remove the old electrode and implant a new one, or add a new electrode without removing the old one. Given the predicted life expectancy in these patients, the first approach is more rational, as the patient may «accumulate» 4-5-6 electrodes over a lifetime. Also, when addressing the problem of impaired stimulation in children, care should be taken not to compromise the contralateral side. Venous access on the contralateral side should be maintained as long as possible.

Despite the long history of cardiac pacing, there remains little experience with TREE in children. All studies support the data that TREE in children is more often performed for noninfectious indications due to electrode dysfunction and vein occlusion [7-12]. The Polish authors have the most published experience, having performed 63 TREEs in children [12]. In their paper, A.Kutarski et al (2022) noted that TREE in children was accompanied by great technical difficulties, and complete radiologic and procedural success was significantly lower than in adults. The authors attributed the difficulties of TREE in children to the formation of firm fibrous tissue around the electrodes. The capsule is often calcified.

Another feature of TREE in children and patients who had electrodes implanted in childhood is excessive loops in both atrium and ventricle [12]. We encountered a loop in the right atrium, with the electrode sites fixed to each other with calcium, and it was not possible to separate them with the rotational dilator. In our case, it was necessary to perform phlebotomy for electrode retrieval by femoral access. Because children develop early calcification of the fibrous capsule, it can be inferred that mechanical rotational dilators should be favored over laser in instrument selection [12].

TREE is associated with the risk of cardiac and large vessel damage [18]. Therefore, there is always the question of surgical support for these surgeries. Cardiac surgeons specializing in congenital heart disease surgery were always present at our surgeries, and the operating room had a ready-to-use artificial circulation machine and all the necessary instruments and consumables for open surgery.

As an alternative to TREE for venous occlusion, conduction recanalization in children may be difficult. We were unable to recanalize the child with vein guides either antegradely or retrogradely. Another problem with electrode removal in children is damage to functioning electrodes due to the fact that the dense fibrous capsule is uniform for all implanted electrodes. When rotary dilators are used, it is usually necessary to remove them and implant new ones [19].

In this category of patients, the question arises as to which electrodes should be preferably implanted endocardially in children when epicardial stimulation is not possible. In the early 2000s, the 3830 SelectSecure electrode (Medtronic, USA) with a diameter of 4.1 Fr was offered for implantation in children. The inner conductor of the electrode is made like a stranded cable, which provides high tensile strength [20]. The electrode is implanted using a guided or shaped introducer. The design of the electrode affects the specifics of its extraction - the use of locking styli is not possible. It is necessary either to use extension devices (Buldog, COOK, not registered in the Russian Federation) or to fix and extend the electrode with strong ligatures [21].

E.Shepherd et al showed that 9 of 22 (41%) 3830 electrodes could be removed with manual traction alone, compared with 2 of 35 (6%) conventional electrodes. All remaining electrodes were successfully removed using mechanical TREE tools [22]. J.Garnreiter et al (2015) also report a 6-year experience with the 3830 electrode in children with congenital heart disease. The mean follow-up time was 2 years, and 11 of 198 electrodes (6%) required removal. Seven electrodes were older than 1 year and five of them were older than 2 years. All electrodes were successfully removed by manual traction alone, with no complications [23]. We removed 5 electrodes of 3830 SelectSecure (Medtronic, USA). The electrodes were removed completely and without complications.

It is possible that in the future, the developed risk scales for TREE may help to make decisions about treatment tactics for non-infectious complications in children [24, 25] At low risks, the decision will be made to remove the electrodes; at high and very high risks, the tactic of adding new electrodes without removing the old ones may be considered. All of our patients had a low risk of TREE according to the EROS scale and an intermediate risk calculated by the SAFETY calculator.

CONCLUSION

Thus, electrode removal in children is a current and unresolved problem. The indication is more often electrode dysfunction combined with occlusion of the veins through which the electrodes are implanted. TREE in children is a more complex intervention than in adults. However, in the case of implantation of special thin electrodes, the risk of intervention is low. In children weighing less than 15 kg, minimally invasive epicardial electrode implantation is the method of choice.

REFERENCES

1. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm*. 2021;18(11): 1888-1924. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.038.

2. Dambaev BN, Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, et al.

A review of current approaches to pacing in children with atrioventricular blocks. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3): 14-31 (In Russ.) https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-14-31.
3. Ergul Y, Yukcu B, Ozturk E, et al. Evalution of different lead types and implantation techniques in pediatric populations with permanent pacemakers: single-center with 10 years' experience. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2021;44(1): 110-119. https://doi.org/10.1111/pace.14126.
4. Figa FH, McCrindle BW, Bigras JL, et al. Risk factors for venous obstruction in children with transvenous pacing leads. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20: 1902-1909. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb03594.x.
5. Sanjeev S, Karpawich PP. Superior vena cava and innominate vein dimensions in growing children: An aid for interventional devices and transvenous leads. *Pediatric Cardiology.* 2006;27: 414-419. https://doi.org/10.1007/s00246-006-1133-6.
6. Bar-Cohen Y, Berul CI, Alexander ME, et al. Age, size, and lead factors alone do not predict venous obstruction in children and young adults with transvenous lead systems. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2006;17: 754-759. https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00489.x.
7. Cooper JM, Stephenson EA, Berul CI, et al. Implantable cardioverter defibrillator lead complications and laser extraction in children and young adults with congenital heart disease: Implications for implantation and management. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2003;14: 344-349. https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.02500.x.
8. Moak JP, Freedenberg V, Ramwell C, et al. Effectiveness of excimer laser-assisted pacing and ICD lead extraction in children and young adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2006;29: 461-466. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00376.x.
9. Dilber E, Karagöz T, Celiker A. Lead extraction in children and young adults using different techniques. *Medical Principles and Practice.* 2009;18: 356-359. https://doi.org/10.1159/000226287.
10. Cecchin F, Atallah J, Walsh EP, et al. Lead extraction in pediatric and congenital heart disease patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3: 437-444. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957324.
11. Zartner PA, Wiebe W, Toussaint-Goetz N, et al. Lead removal in young patients in view of lifelong pacing. *Europace.* 2010; 12: 714-718. https://doi.org/10.1093/europace/euq059.
12. Kutarski A, Miszczak-Knecht M, Brzezinska M, et al. Transvenous Lead Extraction in Pediatric Patients - Is It the Same Procedure in Children as in Adults? *Circulation Journal*. 2022 Dec 14 https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0542.
13. Chan NY, Kwong NP, Cheong AP. Venous access and long-term pacemaker lead failure: comparing contrast-guided axillary vein puncture with subclavian puncture and cephalic cutdown. *Europace* 2017;19: 1193-7. https://doi.org/.1093/europace/euw147.
14. Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, Plotnikova IV, et al. Permanent pacing in children: results of follow-up, assessment of complications. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 32-38 (In Russ.) https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-05.
15. Singh HR, Batra AS, Balaji S. Pacing in children. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2013;6: 46-51. https://doi.org/10.4103/0974-2069.107234.
16. Termosesov S, Kulbachinskaya E, Polyakova E, et al. Video-assisted thoracoscopic pacemaker lead placement in children with atrioventricular block. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2021 Jan-Mar;14(1): 67-71. https://doi.org/10.4103/apc.APC_93_20.
17. Costa R, Silva KRD, Martinelli Filho M, Carrillo R. Minimally Invasive Epicardial Pacemaker Implantation in Neonates with Congenital Heart Block. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109: 331-9. https://doi.org/10.5935/abc.20170126.
18. Pecha S, Burger H, Chung DU, et al. The GermAn Laser Lead Extraction RegistrY: GALLERY. *Europace*. 2022;0 (June): 1-9; https://doi.org/10.1093/europace/euac056.
19. McCanta AC, Tanel RE, Gralla J, et al. The fate of nontargeted endocardial leads during the extraction of one or more targeted leads in pediatrics and congenital heart disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37: 104-108. https://doi.org/10.1111/pace.12282.
20. Доступно по ссылке [Available from]: https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiac-rhythm/pacemakers/surescan-mri-pacing-leads/selectsecure-mri-surescan-model-3830.html].
21. Krainski F, Miller JP, Pretorius V, et al. What goes in may need to come out: Considerations in the extraction of a lumenless, fixed-screw permanent pacemaker lead. *Heart Rhythm* O2. 2020;1(2): 160-163. https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.04.007.
22. Shepherd E, Stuart G, Martin R, et al. Extraction of SelectSecure leads compared to conventional pacing leads in patients with congenital heart disease and congenital atrioventricular block. *Heart Rhythm*. 2015 Jun;12(6): 1227-32. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.004.
23. Garnreiter J, Whitaker P, Pilcher T, et al. Lumenless pacing leads: performance and extraction in pediatrics and congenital heart disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015 Jan;38(1): 42-7. https://doi.org/10.1111/pace.12508.
24. Sidhu BS, Ayis S, Gould J, et al. Risk stratification of patients undergoing transvenous lead extraction with the ELECTRa Registry Outcome Score (EROS): An ESC EHRA EORP European lead extraction ConTRolled ELECTRa registry analysis. *Europace.* 2021;23: 1462-1471. https://doi.org/10.1093/europace/euab037.
25. Jacheć W, Polewczyk A, Polewczyk M, et al. Transvenous lead extraction SAFeTY score for risk stratification and proper patient selection for removal procedures using mechanical tools. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2): 361. https://doi.org/10.3390/jcm902036.

https://doi.org/10.35336/VA-1297

MULTIPOLAR MAPPING IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENT ARRHYTHMIAS

N.Z.Gasimova[1], V.V.Shabanov[2], N.V.Safonov[3], F.G.Rzayev[4], A.G.Filatov[5], P.V.Rogalev[6], E.B.Kropotkin[7], E.N.Mikhaylov[1]

[1]Almazov National Medical Research Center, Russia, St. Petersburg, 2 Akkuratova str.; [2]Meshalkin National Medical Research Center, Russia, Novosibirsk, 15 Rechkunovskaya str.; [3]City Clinical Hospital No. 1 of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow "Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Department of Health of the Moscow", Russia, Moscow, 8 Leninsky ave.; [4]Davydovsky City Clinical Hospital of the Department of Health of the Moscow", Russia, st. Yauzskaya, 1; [5]Bakulev National Medical Research Center of the Cardiovascular Surgery, Russia, Moscow, 135 Rublevskoe r.; [6]Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Russia, Murmansk, 6 Academician Pavlova str, building. 3; [7]Federal Center of the Cardiovascular Surgery, Russia, Krasnoyarsk, 45 Karaulnaya, str.

This article brings together the opinions of leading experts in the field of cardiac arrhythmia interventional treatment using multipolar mapping. The advantages and applicability of the PENTARAY® NAV eco mapping catheter are discussed in detail.

Key words: experts opinion; multipolar mapping; catheter ablation; substrate mapping; atrial fibrillation; atrial tachycardia; ventricular tachycardia; ventricular premature beats; electroanatomic navigation; radiation exposure

Conflict of Interests: the authors report receiving consultation honoraria from Johnson and Johnson.
Funding: this work was supported by Johnson and Johnson.
Received: 01.12.2023 **Revision received:** 05.12.2023 **Accepted:** 07.12.2023
Corresponding author: Evgeny Mikhaylov, E-mail: e.mikhaylov@almazovcentre.ru

N.Z.Gasimova - ORCID ID 0000-0002-3878-8783, V.V.Shabanov - ORCID ID 0000-0001-9066-3227, N.V.Safonov - ORCID ID 0000-0003-3485-3936, F.G.Rzaev - ORCID ID 0000-0002-4094-7771, A.G.Filatov - ORCID ID 0000-0002-7026-7814, E.B.Kropotkin - ORCID ID 0000-0001-9094-378X, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

For citation: Gasimova NZ, Shabanov VV, Safonov NV, Rzaev FG, Filatov AG, Rogalev PV, Kropotkin EB, Mikhaylov EN. Multipolar mapping in the management of different arrhythmias. *Journal of Arrhythmology.* 2024;31(1): e34-e46. https://doi.org/10.35336/VA-1297.

Interventional treatment of arrhythmias is one of the fastest growing areas in cardiology.An increasing number of centers and clinics around the world are installing navigation systems to perform catheter ablations (CA) of arrhythmia substrate, and operator training is underway. In parallel, improvements in 3D navigation systems, mapping electrodes and CA continue. Modern mapping systems recreate a 3D reconstruction of the heart and its individual chambers, allow to determine the location of catheters, form color-coded activation and voltage-coded maps with marking of areas of interest.

Multicontact electrodes were introduced as early as the 1990s for the treatment of supraventricular tachycardia [1], but they became more widely used in the 2000s with the advent of three-dimensional navigation systems and electroanatomical mapping. The most widely used navigation systems are CARTO®3 (Biosense Webster), EnSite NavX and EnSitePrecision® (Abbott), Rhythmia HDx (Boston Scientific). The CARTO®3 system (Biosense Webster) provides multicontact mapping with the 20-pole *PENTARAY® NAV* eco mapping electrode, the EnSite NavX and EnSitePrecision® system (Abbott) with the 16-pole AdvisorTM HD Grid mapping electrode, and the Rhythmia HDx system (Boston Scientific) with the 64-pole INTELLAMAP ORION™ mapping electrode. When compared to point-to-point mapping, multicontact mapping has a number of advantages. Among them: high resolution, which determines the degree of heterogeneity in low-amplitude areas, fast mapping time, more likely stimulation with capture of target myocardial areas.

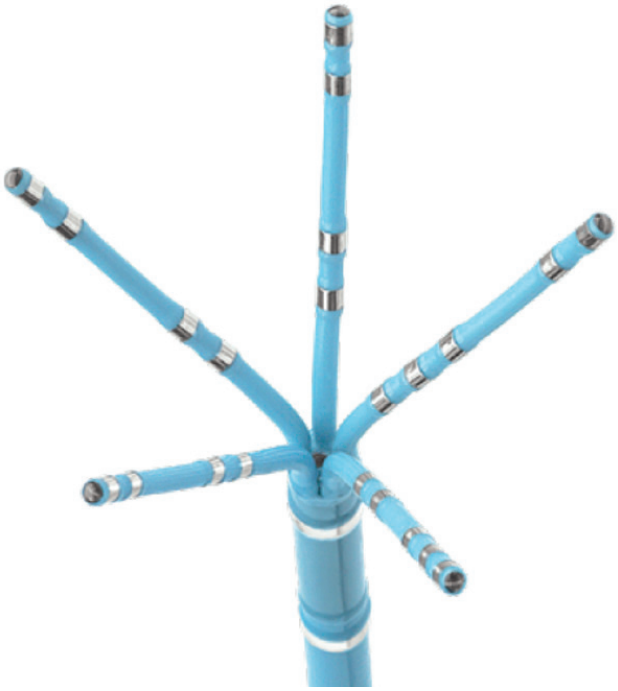

Fig. 1. PENTARAY® NAV eco multicontact catheter.

© Autors 2024

CC BY 4.0

Despite the availability of a large number of clinical guidelines and other official documents of professional communities in the field of catheter treatment, constantly updated scientific data and rapid progress of CA technologies dictate the need to formulate certain aspects of treatment in expert opinions. Since it is not possible to conduct randomized controlled trials on absolutely all aspects of interventional treatment, it is important to update and harmonize expert opinions on individual issues.

Currently, in the scientific literature one can encounter the name of the technique of electrophysiological and/or electroanatomical mapping of myocardium and arrhythmias using electrodes equipped with more than four contacts: multipole, multicontact, high-density mapping, etc. Any of these definitions has significant limitations because it does not reflect the full essence of the approach - the use of several or multiple (i.e., more than two) pairs of electrodes for bipolar and/or unipolar recording of myocardial tissue electrical potentials simultaneously over some area of its surface, as well as automatic processing of these signals, their interpretation and automatic color coding.

Manufacturers use different aspects of registration (number and size of contacts, geometry of their location, distance between contacts, vector of potential registration, etc.), moreover, each mapping system uses its own methods of filtering and processing of received signals. Thus, in many respects, multicontact electrodes from different manufacturers are not fully comparable. The frequently used term «high-density» mapping is not clearly defined, as there is no common understanding of the «density» of mapped activity recording points to distinguish between «low-density», «medium-density» and «high-density» types of mapping. Therefore, the authors herein have agreed on the use of the term «multicontact mapping» to describe the process of intracardiac navigation, mapping, and processing of electrical signals obtained from catheters equipped with more than four contacts for electroanatomical mapping. Despite the natural limitations of the term's use, a more appropriate one cannot be suggested at this time.

An expert seminar was held on May 31, 2023 (Moscow) to discuss topical issues of multicontact mapping, its application in the treatment of various tachyarrhythmias. This document reflects the main results of the workshop and the agreed position of the experts regarding the terminology of modern invasive mapping, the advantages of multicontact mapping, and its application in selected atrial and ventricular arrhythmias.

Advantages of multicontact catheters over conventional 4-pole catheters in arrhythmia substrate mapping

The resolution of activation and voltage reconstruction of the heart chamber is affected by the electrode size and the distance between these electrodes. The smaller the electrodes and the distance between them, the more informative will be the area of registered pathologic activation, especially in the scar area. The mechanism of tachyarrhythmias is often related to slowed electrical conduction in preexisting or iatrogenic scar tissue.

Until recently, the main mapping tool for complex tachyarrhythmias was the standard 4-pole linear catheter (most commonly, the distal contact size is 3.5 or 4 mm, the second, third, and fourth contacts are 2 mm each; the standard contact spacing is 2 mm, resulting in a distance between electrode centers of 4.75 mm). A bipolar signal is recorded between two neighboring contacts. Unipolar - between the distal contact and a reference electrode on the body surface (most often conventional ECG electrodes). As the interelectrode distance increases, the average peak-to-peak signal increases and more far field signals are detected by the catheter. This reduces the possibility of distinguishing the local signal (near field) from the electrical signals of distant myocardial regions. Therefore, the ideal electrode is an electrode with a minimum contact size and minimum contact spacing, at which the possibility of registering signals of sufficient amplitude is preserved. The experiments show that at the contact size of 1 mm and contact spacing from 1 to 2 mm, optimal visualization of potentials from myocardial areas with impaired conduction velocity, which is characterized by multicomponent (fragmented) electrograms and late potentials, is observed. In most cases of so-called substrate tachyarrhythmias, operators are interested in areas of myocardium with low amplitude of electrical activity, reflecting a disorder of myocardial architectonics with fibrosis or other changes (fatty replacement, amyloid protein, and others). Often the zones with low-amplitude signals are characterized by the presence of multicomponent potentials (fragmented, double, late), which has been called

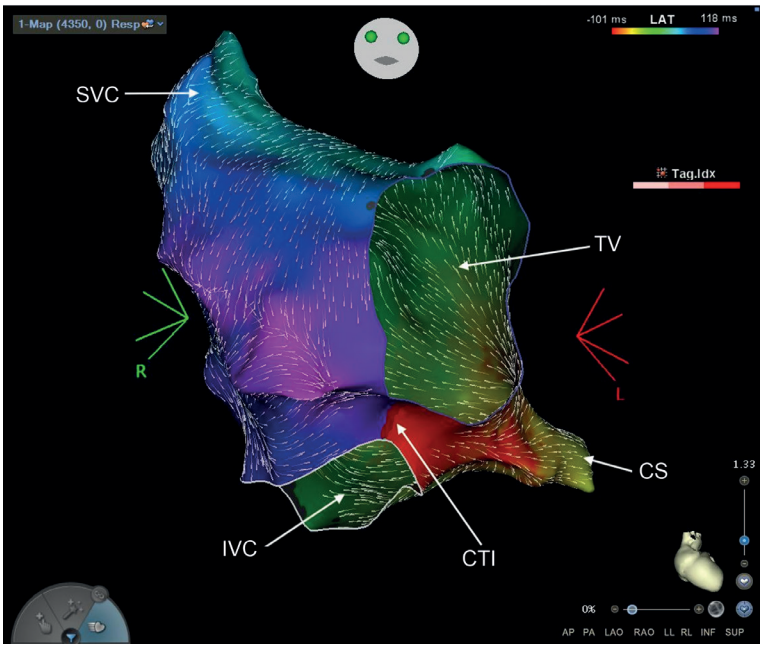

Fig. 2. Three-dimensional electroanatomical map of the right atrium (CARTO®3 system, Biosense Webster, Johnson and Johnson, USA). Anterior projection with caudal angulation of 20°. Visualization of electrical activation of typical cavotricuspid atrial flutter using the Coherent (coherent mapping) software module. Hereinafter: SVC - superior vena cava, IVC - inferior vena cava, TV - tricuspid valve, CTI - cava-tricuspid isthmus, CS - coronary sinus.

local anomalous activity. The advantage of multicontact catheters in diagnosing such zones of electrical activity is obvious, because due to the design features of a standard 4-pole catheter, the resolution of the voltagecard is reduced and low-amplitude signals important for analysis may be missed.

Studies have shown that the use of a multicontact catheter is a more effective tool for mapping the low-amplitude region with a higher density of recorded endograms [2]. The present paper focuses on one commonly used variant of multicontact mapping electrodes, the PENTARAY (*PENTARAY® NAV eco*, Biosense Webster, Inc, USA); the electrode has five beams (splines) with a diameter of 3Fr, each fitted with 4 1mm electrodes, inter-electrode spacing of 2-6-2mm. Electrograms are recorded at one time over 7 cm^2 of myocardial surface area (Fig. 1). In animal studies [3], the benefit of low-amplitude mapping in postinfarction reciprocal ventricular tachycardia (VT) [4] and reduced mapping time in VT [5] compared to standard catheterization have been demonstrated. Mapping with *PENTARAY® NAV eco* provides higher mapping density and better (optimal) substrate detection, higher detection of low-amplitude altered signals and electrical conduction channels within scar areas, by reducing the probability of detecting far-field signals and enhancing local signals.

Radiofrequency (RFA)/cryoballoon CA is an established treatment modality for patients with symptomatic paroxysmal/persistent forms of atrial fibrillation (AF). One frequent variant of recurrence after RFA of AF is recurrent AF associated with recovery of electrical conduction from pulmonary veins (PV), and/or concomitant atrial tachycardia (AT). According to various studies, the incidence of AT development after AF ablation ranges from 3 to 29% [6]. AT may present with more severe symptoms than primary AF and in most cases requires repeat CA. Atrial tachycardia after AF ablation can occur with different mechanisms: macro re-entry or focal (local automatism). Electrophysiologic tools for AT ablation most commonly include mapping of

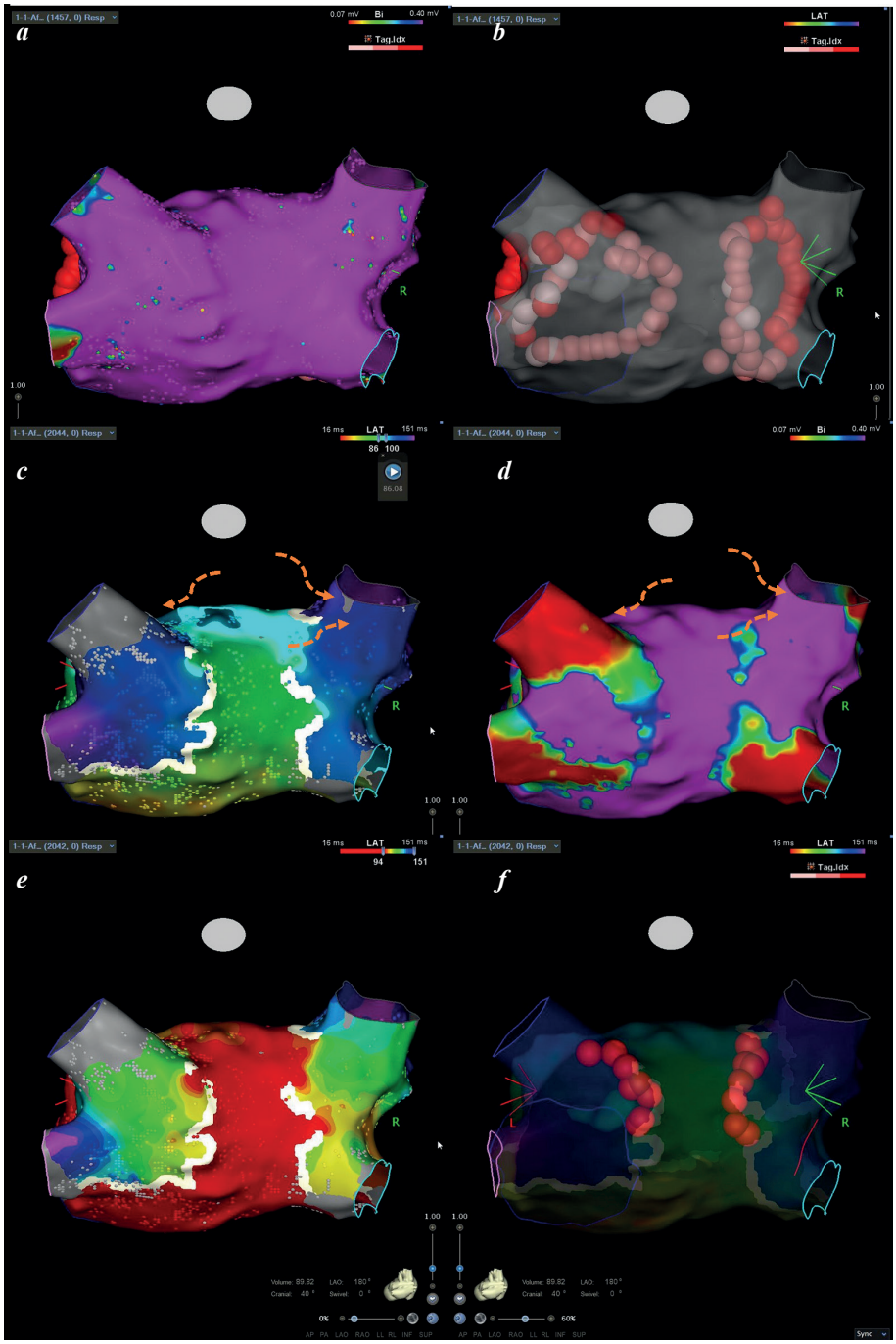

Fig. 3. Left atrium (LA), posterior projection, where a - bipolar map of LA built on atrial stimulation from coronary sinus before application of actions (purple color characterizes normal amplitude of electrical activity); b - anatomical map of LA with applied RF current actions around pulmonary vein mouths (red and pink dots); c - activation map of the LA, built on atrial stimulation from the coronary sinus, after primary ablation around the pulmonary veins (it is obvious that electrical activity in the pulmonary veins is preserved, dotted arrows show probable places of residual electrical conduction from the atrium to the pulmonary veins); d - bipolar map of the PV after primary PV isolation (dotted arrows show probable locations of electrical conduction in the LV); e - isochronous map of the PV constructed on coronary sinus stimulation after primary ablation around the PV auricles (in manual mode, the LAT scale is adjusted to better visualize LV conduction sites); f - activation map of PV built onatrial stimulation from the coronary sinus after additional influences (red dots), conduction blockade in PV.

the circle of re-entry using three-dimensional electroanatomic mapping systems.

The traditional mapping method is based on recording electrograms using a single pair of electrodes, according to a selected intracardiac reference (usually a diagnostic catheter in the coronary sinus). However, this method can be complex and time-consuming due to point-to-point mapping or if there are multiple consecutive circles. Another method is the use of a circular diagnostic electrode equipped with nephluoroscopic navigation capability with signal visualization [7].

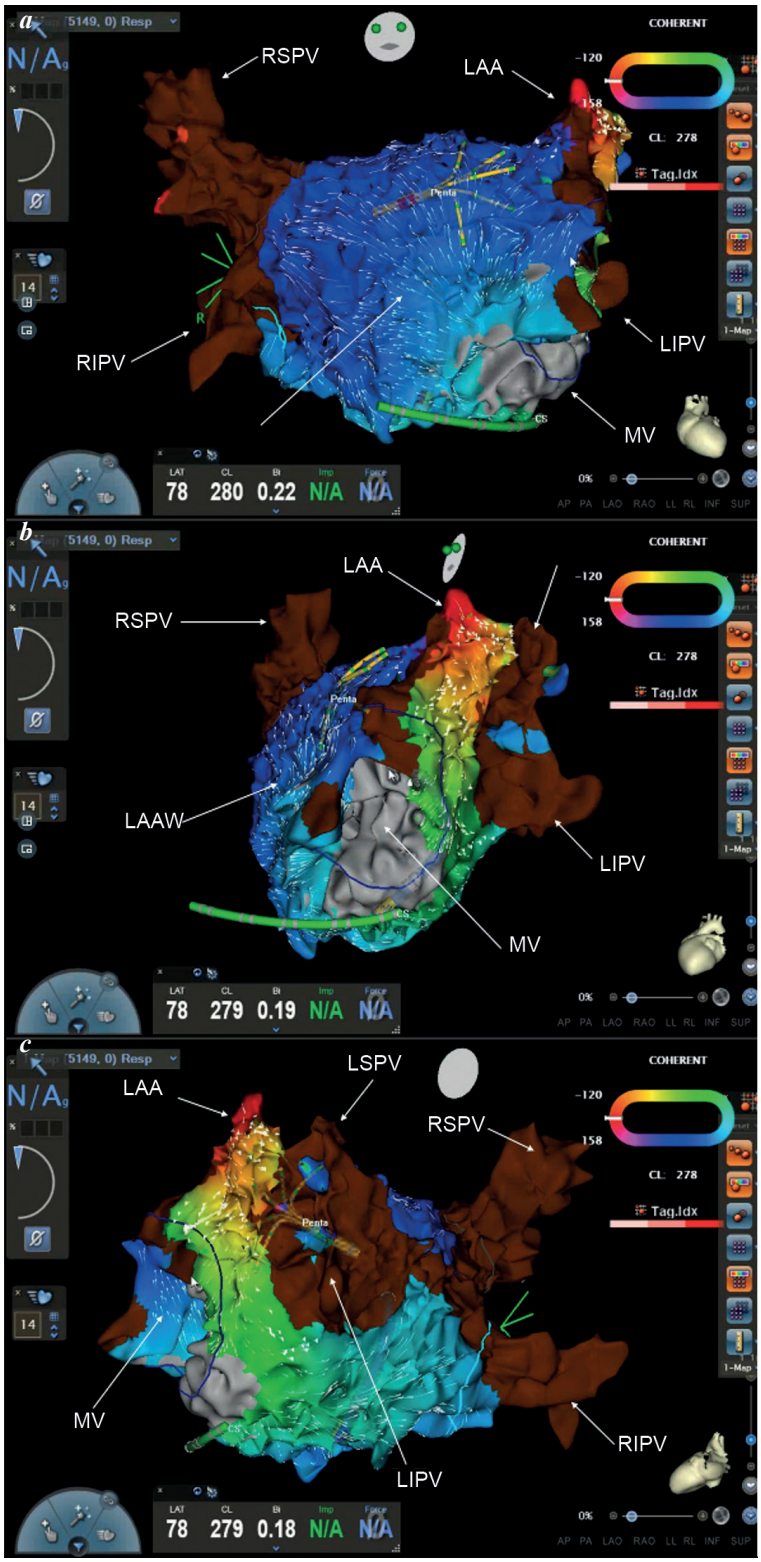

Fig. 4. Electroanatomical map of the left atrium (LA) in Coherent mode against the background of atypical atrial flutter involving the LA appendage and the anterior wall of the LA (CARTO® 3 system), where the critical zone of the re-entry cycle is at the mitral valve annulus in the area of failed previous linear ablation (brown line connecting the LA roof and mitral valve annulus): a - anterior projection, b - left lateral projection, c - posterior projection.

Multicontact mapping of complex A'T, including in patients with corrected congenital heart disease, when compared with point-to-point mapping, has been associated with decreased procedure time in general and fluoroscopy time in particular [8]. Shorter CA procedures require less anesthetic agent, which is also of value in comorbid patients, and in patients with low left ventricular (LV) ejection fraction.

Multicontact catheters in reducing procedure time

In 1999, using a 4-pole electrode and the CARTO® system on porcine heart, Callans et al. demonstrated the relationship between electrophysiological and anatomical changes in the scar after myocardial infarction, which became the basis for the development of «anatomically»-oriented approaches to ablation of VT substrate [9]. In these early experiments, between 77 and 100 endogram points were labeled. In 2008. Patel et al. first demonstrated the use of a five-spline catheter for rapid mapping of left atrial flutter (AFt) [10]. In 2011, Koruth et al. showed that a map of the left atrium (LA) and LV constructed with a multicontact catheter is reasonably accurate and provides similar size and geometry information to that obtained with CT [11]. In 2014, multicontact mapping was incorporated into the CARTO® magnetic-based system. The ability to register more than 8000 points in multicontact mapping was further demonstrated [12]. This increased both anatomic and electrophysiologic resolution and resulted in a decrease in the time required to find the substrate of arrhythmias.

A comparison of multicontact mapping using the special mapping catheter *PENTARAY® NAV eco* and conventional mapping techniques in the context of AFt ablation and AT occurring after AF ablation was among the first to be performed by Bun et al [6]. In their work, the mean value of recorded points with the multicontact catheter was 449±520 over 14±6 min compared to 42±18 points ($p<0.0001$) over 33±25 min ($p=0.04$) in the control group. In the multicontact catheter group, areas of electrical deceleration were easily identified and eliminated with tachycardia management compared to 20/23 (87%) in the control group ($p=0.056$). Mean CA time was shorter in the *PENTARAY® NAV eco* group (760±540 vs. 1347±962 s; $p=0.037$). Recurrence occurred in significantly few-

er patients in the *PENTARAY® NAV eco* group (0 vs. 23.5%; p=0.033) during the one-year follow-up. These results led to the conclusions that multicontact catheter mapping was faster in patients with AT than with conventional techniques, with shorter radiofrequency exposure time and better mid-term outcome.

However, it was noted that the duration of the procedure and fluoroscopy was not significantly different between the two groups: 253±77 in the *PENTARAY® NAV eco* group vs. 267±73 min in the control group (p=0.80) and 13.1±8.0 min vs. 15.1±10.0 min (p=0.98), respectively. Possible reasons for this result could be: lack of randomization and selective inclusion of patients (significant proportion of individuals with PV re-entry in the multicontact mapping group [7 vs. 4 in the control group]), as well as a large number of variants of re-entry tachycardia in the same patient.

Some of the authors of this paper started to master the functions of multicontact mapping using the *PENTARAY® NAV* eco catheter with isthmus-dependent right atrial flutter, when the mechanism and anatomical localization of the tachycardia cycle - around the tricuspid valve annulus - are known in advance. This allowed to practice the skill of building activation maps, to make sure that the proposed places of influence coincide with those displayed on the three-dimensional map. These skills were subsequently transferred to left atrial flutter. Fig. 2 shows an example of right atrial flutter mapping (4350 mapping points obtained in 2 minutes).

Multicontact catheters in improving ablation efficiency

Multicontact catheters are now widely used to improve visualization of the anatomic and electrophysiologic substrate in the interventional treatment of AF. Mapping can be performed both on sinus rhythm and on AF The main advantages of multicontact electrodes over standard electrodes have been shown in several studies [6, 8]. Thus, in Bun et al. [6] demonstrated that in patients with AT and atypical AFt the use of such an electrode shortens the mapping time, reduces the number of exposures and improves long-term results.

In general, the increase in the efficiency of interventional procedures for the treatment of AF using multicontact electrodes was possible due to a number of advantages compared with the standard technique: Rapid construction of the LA anatomy [6], optimization of the construction of the LA voltage map to determine the electrical isolation of the PV auricles and mapping of low-amplitude signal areas [4, 11, 13], mapping of complex fragmented atrial electrograms (CFAE) [14], mapping of areas of spatiotemporal dispersion [15], activation mapping of atypical AFt and AT [16].

In addition to atrial rhythm disturbances, multicontact electrodes are also widely used for the treatment of ventricular arrhythmias (VA). These catheters are widely used in the treatment of both VA in structural heart disease and non-structural heart disease. Increased efficiency of interventional procedures has become possible due to a number of advantages: ablation of VA after high-resolution voltage mapping and with the use of modern software reduces procedure time and complications [17, 18], VA ablation with the use of multicontact electrodes reduces the rate of implantable cardioverter-defibrillator activation, the rate of hospitalizations due to VA and the rate of electrical storm development [19].

It is well established that ablation of the VA substrate is effective in an overwhelming number of cases [18]. However, the detection of localized abnormal electrical activity depends on the hardware and software used, and a limited substrate area cannot always be identified when recording with a 3.5 mm tip catheter [19]. In turn, the use of smaller electrodes used in multicontact systems increases the ability to identify anomalous low-amplitude, fragmented, late signals [20].

Multicontact catheters in reducing radiation exposure

To date, fluoroscopy continues to be used as the primary imaging tool during electrophysiologic studies and catheter ablation of arrhythmia substrate, but there is a significant radiation burden on both patient and staff [21]. The main complications of systematic radiation exposure include cataract, the risk of which is almost 50% (in the absence of special protective glasses), leukopenia, diseases of the reproductive system, thyroid gland; increased risk of cancer [22].

According to previously reported data by H.Heidbuchel et al. (2014), the average radiation exposure during the performance of RFA of AF is 16.6 mSv (from 6.6 mSv to 59.6 mSv) [21]. It should be noted that a dose of 1 mSv is equivalent to 50 X-rays, and 30 mSv is the average radiation dose received by evacuated residents of Chernobyl after the nuclear power plant disaster.

The introduction of electroanatomic nephluoroscopic mapping has significantly reduced the radiation burden on both the patient and the surgical team. In addition, the key point in the use of navigation mapping is to achieve greater ablation efficiency due to more accurate visualization of areas of low-amplitude, inhomogeneous electrical activity, the front of excitation propagation [23-25].

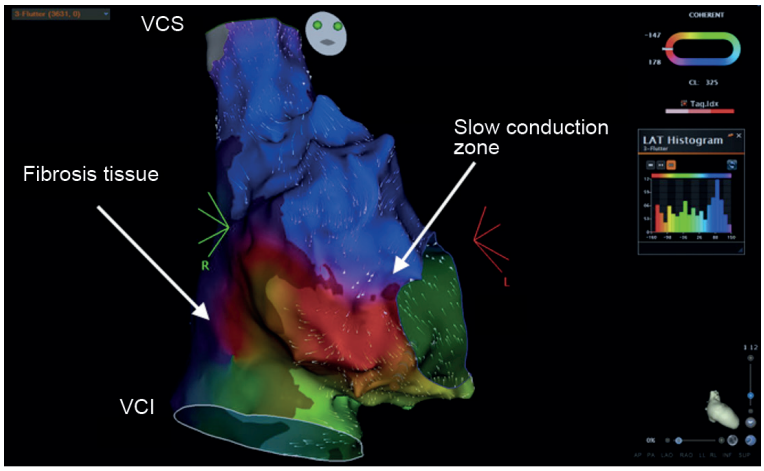

Fig. 5. Electroanatomical map of the right atrium (CARTO® 3 system, Coherent module): atypical right atrial flutter on the free wall in a patient after open heart surgery.

CARDIAC ARRHYTHMIAS

Primary ablation of atrial fibrillation

The use of multicontact mapping during primary procedures has a number of practical advantages: in some cases, it is possible to use only one transseptal introdoser in the LA; faster construction of anatomical and electrophysiological map of the LA (3-7 minutes on average); if it is necessary to visualize the effect of ablation (isolation of PV or separate atrial zones) - rapid re-mapping of target zones. Repeated voltage and activation mapping is performed quite quickly and easily reveals areas of residual electrical conduction (Fig. 3).

In a study of primary radiofrequency PV isolation in 700 patients, the presence of low-amplitude myocardial zones (an indirect sign of fibrosis) in the LA proved to be a significant independent predictor of arrhythmia recurrence, and was also associated with lower left ventricular ejection fraction, larger LA size, and increased levels of circulating inflammatory markers [26].

Repeated atrial fibrillation ablations

Recurrence of AF after CA is not uncommon. The success rate (i.e., no recurrence of arrhythmias) of a single procedure of AF ablation is 55-85%, whereas 20% of symptomatic patients may require repeat ablation. Performing repeat ablation increases the probability of sinus rhythm retention to 90%. The decision to repeat CA is based on an assessment of risk and benefit to the patient. Thus, some patients may be offered drug antiarrhythmic therapy to reduce the severity of symptoms in case of arrhythmia recurrences [27, 28].

The frequency of arrhythmia recurrence is higher in initial persistent AF. In patients with chronic forms of AF (occurrence of AF recurrences after the «blind period»), both tissue remodelling of atria on the background of long-term arrhythmia, i.e. replacement of atrial myocardium by fibrous tissue and fatty infiltration [29], and electrical remodelling consisting in anisotropy of electrical conduction underlie the failure of AF CA. The above leads to the progression of AF and the transition of paroxysmal form of AF to persistent, the «trigger» mechanism of arrhythmia initiation to the «substrate» mechanism of its maintenance.

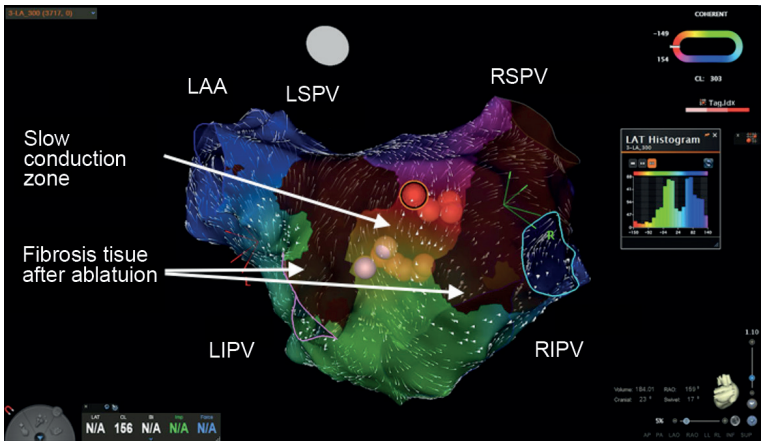

Fig. 6. Electroanatomical map of the left atrium, posterior projection (CARTO 3 system, Coherent module): atypical left atrial flutter after extended antral isolation of the pulmonary vein (brown color indicates areas of no electrical activity).

Because rhythmic atrial tachycardia is not uncommon after CA of AF (either as an initial «concomitant» arrhythmia or as a consequence of the ablation itself with areas of nontrasmural damage), the increase in CA of AF has led to an increased occurrence of AT. The most frequent types of postablation tachycardias include perimitral re-entry, re-entry with conduction in the roof of the LA and in the interatrial septum [30, 31].

On this basis, in some cases PV isolation may be insufficient to preserve sinus rhythm and prevent further recurrences of tachyarrhythmias, modification of the arrhythmic substrate in the LA outside the PV aperture becomes necessary.

Several studies have examined the contribution of additional ablations of arrhythmia substrate outside the PV aperture on the recurrence rate of tachyarrhythmias. For example, in the prospective, multicenter DECAAF II trial, patients with persistent AF were randomized into two groups, where the first group of patients, in addition to PV isolation, also underwent off-PV substrate modification based on magnetic resonance imaging (MRI) with delayed gadolinium contrast. At long-term follow-up, there were no differences between groups in the incidence of AT recurrence (hazard ratio 95%, confidence interval: 0.95 (0.77-1.17), p=0.63). The authors of the study concluded that MRI guided ablation of areas of «fibrosis» in the LA is not appropriate [32]. It is thought that the results may have been influenced by the fact that the decision on the amount and method of ablation was made by the operator and the approach to ablation for the same level of fibrosis was not uniform.

In contrast to the results of this study, other authors have shown that modification of the LA substrate based on isolation of low-amplitude activity zones (voltage-oriented ablation) was associated with a lower risk of arrhythmia recurrence, even without antiarrhythmic drug therapy [33]. Of note, modification of the LA substrate was performed based on the results of electroanatomic mapping, with isolation of low-amplitude zones (signal amplitude <0.5 mV). On the other hand, empirical ablation with isolation of wide zones in the LA of initially normal electrical activity can lead to a significant deterioration of contractility and extensibility (pliability) of the LA, becoming the basis for the development of the syndrome of «rigid LA». This is accompanied by an increase in pressure in the LA as well as in the pulmonary artery, leading to the development of a difficult-to-cure dyspnea syndrome [34]. Another undesirable aspect of extended ablation may be inadvertent isolation of the auricle of the LA, leading to a dramatic slowing of its blood flow velocity and accompanied by an increased risk of thrombosis. In such a case, there is a question of occlusion of the LA auricle with special devices, so it is advisable to refrain from routine electrical isolation of the LA auricle.

Multiple AT are a separate problem in repeated CA in patients with AF. In some cases, such AT are difficult to entrainment- and activation-mapping. In multiple tachycar-

dias, multicontact mapping can meaningfully speed up the process and provide more reliable information about the mechanisms of each of the tachyarrhythmias present. However, performing additional linear ablations should be approached with caution because it may already lead to iatrogenic arrhythmias. Cases have been described in which ablation of the anterior wall of the LA resulted in the development of complex biatrial tachyarrhythmias [35, 36], the mapping of which is even more challenging. First, 3D reconstruction of both atria is required in this case. Second, it is not always possible to perform mapping of the complete re-entry cycle because part of the cycle is outside the endocardial surface - for example, in the Bachmann bundle [37-39].

Persistent atrial fibrillation

Although electrical isolation of PV orifices is a key stage of AF CA, the recurrence rate of persistent arrhythmia remains quite high despite the improvement of ablation catheters and the emergence of new CA technologies [40-42].

The following have been proposed as approaches to further modify the arrhythmia substrate in persistent AF: ablation of complex fragmented atrial electrograms (CFAE), ablation of ganglionic plexuses, creation of empirical linear influences in the LA, and isolation of the posterior wall of the LA [32, 33, 43, 44]. However, according to randomized trials (STAR-AF II, CHASE-AF, SMAN-PAF), such approaches do not significantly improve ablation efficacy [45].

Another approach to modifying the arrhythmic substrate in persistent AF is to isolate areas of low-amplitude electrical activity. Again, detection of such areas becomes more accurate with the use of multicontact mapping catheters [46, 47].

In 2022, the results of a meta-analysis [46] combining the results of CA in 539 patients with persistent AF (269 with standard PV isolation, 270 with LV isolation with additional substrate isolation in the LA) were demonstrated. Extended ablation reduced the risk of arrhythmia recurrence (odds ratio 1.30; 95% confidence interval 1.03-1.64, $p<0.04$]. In another study, the authors performed multicontact mapping of atrial myocardium and confirmed the advantage of low-amplitude ablation combined with PV isolation over PV isolation alone [48].

Atypical atrial flutter

Atypical AFt include atrial re-entry tachycardias with an atrial cycle of 170-260 ms that differ on surface ECG from typical AFt (isthmus-dependent, counterclockwise circulation around the tricuspidal isthmus ring).

Atypical AFt occurs predominantly in patients with structural heart pathology, especially in those who have previously undergone thoracoscopic ablation or «open heart» surgery to treat AF and create linear influences - up to 13-15% [49-51]. Intensive development of RFA AF, the purpose of which is to create a scar in certain areas of the LA and sometimes the right atrium has caused the emergence of a significant number of patients with atypical AFt, the incidence is currently ranked from 3 to 30% [52, 53]. These arrhythmias are most often based on a macro re-entry mechanism. However, there may occasionally be cases of simultaneous coexistence of focal and macro re-entry mechanisms, greatly complicating the interpretation of surface ECG. In such cases, the mechanism of atypical AFt formation and the front of atrial myocardial activation can be established only by means of a detailed electrophysiologic study, including endo- and sometimes epicardial electroanatomic mapping, including stimulation tests.

The purpose of this is to identify the critical isthmus in the re-entry loop for subsequent radiofrequency application in this area and arrhythmia management. However, even with the use of a 3D navigation system and standard diagnostic catheters, it is not always possible to determine the mechanism of AFt. Sometimes the cycle of tachycardia can be erratic, or there may be two or even more. In some cases, part of the loop may be localized epicardially [54]. The advent of navigation multicontact catheters with short interelectrode distances (e.g., *PENTARAY® NAV eco*) makes it possible to record significantly more endograms per unit time, speeding up and facilitating the construction of the electroanatomical map. However, the key advantage is more accurate target identification for subsequent CA: areas of heterogeneous scar, areas of slow pulse conduction (low-amplitude fragmented potentials). Such signals could not always be detected with routine diagnostic, much less ablation catheters.

The design feature of the new diagnostic tools contributed to a decrease in the number of «unmapped» atypical AFt compared to the use of «standard» catheters [55]. This, in turn, led to an increase in the effectiveness of CA of atypical AFt in the acute period on the one hand, and a decrease in the number of arrhythmia recurrences in the distant postoperative period on the other hand. When performing linear atrial interventions, the single-stage use of multicontact catheters to verify the reliability of radiofrequency interventions can reduce the number of so-called «pseudo-blocks» of pulse conduction up to 30%, which are the cause of arrhythmia recurrence [56].

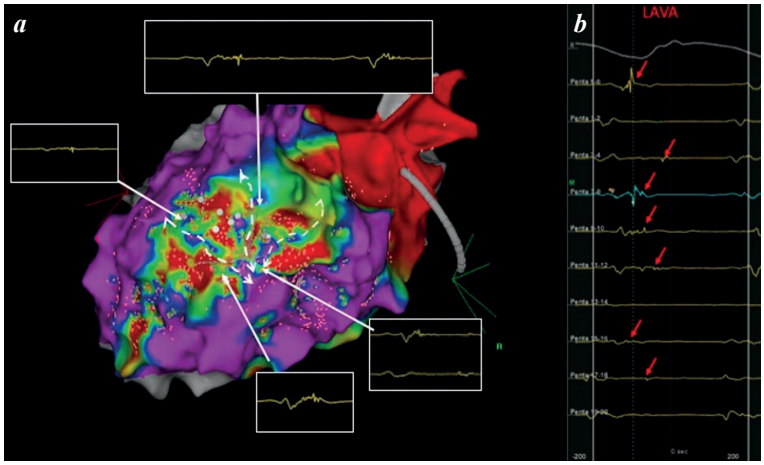

Fig. 7. Voltage mapping in ventricular tachycardia: a - voltage reconstruction of the left ventricle (low-voltage area (postinfarction scar) identified on the lower wall, white lines indicate channels of delayed conduction propagation; b - abnormal ventricular signals (LAVA) in scar tissue.

Electroanatomic mapping using multicontact catheters is another qualitative step toward understanding the mechanisms of complex supraventricular tachyarrhythmias, including atypical AFt. In conjunction with the Coherent mapping algorithm (Fig. 4-6), a precision map of atrial myocardial activation can be obtained with clear visualization of the area of slowed activation where radiofrequency is to be applied to control the arrhythmia. The use of multicontact catheters makes it possible to significantly reduce the operative treatment time, avoid excessive impact on the atrial myocardium, and increase the efficiency of RFA of atypical AFt due to visualization of low-amplitude fragmented potentials, which previously could not be detected when using «routine» diagnostic catheters.

The advantages of multicontact mapping in the treatment of incisional arrhythmias and in macro re-entry AT are higher resolution mapping, which can identify heterogeneity of low amplitude areas by localizing channels with preserved signals; a catheter with closer electrode spacing is subjected to less signal averaging and compensation effects and thus can record a higher amplitude bipolar signal with a shorter electrogram duration.

Ventricular extrasystole

Ventricular rhythm disorders are one of the most common heart rhythm disorders. Catheter ablation is a highly effective and safe method for the treatment of ventricular extrasystole (VE) [57]. For right ventricular outflow tract VEs, ablation is considered the most effective, whereas the efficacy of treatment of left ventricular outflow tract VEs, papillary muscles, and epicardial VEs is lower, in part because of the anatomic variability and relative instability of the ablation catheter at these sites. Point-to-point VE mapping to identify the target ablation zone can be labor-intensive and operator-dependent.

The use of multicontact mapping, including with the *PENTARAY® NAV eco* catheter, allows for more accurate identification of the earliest zone of tissue activation for RFA. It should also be noted that the *PENTARAY® NAV eco* diagnostic electrode allows the use of modern algorithms for ventricular myocardial mapping [58-60]. By simultaneously recording 20 electrograms, multicontact mapping with the *PENTARAY® NAV eco* catheter can be applied during the procedure in cases of relatively rare VE.

Multicontact VE mapping reduces mapping time and overall procedure time, with equal efficiency to traditional mapping. In a study involving 136 patients randomized into multicontact and conventional mapping groups, the use of the former was associated with a reduction in mapping time (28±19 min vs. 49±32 min, $p<0.01$) and procedure time (110±33 min vs. 134 ± 50 min, $p<0.01$). While acute treatment efficacy (95.6% vs. 90.1%, $p=0.49$) and total adverse events (4% vs. 7%, $p=0.72$) did not differ between groups. Moreover, use of the *PENTARAY® NAV eco* catheter was found to be an independent predictor of long-term efficacy (hazard ratio 6.20 [95% confidence interval 1.08-35.47], $p=0.003$) [61]. Separately, 7 times more electrograms (768±728 vs. 110±79, $p<0.01$) were recorded with the multicontact catheter during the above mapping time, allowing for more precise ablations to be applied to treat arrhythmias.

Multicontact mapping was also highly effective in a series of clinical cases in patients with VE from left ventricular papillary muscles (difficult localization). It has been shown that applying only 6.8±1.9 applications over 6.1±3.0 min in this area was associated with high efficacy and the overall rate of VE among all patients over 8.5±2.0 months of follow-up was 0.7% [62]. It is hypothesized that although the total cost of the VE ablation procedure increases with the use of a multicontact catheter, the reduction in intervention time may allow more procedures to be performed.

Postinfarction ventricular tachycardia

Ablation of VT substrate in structural myocardial pathology is effective even in noninducible and hemodynamically unstable arrhythmia variants. Accurate characterization of the scar (the main arrhythmogenic substrate of VT) can be obtained by bipolar voltagecontrast mapping. Substrate-based ablation depends crucially on the detection of local anamoly ventricular (local abnormal ventricular activity (LAVA) within and at the periphery of the scar; such activity includes bipolar potentials with the following characteristics: multicomponent fragmented activity, low-amplitude activity (typically <0.5 mV), double and late potentials, and diastolic potentials (Fig. 7). Local abnormal activity in the background of sinus rhythm indicates slowing and inhomogeneity of electrical conduction and is often a critical zone of the re-entry cycle in the background of tachycardia.

Localized abnormal ventricular activity exhibits the following features: (1) sharp, high-frequency ventricular potentials distinct from the ventricular electrogram in the far field, (2) occurs during or (most commonly) after the ventricular far field, (3) as double or multiple high-frequency signals separated by very low amplitude signals or isoelectric interval. The key feature to confirm the presence of local abnormal activity and to distinguish them from far field is their relationship with the rest of the myocardium. If local abnormal ventricular activity that merges with distant ventricular field signals appears, stimulation maneuvers are performed to isolate them from the ventricular electrogram. Right ventricular stimulation sometimes reveals areas of abnormal activity that were not obvious against the background of sinus rhythm. Importantly, programmed ventricular stimulation can increase the latency of local abnormal activity from remote ventricular field signals, which is due to the electrophysiologic properties of the zones of local abnormal activity.

Multicontact mapping of scar and border zones is critical to the effectiveness of CA because it more accurately characterizes scar heterogeneity and allows for more precise identification of residual and delayed electrical conduction channels within the scar. The identification of slow conduction channels and local abnormal activity in the scar region depends on the spatial resolution of the electrode and can be «hidden» by the far-field signal during mapping with a standard electrode. Acosta J. et al. (2018) showed that using *PENTARAY® NAV eco* provided the best distinction of late potentials due to lower sensitivity to distant field signals compared to a standard catheter [63]. The use of the *PENTARAY® NAV*

eco catheter significantly reduced the mapping and ablation time. It should be mentioned that the resolution of the voltage reconstruction also depends on the reliability of the electrode-tissue contact, which must be taken into account when performing the mapping. The CARTO® system uses Tissue Proximity Indication (TPI), a «tissue proximity indication» function, also active when the *PENTARAY® NAV eco* multicontact catheter is connected, to indirectly assess myocardial contact [64].

CONCLUSION

The main advantages of multicontact mapping are rapid and detailed reproduction of cardiac chamber anatomy in the navigation system, detailed characterization of the electrophysiologic substrate of tachycardias, rapid electrophysiologic identification of residual electrical conduction after ablation, and reliable verification of ablation lines.

The authors of this article unanimously agree that current data and clinical experience demonstrate the advantage of multicontact mapping in accurately identifying the substrate of tachyarrhythmias, precision, and shortening the duration of therapeutic applications. This reduces the number of «off-target» ablation applications. Importantly, this applies both to routine procedures for supraventricular and ventricular arrhythmias and to cases where classical diagnostic electrophysiologic maneuvers are not possible, including the coexistence of multiple tachycardia variants.

REFERENCES

1. Feld GK, Fleck RP, Chen PS, et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. *Circulation*. 1992;86(4): 1233-1240. https://doi.org/10.1161/01.cir.86.4.1233.

2. Berte B, Relan J, Sacher F, et al. Impact of Electrode Type on Mapping of Scar-Related VT. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(11): 1213-1223. https://doi.org/10.1111/jce.12761.

3. Tschabrunn CM, Roujol S, Dorman NC, et al. High-Resolution Mapping of Ventricular Scar: Comparison Between Single and Multielectrode Catheters. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(6): 10.1161/CIRCEP.115.003841 e003841. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003841.

4. Anter E, Tschabrunn CM, Buxton AE, et al. High-Resolution Mapping of Postinfarction Reentrant Ventricular Tachycardia: Electrophysiological Characterization of the Circuit. *Circulation*. 2016;134(4): 314-327. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021955.

5. Maagh P, Christoph A, Dopp H, et al. High-Density Mapping in Ventricular Tachycardia Ablation: A PentaRay® Study. *Cardiology Research*. 2017;8(6): 293-303. https://doi.org/10.14740/cr636w.

6. Bun S-S, Delassi T, Latcu DG, et al. A comparison between multipolar mapping and conventional mapping of atrial tachycardias in the context of atrial fibrillation ablation. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2018;111(1): 33-40. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.04.005.

7. Hsu L-F, Jaпs P, Hocini M, et al. High-density circumferential pulmonary vein mapping with a 20-pole expandable circular mapping catheter. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2005;28 Suppl 1: S94-98. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00061.x.

8. Dodeja AK, Tan Y, Ackley T, et al. PentaRay® Multielectrode Mapping Catheter for Atrial Tachyarrhythmia in Adults With Congenital Heart Disease. *Texas Heart Institute Journal*. 2022;49(5): e207535. https://doi.org/10.14503/THIJ-20-7535.

9. Callans DJ, Ren JF, Michele J, et al. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation*. 1999;100(16): 1744-1750. https://doi.org/10.1161/01.cir.100.16.1744.

10. Patel AM, d'Avila A, Neuzil P, et al. Atrial tachycardia after ablation of persistent atrial fibrillation: identification of the critical isthmus with a combination of multielectrode activation mapping and targeted entrainment mapping. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(1): 14-22. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.748160.

11. Koruth JS, Heist EK, Danik S, et al. Accuracy of left atrial anatomical maps acquired with a multielectrode catheter during catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2011;32(1): 45-51. https://doi.org/10.1007/s10840-011-9573-1.

12. Tanaka Y, Genet M, Chuan Lee L, et al. Utility of high-resolution electroanatomic mapping of the left ventricle using a multispline basket catheter in a swine model of chronic myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2015;12(1): 144-54. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.08.036.

13. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(2): 196-206. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.034.

14. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, et al. Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9): 802-12. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.081.

15. Seitz J, Bars C, Théodore G, et al. AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(3): 303-21. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.065.

16. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. *Circulation.* 2001;103(5): 699-709. https://doi.org/10.1161/01.cir.103.5.699.

17. Sciacca V, Fink T, Bergau L, et al. Combination of High-Density and Coherent Mapping for Ablation of Ventricular Arrhythmia in Patients with Structural Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(9): 2418. https://doi.org/10.3390/jcm11092418.

18. Martinez BK, Baker WL, Konopka A, et al. Systematic review and meta-analysis of catheter ablation of

ventricular tachycardia in ischemic heart disease. *Heart Rhythm*. 2020;17(1): e206-19. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.024.
19. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(2): 132-41. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.044.
20. Glashan CA, Tofig BJ, Tao Q, et al. Multisize Electrodes for Substrate Identification in Ischemic Cardiomyopathy: Validation by Integration of Whole Heart Histology. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2019;5(10): 1130-40. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.06.004.
21. Heidbuchel H, Wittkampf FHM, Vano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace*. 2014;16(7): 946-64. https://doi.org/10.1093/europace/eut409.
22. Houmsse M, Daoud EG. Radiation exposure: a silent complication of catheter ablation procedures. *Heart Rhythm*. 2012;9(5): 715-6. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.015.
23. Sapelnikov OV, Ardus DF, Kostin VS, et al. Nonfluoroscopic catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12): 39-28. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3928
24. Avanesyan GA, Temirbulatov IA, Saparbaev AA. Staged approach in the treatment of atrial fibrillation in a patient with comorbid pathology. *Annals of arrhythmology*. 2022;19: 90-5.
25. Patil KD, Marine JE. Fluoro-less ablation: Fleeting fad or way of the future? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(1): 89-91. https://doi.org/10.1111/jce.13771.
26. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2): 285-92. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.035.
27. Mikhaylov EN, Gasimova NZ, Ayvazyan SA, et al. Factors associated with the efficacy of atrial fibrillation radiofrequency catheter ablation: opinion of the specialists who use the "ablation index" module. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3): 9-24. (In Russ.) https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-9-24.
28. Arbelo E, Brugada J, Blomstrцm-Lundqvist C, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *European Heart Journal*. 2017;38(17): 1303-16. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw564.
29. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. 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.
30. Wasmer K, Mönnig G, Bittner A, et al. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(10): 1660-1666. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.06.007.
31. Bun S-S, Latcu DG, Marchlinski F, et al. Atrial flutter: more than just one of a kind. *European Heart Journal*. 2015;36(35): 2356-63. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv118.
32. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(23): 2296-305. https://doi.org/10.1001/jama.2022.8831.
33. Kircher S, Arya A, Altmann D, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace*. 2018;20(11): 1766-1775. https://doi.org/10.1093/europace/eux310.
34. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1364-71. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.026.
35. Mikhaylov EN, Mitrofanova LB, Vander MA, et al. Biatrial tachycardia following linear anterior wall ablation for the perimitral reentry: incidence and electrophysiological evaluations. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(1): 28-35. https://doi.org/10.1111/jce.12543.
36. Osadchiy AM, Kamenev AV, Semenyuta VV, et al. Simultaneous pulmonary vein isolation and ablation of the substrate of biatrial flutter in a patient with a mechanical mitral valve prosthesis: a case report. *Journal of Arrhythmology.* 2023;30(1): 68-72 (In Russ.) https://doi.org/10.35336/VA-2023-1-09
37. De Martino G, Compagnucci P, Mancusi C, et al. Stepwise endo-/epicardial catheter ablation for atrial fibrillation: The Mediterranea approach. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2021;32(8): 2107-15. https://doi.org/10.1111/jce.15151.
38. Piorkowski C, Kronborg M, Hourdain J, et al. Endo-/Epicardial Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Feasibility, Outcome, and Insights Into Arrhythmia Mechanisms. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2018;11(2): e005748. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005748.
39. Massoullié G, Schmitt B, Andronache M. Biatrial mapping of two simultaneous tachycardia using parallel mapping module. *Europace.* 2020; 22(10): 1494. https://doi.org/10.1093/europace/euaa203.
40. Steven D, Fiedler L, Roca I, et al. High-density mapping in catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2022;24(Issue Supplement_1): euac053.237. https://doi.org/10.1093/europace/euac053.237.
41. Su WW, Reddy VY, Bhasin K, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for persistent atrial fibrillation: Results from the multicenter STOP Persistent AF trial. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1841-7. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.020.
42. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, et al. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation

Procedure. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2019;5(3): 295-305. https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.11.020.
43. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11): 2044-2053. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.054.
44. Rachkova II, Sergeeva OA, Gorev MV, et al. Additional left atrial lesions improve the effect of cryoballoon pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients. Journal of *Arrhythmology*. 2023;30(2): 27-34 (In Russ.)] https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-04.
45. Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, et al. Biatrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: Results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 399-406. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.10.006.
46. Junarta J, Siddiqui MU, Riley JM, et al. Low-voltage area substrate modification for atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Europace*. 2022;24(10): 1585-1598. https://doi.org/10.1093/europace/euac089.
47. 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.
48. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evidence*. 2022;1(11). https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200141.
49. Kim TH, Park J, Uhm JS, et al. Challenging Achievement of Bidirectional Block After Linear Ablation Affects the Rhythm Outcome in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(10): e003894. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003894.
50. McElderry HT, McGiffin DC, Plumb VJ, et al. Proarrhythmic aspects of atrial fibrillation surgery: mechanisms of postoperative macroreentrant tachycardias. *Circulation*. 2008;117(2): 155-62. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688358.
51. Lyashenko VV, Ivanchenko AV, Postol AS, et al. Electrophysiological mechanisms of arrhythmias after thoracoscopic Maze procedure. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2): 5-15. (In Russ.) https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-5-15.https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-5-15.
52. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, et al. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology.* 2010;3(3): 243-248. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.924878.
53. Mamchur SE, Khomenko EA, Bokhan NS, et al. Electrophysiological types of treatment-induced atrial flutter after radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2016;(84): 54-64. (In Russ.)
54. Vlachos K, Denis A, Takigawa M, et al. The role of Marshall bundle epicardial connections in atrial tachycardias after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2019;16(9): 1341-1347. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.019.
55. Balt JC, Klaver MN, Mahmoodi BK, et al. High-density versus low-density mapping in ablation of atypical atrial flutter. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*. 2021;62(3): 587-599. https://doi.org/10.1007/s10840-021-00939-7.
56. Goyal R, Markowitz SM, Cheung JW, et al. Diagnosing pseudo-conduction block across an anteromedial mitral ablation line: Limitations of bidirectional and differential pacing. *HeartRhythm Case Reports*. 2020;6(1): 29-33. https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.10.009.
57. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40): 3997-4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262.
58. De Potter T, Iliodromitis K, Bar-On T, et al. Premature ventricular contractions cause a position shift in 3D mapping systems: analysis, quantification, and correction by hybrid activation mapping. *Europace*. 2020;22(4): 607-612. https://doi.org/10.1093/europace/euaa013.
59. Sousa PA, António N, Barra S, et al. Pattern Matching Filter and multielectrode mapping catheter - A new approach for complex premature ventricular contraction ablation. *Revista Portuguesa De Cardiologia*. 2021;40(6): 423-431. https://doi.org/10.1016/j.repce.2021.07.006.
60. Hiruma T, Sekiguchi Y, Nagase T, et al. Short-time ventricular tachycardia ablation for cardiac sarcoidosis using coherent map. *Journal of Arrhythmia*. 2022;38(3): 454-457. https://doi.org/10.1002/joa3.12706.
61. Sousa PA, Barra S, Cortez-Dias N, et al. Multielectrode mapping for premature ventricular contraction ablation - A prospective, multicenter study. *International Journal of Cardiology*. 2023;383: 33-39. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.044.
62. Cai C, Wang J, Niu H, et al. Multipolar mapping for catheter ablation of premature ventricular complexes originating from papillary muscles in the structurally normal heart: a case series. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1): 464. https://doi.org/10.1186/s12872-020-01747-z.
63. Acosta J, Penela D, Andreu D, et al. Multielectrode vs. point-by-point mapping for ventricular tachycardia substrate ablation: a randomized study. *Europace.* 2018;20(3): 512-519. https://doi.org/10.1093/europace/euw406.
64. Stinnett-Donnelly, Justin M.a,b; Thompson, et al. Effects of electrode size and spacing on the resolution of intracardiac electrograms. *Coronary Artery Disease*. 2012;23(2): 126-132. https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283507a9b.