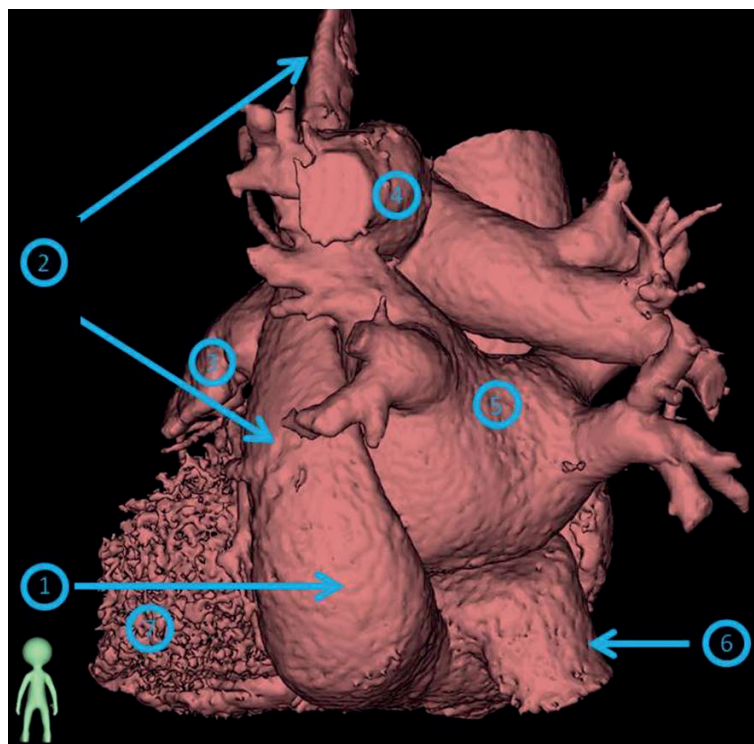




ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО  
НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО  
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,  
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

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

2 2024



*Рисунок к статье Н.М.Кузнецова, Е.А.Артюхиной и  
А.Ш.Резишвили*

Journal of Arrhythmology

ВЕЩНИК  
АРИТМОЛОГИИ

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

# ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ VESTNIK ARITMOLOGII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 31 № 2 (116) 2024

Издается с 1993 года

## ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ\*:

А.Ш. Ревитшвили  
Е.В. Шляхто

## ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

М.М. Медведев  
Е.Н. Михайлов

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

## ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ

Ю.О. Муравская

## ПОМОЩНИК РЕДАКТОРА

Н.З. Гасимова

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

**Рецензенты номера:** Апарина О.П., Бернгардт Э.Р., Васичкина Е.С., Велеслава О.Е., Горев М.В., Илов Н.Н., Костарева А.А., Криволапов С.Н., Кручина Т.К., Крыжановский Д.В., Макаров Л.М., Мареев Ю.В., Новикова Т.Н., Приходько Н.А., Татарский Р.Б., Трешкур Т.В., Топчян А.Г., Ускач Т.М., Федорец В.Н., Филатов А.Г., Харлап М.С., Яшин С.М.

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](http://www.vestar.ru), [www.elibrary.ru](http://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](mailto:vestnik_aritmologii@mail.ru).

Сдано в набор 25.04.2024 г. Подписано в печать 16.05.2024 г. Отпечатано в ООО «Аргус СПб».

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

Бумага мелованная 110 г/м<sup>2</sup>, формат 60х90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,0. Заказ . Тираж 3000 экз.

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

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

## Учредители журнала

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

**JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY**  
**A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNAL**  
**Volume 31 No 2 (116) 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   | A.A. Kostareva   | Yu.V. Shubik    | J. Kautzner  |
| Yu.N. Belenkov | D.S. Lebedev     | E. Aliot        | J. Kosiuk    |
| L.A. Bokeriya  | L.B. Mitrofanova | J. Brachmann    | N. Marrouche |
| S.P. Golitsyn  | S.V. Popov       | I. Efimov       | A. Panfilov  |
| E.Z. Golukhova | A.B. Romanov     | M. Haissaguerre | C. Pappone   |
| R.S. Karpov    | M.A. Shkolnikova | J. Jalife       | P. Platonov  |

**ADVISORY BOARD:**

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

**ASSOCIATE EDITOR**

N.Z. Gasimova

**EDITORIAL ASSISTANT**

Yu.O. Muravskaja

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

**Reviewers:** Aparina O.P., Berngardt E.R., Fedorets V.N., Filatov A.G., Gorev M.V., Ilov N.N., Kharlap M.S., Kostareva A.A., Krivolapov S.N., Kruchina T.K., Kryzhanovsky D.V., Makarov L.M., Mareev Yu.V., Novikova T.N., Prikhodko N.A., Tatarsky R.B., Treshkur T.V., Topchyan A.G., Uskach T.M., Vasichkina E.S., Veleslavova O.E., Yashin S.M.

The journal was registered by the Committee of the Russian Federation for Press № 016512 on August 13, 1997.

**Periodicity** - 4 issues per year. **Subscription index of the Russian Post catalog:** PM033.

The journal is distributed according to the Creative Commons license.

The Journal is listed by the Scopus, Supreme Examination Board (VAK), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI core). Two-year RSCI impact factor: 0.403. Electronic version: <https://vestar.elpub.ru>, [www.vestar.ru](http://www.vestar.ru), [www.elibrary.ru](http://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](mailto:vestnik_aritmologii@mail.ru).

Put in the set on 25/04/2023. Signed in print 16/05/2023.

Printing house address: 198320, St. Petersburg, Krasnoe Selo, ul. Svobody, 57.

Coated paper 110 g/m<sup>2</sup>, format 60x90 1/8. Offset printing. Conditional printed sheets 9.0. Order. edition 3000 copies.

Publishing House NAO «Institute of Cardiology Technic».

Publishing License LR No. 065572 issued by the Press Committee of the Russian Federation on December 16, 1997

Publishing house address: 194214 St. Petersburg, Vyborgskoye sh., 22A, NAO «INCART»

**Founders**

Almazov National Medical Research Centre, 2. Akkuratova str., 197341 St. Petersburg  
NP «St. Petersburg Cardiology Society», 2. Akkuratova str., 197341 St. Petersburg  
NAO «Institute of Cardiology Technic», 22A Vyborgskoye shosse, 194214 St. Petersburg

# СОДЕРЖАНИЕ

## **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Е.О.Картофелева, Л.И.Свинцова, О.Ю.Джаффарова, А.В.Сморгон, С.Н.Криволапов</b><br>ВЛИЯНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ НА ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА<br>У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА И ДИССИНХРОНИЧЕСКОЙ<br>КАРДИОМИОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРЕЭКЗИТАЦИЕЙ ЖЕЛУДОЧКОВ ..... | 5  |
| <b>Е.М.Римская, М.М.Беляева, Н.А.Миронова, С.В.Добровольская,<br/>Г.С.Тарасовский, Х.Ф.Салами, В.Г.Киктев, С.П.Голицын</b><br>ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ:<br>РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ .....                                                                    | 13 |
| <b>Т.Г.Вайханская, Т.М.Коптюх, И.Д.Козлов, А.В.Фролов</b><br>МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ БЛОКАДА И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ<br>АНОМАЛЬНОЙ P ВОЛНЫ КАК НЕИНВАЗИВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ<br>ПРЕДСЕРДИЙ .....                                                                                  | 24 |
| <b>В.В.Базылев, Р.Ю.Ушаков, С.С.Дурманов, В.А.Палькова, В.А.Карнахин</b><br>ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТСРОЧЕННОГО НАКОПЛЕНИЯ ГАДОЛИНИЯ<br>ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ<br>С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ<br>КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ .....  | 35 |

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>А.Д.Вахрушев, Э.И.Кондори Леандро, Л.Е.Коробченко,<br/>Л.Б.Митрофанова, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов</b><br>ЛАЗЕРНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ЗОН ПРЕДСЕРДНЫХ ГАНГЛИОНАРНЫХ<br>СПЛЕТЕНИЙ: ВЛИЯНИЕ НА ИНДУЦИРУЕМОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ<br>И ОЦЕНКА РИСКА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПИЩЕВОДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ..... | 44 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

|                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>М.А.Парфененко, Г.М.Раджабова, Д.С.Цибульская,<br/>Н.В.Виноградова, М.А.Школьников, В.Ю.Воинова</b><br>СОЧЕТАНИЕ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА<br>С СИНДРОМОМ ЛОИСА-ДИТЦА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ .....           | 54 |
| <b>В.В.Пресова, Е.К.Кульбачинская, В.В.Березницкая</b><br>ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У РЕБЕНКА<br>С СИНДРОМОМ МАРФАНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ .....                                                                     | 62 |
| <b>И.О.Репников, О.П.Евсеева, А.Е.Евтушенко,<br/>Е.В.Маслова, М.В.Ахобадзе, Д.И.Перчаткин</b><br>ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ДИАФРАГМАЛЬНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТА<br>С ОДНОКАМЕРНЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ..... | 68 |
| <b>Н.М.Кузнецов, Е.А.Артюхина, А.Ш.Ревшвили</b><br>КРИОБАЛЛОННАЯ ИЗОЛЯЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПРИ НАЛИЧИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ<br>ЛЕВОЙ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЕ И АТРЕЗИИ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ:<br>КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ .....                          | e1 |

## **ОБЗОР**

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>С.Г.Канорский, Л.В.Полищук</b><br>СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ РИТМА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ:<br>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ..... | e5 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

|                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>В.Н.Комолятова, Т.С.Шаблинова, Д.В.Дроздов,<br/>И.Е.Карпова, И.Л.Козловская, Л.М.Макаров</b><br>ИНТЕРВАЛ QT НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ ПОКОЯ:<br>ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ..... | e15 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## **ОТ РЕДАКЦИИ**

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>М.М.Медведев</b><br>СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПОЛНАЯ МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ БЛОКАДА? ..... | e24 |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|

# CONTENT

## **ORIGINAL ARTICLES**

- E.O.Kartofeleva, L.I.Svintsova, O.Yu.Dzhaffarova, A.V.Smorgon, S.N.Krivolapov**  
EFFECTS OF ACCESSORY PATHWAY CATHETER ABLATION ON LEFT VENTRICULAR  
FUNCTION IN PATIENTS WITH DYSSYNCHRONY-INDUCED CARDIOMYOPATHY  
ASSOCIATED WITH PRE-EXCITATION SYNDROME ..... 5
- E.M.Rimskaya, M.M.Belyaeva, N.A.Mironova, S.V.Dobrovolskaya,  
G.S.Tarasovskiy, H.F.Salami, V.G.Kiktev, S.P.Golitsyn**  
THE EFFECTIVENESS OF CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION:  
RESULTS OF TWO-YEAR FOLLOW-UP ..... 13
- T.G.Vaikhanskaya, T.M.Kaptiukh, I.D.Kozlov, A.V.Frolov**  
INTERATRIAL BLOCK AND ABNORMAL P-WAVE ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS  
AS NON-INVASIVE PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION..... 24
- V.V.Bazylev, R.Yu.Ushakov, S.S.Durmanov, V.A.Palkova, V.A.Karnakhin**  
PROGNOSTIC VALUE OF DELAYED GADOLINIUM ENHANCEMENT ON CARDIAC  
MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY  
AND AN IMPLANTED CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR ..... 35

## **EXPERIMENTAL RESEARCH**

- A.D.Vakhrushev, E.I.Condori Leandro, L.E.Korobchenko,  
L.B.Mitrofanova, D.S.Lebedev, E.N.Mikhailov**  
LASER CATHETER ABLATION OF ATRIAL ZONES WITH GANGLIONATED PLEXI:  
IMPACT ON ATRIAL FIBRILLATION INDUCIBILITY AND THE RISK OF ESOPHAGEAL  
DAMAGE IN EXPERIMENTAL SETTINGS ..... 44

## **CASE REPORTS**

- M.A.Parfenenko, G.M.Radzhabova, D.S.Tsybulsкая,  
N.V.Vinogradova, M.A.Shkolnikova, V.Yu.Voinova**  
COMBINATION OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY  
WITH LOEYS-DIETZ SYNDROME: CASE REPORT ..... 54
- V.V.Presova, E.K.Kulbachinskaya, V.V.Bereznitskaya**  
VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN A CHILD WITH MARFAN SYNDROME:  
CASE REPORT ..... 62
- I.O.Repnikov, O.P.Evsheva, A.E.Evtushenko, E.V.Maslova, M.V.Akhobadze, D.I.Perchatkin**  
TRANSIENT PHRENIC NERVE STIMULATION IN A PATIENT WITH SINGLE CHAMBER  
PACEMAKER: CASE REPORT ..... 68
- N.M.Kuznetsov, E.A.Artukhina, A.Sh.Revishvili**  
CRYOBALLOON ISOLATION OF PULMONARY VEIN IN PATIENT WITH PERSISTENT  
LEFT SUPERIOR VENA CAVA AND ATRESIA OF THE RIGHT SUPERIOR VENA CAVA:  
CASE REPORT ..... e1

## **REVIEW**

- S.G.Kanorskiy, L.V.Polischuk**  
RHYTHM CONTROL STRATEGY IN ATRIAL FIBRILLATION: STATE OF THE ART ..... e5

## **GUIDANCE FOR PRACTITIONERS**

- V.N.Komolyatova, T.S.Shablinova, D.V.Drozdov,  
I.E.Karpova, I.L.Kozlovskaya, L.M.Makarov**  
QT-INTERVAL OF THE RESTING ECG: ITS ROLE AND MEASUREMENT METHODS ..... e15

## **EDITORIAL**

- M.M.Medvedev**  
DOES A COMPLETE ATRIAL BLOCK EXIST? ..... e24

<https://doi.org/10.35336/VA-1314><https://elibrary.ru/URCSMC>

# ВЛИЯНИЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ НА ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА И ДИССИНХРОНИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРЕЭКЗИТАЦИЕЙ ЖЕЛУДОЧКОВ

Е.О.Картофелева, Л.И.Свинцова, О.Ю.Джаффарова, А.В.Сморгон, С.Н.Криволапов

*НИИ кардиологии, Томский НМИЦ Российской академии наук, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5.*

**Цель.** Оценить влияние радиочастотной аблации (РЧА) дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС) на функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) и ассоциированной с преэкситацией диссинхронической кардиомиопатией.

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 22 пациента с зарегистрированной преэкситацией на электрокардиограмме и признаками диссинхронической кардиомиопатии (ДСКМП) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): асинхронное движение межжелудочковой перегородки, снижение фракции выброса (ФВ) и/или глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS ЛЖ), увеличение объема камер сердца. Средний возраст пациентов на момент проведения РЧА ДПЖС - 11 лет [8;14].

**Результаты.** После РЧА отмечалась закономерная нормализация ширины комплекса QRS ( $p=0,0002$ ). Для оценки обратного ремоделирования ЛЖ всем пациентам выполнена ЭхоКГ на 3 сутки после РЧА. У пациентов с исходно сниженной ФВЛЖ отмечалось ее повышение. У пациентов с исходной дилатацией и увеличением объема ЛЖ отмечалась нормализация данных показателей. Однако динамика ФВ и объема ЛЖ не была статистически значимой в раннем послеоперационном периоде. В результате контрольного обследования мы наблюдали полную нормализацию глобальной продольной деформации по данным Speckle-tracking ЭхоКГ у 13 пациентов (59%), улучшение данного показателя у 7 пациентов (31,8%). Средний показатель GLS ЛЖ до РЧА составил  $-17,25 [-16,4; -19]$ , после РЧА -  $-21,5 [-19; -24]$  ( $p=0,0001$ ).

**Выводы.** Обратное ремоделирование и восстановление функции ЛЖ после РЧА ДПЖС свидетельствует о причинно-следственной связи функционирования ДПЖС с развитием ДСКМП. Поэтому пациентам с признаками ДСКМП, ассоциированной с преэкситацией, показана РЧА ДПЖС независимо от возраста и наличия пароксизмов тахикардии.

**Ключевые слова:** синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; дополнительные предсердно-желудочковые соединения; диссинхрония; кардиомиопатия; радиочастотная аблация; дети; фракция выброса; глобальная продольная деформация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 28.12.2023 **Принята к публикации:** 15.02.2024

**Ответственный за переписку:** Картофелева Елена Олеговна, E-mail: keo@cardio-tomsk.ru

Е.О.Картофелева - ORCID ID 0000-0003-2469-8098, Л.И.Свинцова - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, О.Ю.Джаффарова - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, А.В.Сморгон - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, С.Н.Криволапов - ORCID ID 0000-0001-8121-8287

**Для цитирования:** Картофелева ЕО, Свинцова ЛИ, Джаффарова ОЮ, Сморгон АВ, Криволапов СН. Влияние радиочастотной аблации на функцию левого желудочка у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и диссинхронической кардиомиопатией, ассоциированной с преэкситацией желудочков. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 5-12. <https://doi.org/10.35336/VA-1314>.

## EFFECTS OF ACCESSORY PATHWAY CATHETER ABLATION ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH DYSSYNCHRONY-INDUCED CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH PRE-EXCITATION SYNDROME

Е.О.Kartofeleva, L.I.Svintsova, O.Yu.Dzhaffarova, A.V.Smorgon, S.N.Krivolapov

*Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk, 5 Kooperativny ave.*

**Aim.** To evaluate the effect of radiofrequency ablation (RFA) of accessory pathways on left ventricle (LV) function in patients with Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome and preexcitation-induced dyssynchrony cardiomyopathy.

**Methods.** The study included 22 patients with registered preexcitation on the ECG and signs of dyssynchronous cardiomyopathy according to echocardiography (Echo): asynchronous movement of interventricular septum, ejection fraction (EF) decrease and/or global longitudinal strain of the left ventricle (GLS LV), heart chamber increase. The average age of patients at the time of RFA of the accessory pathways - 11 years [8;14].

**Results.** A regular normalization of the QRS complex width was observed after RFA ( $p = 0.0002$ ). To assess reverse LV remodeling, all patients underwent Echo on day 3 after RFA. In patients with an initially reduced LVEF, its increase was noted. In patients with initial dilatation and an increase in LV volume, normalization of these indicators was noted. However, dynamics of LVEF and its volume was not statistically significant in the early postoperative period. According to Speckle-tracking Echo during medical check-up, complete normalization of longitudinal deformation was observed in 13 patients (59%), this indicator improvement - in 7 patients (31.8%). The average GLS LV before RFA was  $-17.25 [-16.4; -19]$ , after RFA  $-21.5 [-19; -24]$  ( $p = 0.0001$ ).

**Conclusion.** Reverse remodeling and restoration of LV function after RFA of accessory pathways indicates a cause-and-effect relationship between the accessory pathways functioning and dyssynchronous cardiomyopathy development. Therefore, patients with signs of preexcitation-induced dyssynchronous cardiomyopathy are indicated for RFA of accessory pathways, regardless of age and tachycardia paroxysms.

**Key words:** Wolff-Parkinson-White syndrome; accessory pathways; dyssynchrony; cardiomyopathy; radiofrequency ablation; children; ejection fraction; global longitudinal strain

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.12.2023 **Accepted:** 15.02.2024

**Corresponding author:** Kartofeleva Elena Olegovna, E-mail: keo@cardio-tomsk.ru

E.O.Kartofeleva - ORCID ID 0000-0003-2469-8098, L.I.Svintsova - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, O.Yu.Dzhaffarova - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, A.V.Smorgon - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, S.N.Krivolapov - ORCID ID 0000-0001-8121-8287

**For citation:** Kartofeleva EO, Svintsova LI, Dzhaffarova OYu, Smorgon AV, Krivolapov SN. Effects of accessory pathway catheter ablation on left ventricular function in patients with dyssynchrony-induced cardiomyopathy associated with pre-excitation syndrome. *Journal arrhythmology*. 2024;31(2): 5-12. <https://doi.org/10.35336/VA-1314>.

Пациенты с паттерном Wolff-Parkinson-White (WPW) на электрокардиограмме (ЭКГ) иногда демонстрируют дилатацию и дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Это связано с электрической и механической эксцентрической активацией желудочков напрямую через дополнительные предсердно-желудочковые соединения (ДПЖС), в результате которой происходит ранняя активация базальных отделов межжелудочковой перегородки (МЖП) с относительно синхронной активацией остального миокарда. Аномальное движение МЖП в данных ситуациях напоминает картину, возникающую при блокаде левой ножки пучка Гиса. Следствием этих процессов является развитие гипотрофии МЖП, которая начинает функционировать подобно аневризме с формированием сегментарной дискинезии. Данные изменения приводят к патологическому ремоделированию ЛЖ, его дисфункции и развитию диссинхронической кардиомиопатии - ДСКМП (preexcitation induced cardiomyopathy, PIC), имитирующей идиопатическую дилатационную кардиомиопатию [1-3]. Как правило, формирование ДСКМП наблюдается у пациентов с наиболее выраженной преэксцитацией на ЭКГ и правой септальной или правой боковой локализацией ДПЖС, но может ассоциироваться и с другими локализациями ДПЖС [1-7].

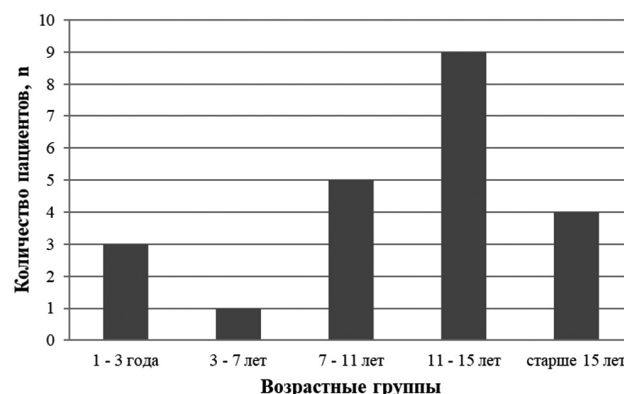
Важно понимать, что данная проблема в большинстве случаев разрешается после радиочастотной абляции (РЧА) ДПЖС и свидетельствует о непосредственной роли эксцентрической активации миокарда в развитии ДСКМП по дилатационному фенотипу. РЧА ДПЖС приводит к механической и электрической ресинхронизации и нормализации функции ЛЖ [1-8].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика пациентов

В исследование было включено 22 пациента с зарегистрированной преэксцитацией по данным ЭКГ, сопровождающейся признаками ДСКМП (снижением фракции выброса, увеличением объемов камер сердца, и/или снижением глобальной продольной деформации ЛЖ) по данным ЭхоКГ. Все пациенты находились на обследовании и лечении в нашем центре с 2013 по 2023 г. Средний возраст на момент первичной госпитализации: 11 лет [7;14] (диапазон от 9 месяцев до 17 лет).

Критерии включения в исследование:



**Рис. 1.** Разделение пациентов по возрастным группам на момент проведения внутрисердечного электрофизиологического исследования и радиочастотной абляции дополнительного предсердно-желудочкового соединения.

- наличие WPW-паттерна на ЭКГ (феномен или синдром WPW), сопровождающегося признаками ДСКМП (снижением фракции выброса, увеличением объемов камер сердца, и/или снижением глобальной продольной деформации ЛЖ) по данным ЭхоКГ;
- отсутствие зарегистрированной непрерывно-рецидивирующей тахикардии по данным холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, которая могла бы быть причиной кардиомиопатии с дилатационным фенотипом;
- отсутствие лабораторных признаков воспаления и повреждения миокарда;
- отсутствие острых заболеваний и обострения хронических болезней;
- отсутствие врожденных пороков сердца.

Перед госпитализацией 7 пациентов наблюдались в других клиниках с основным диагнозом дилатационной кардиомиопатии и сопутствующим диагнозом феномен WPW. Данные пациенты получали терапию, соответствующую основному заболеванию, состоящую в большинстве случаев из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатора, мочегонных и других препаратов (дигоксин, спиронолактон, кардиометаболическая терапия). У всех пациентов терапия не имела значимого клинического эффекта.

Всем пациентам был выполнен рутинный диагностический скрининг, включающий определение маркеров воспаления и повреждения миокарда (ЛДГ, КФК, КФК-МВ, КФК-МВ масса, тропонин I), ЭКГ с оценкой

ширины QRS, ХМЭКГ, ЭхоКГ с оценкой размеров, объемов камер сердца и сократительной функции ЛЖ и Speckle-tracking ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS ЛЖ). Всем пациентам было выполнено внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ВС ЭФИ) и РЧА ДПЖС. Средний возраст на момент проведения операции: 11 лет [8;14] (рис. 1). Для оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства и динамического контроля показателей на 3 день после РЧА ДПЖС проведены ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ и Speckle-tracking ЭхоКГ.

#### Методы исследования

В каждом клиническом случае пациентам проводился детальный анализ электрокардиограммы по записи ЭКГ в 12 отведениях на скорости записи 50 мм/с по общепринятому протоколу. В качестве «нормы» показателей ЭКГ принимались значения, полученные в ходе основных мировых популяционных скринингов ЭКГ у детей [9].

ХМЭКГ с оценкой variability ритма выполнялось с использованием системы суточного мониторирования ЭКГ Schiller 300 по общепринятой методике. Анализ результатов проводился в соответствии со стандартным протоколом [10].

Для оценки внутрисердечной гемодинамики у детей с аритмиями выполнялась ЭхоКГ в М- и В-режимах и доплерография. Для оценки внутрисердечной гемодинамики использовались ультразвуковые системы Affinity 70cv (Philips, Нидерланды). Для измерения основных размеров и объемов камер сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики использовали стандартные способы и позиции согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [11]. Кроме стандартных измерений объемов камер, оценивали отклонение объемов предсердий и конечно-диастолического объема ЛЖ от индивидуально прогнозированных антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а также для динамической оценки показателей эхокардиографии в связи с увеличением размеров сердца при изменении возраста и антропометрических данных. Данные показатели определялись автоматически, в программном приложении «Child Heart» [12].

Всем пациентам для оценки деформации стенок ЛЖ было выполнено ЭхоКГ исследование с использованием технологии «след пятна» (Speckle-tracking ЭхоКГ) и измерением GLS ЛЖ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) и Американского общества эхокардиографии (ASE) [13].

Таблица 1.

#### Клинико-демографическая характеристика пациентов

|                                                        |             |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| Общее количество пациентов, n                          | 22          |
| Мужской пол, n (%)                                     | 12 (54,5)   |
| Женский пол, n (%)                                     | 11 (45,5)   |
| Возраст первичной госпитализации, лет (Me [Q1; Q3])    | 11 [7;14]   |
| Возраст проведения РЧА, лет (Me [Q 1; Q3])             | 11 [8;14]   |
| Масса тела на момент проведения РЧА, кг (Me [Q1; Q3])  | 42 [23; 60] |
| Манифестирующая преэкситация, n (%)                    | 16 (72,7)   |
| Интермитирующая преэкситация, n (%)                    | 6 (27,3)    |
| СН I ФК NYHA, n (%)                                    | 20 (91)     |
| СН II ФК NYHA, n (%)                                   | 2 (9)       |
| Болезни нервной системы, n (%)                         | 5 (23,8)    |
| Расстройства питания и нарушение обмена веществ, n (%) | 3 (14,3)    |
| Болезни органа зрения, n (%)                           | 3 (14,3)    |
| Болезни опорно-двигательного аппарата, n (%)           | 2 (9,5)     |
| Болезни ЛОР-органов, n (%)                             | 2 (9,5)     |
| Эндокринные болезни, n (%)                             | 2 (9,5)     |
| Болезни системы крови, n (%)                           | 2 (9,5)     |
| Болезни мочеполовой системы, n (%)                     | 1 (4,8)     |
| Болезни органов пищеварения, n (%)                     | 1 (4,8)     |
| Асимптомные пациенты, n (%)                            | 15 (68%)    |
| Пациенты с жалобами на сердцебиения в анамнезе, n (%)  | 7 (32%)     |
| Пациенты, получавшие терапию СН, n (%)                 | 7 (32%)     |

Примечание: РЧА - радиочастотная абляция; СН - сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс.

К преимуществам Speckle-tracking ЭхоКГ относят возможность недоплеровской, угол-независимой и объективной количественной оценки деформации миокарда и систолической и диастолической функции ЛЖ, благодаря чему возможна не только визуальная, но и количественная оценка сократимости миокарда ЛЖ [14, 15]. Снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLS ЛЖ), выявленное по данным Speckle-tracking ЭхоКГ, обладает более высокой чувствительностью в отношении дисфункции ЛЖ, чем фракция выброса (ФВ) и позволяет выявить «субклинические» нарушения контрактильности миокарда, которые не могут быть обнаружены по данным стандартного протокола ЭхоКГ [2, 14, 16].

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование и РЧА проводились с использованием электрофизиологических комплексов Элкарт II (Электропульс, Томск, Россия) и BARD (LabSystem™ PRO EP Recording System, Bard Electrophysiology Division, United States). Всем детям вмешательство проводилось на фоне сбалансированной тотальной внутривенной анестезии, которая обеспечивалась постоянной инфузией 1% пропофола в дозе 7-10 мг/кг/ч и 0,005% фентанила 5-7 мкг/кг/ч. По методу Сельдингера пунктировали правую бедренную вену, при левостороннем расположении ДПЖС иногда дополнительно требовалась пункция бедренной артерии, далее проводили диагностические и абляционные электроды. Проведение и установка электродов осуществлялись под флюороскопическим контролем. Нанесение радиочастотных аппликаций осуществляли со значениями температуры и мощности 60 °C и 40 W соответственно. Непосредственным эффектом абляции считали отсутствие индуцируемости тахикардии, анте- и ретроградного проведения по ДПЖС в течение 30 минут.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы STATISTICA 10. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q 25; 75]). Различия между двумя зависимыми выборками измерений количественного признака, рассчитывались с помощью Т-критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p - достигнутый уровень значимости).

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена клинико-демографическая характеристика обследованных детей. У 2 детей при первичном поступлении отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке, быстрая утомляемость, что было расценено как проявления сердечной недостаточности ФК II (NYHA). Отставание в физическом разви-

тии отмечалось у 4 детей. Из них 3 ребенка дошкольного и младшего школьного возраста (от 6 до 11 лет) и 1 ребенок раннего возраста (2 года 3 мес). 15 пациентов были асимптомными, 7 пациентов предъявляли жалобы на эпизоды учащенного сердцебиения. У симптомных пациентов приступы тахикардии возникали с продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов и кратностью от 1 раза в месяц до 1 раза в год.

При анализе ЭКГ расширение комплекса QRS вследствие презкитации имело место у 14 пациентов (63,6%). Согласно данным ЭхоКГ у 5 пациентов (22,7%) отмечалась дилатация и увеличение объема ЛЖ, у 9 пациентов (41%) была снижена сократительная функция ЛЖ. У всех пациентов имела место внутрижелудочковая диссинхрония и снижение показателей GLS ЛЖ согласно данным Speckle-tracking ЭхоКГ. Двое пациентов поступили в наше отделение для повторного проведения РЧА, после безуспешного выполнения этой процедуры (а также катетерной криодеструкции) в других клиниках.

#### Клинический пример

Пациентка впервые поступила в наше отделение в возрасте 9 месяцев, с признаками сердечной недостаточности (повышенная потливость в покое и при физической нагрузке, снижение аппетита) и значительными изменениями параметров ЭхоКГ: дилатация и сферификация ЛЖ (конечно-диастолический объем 35

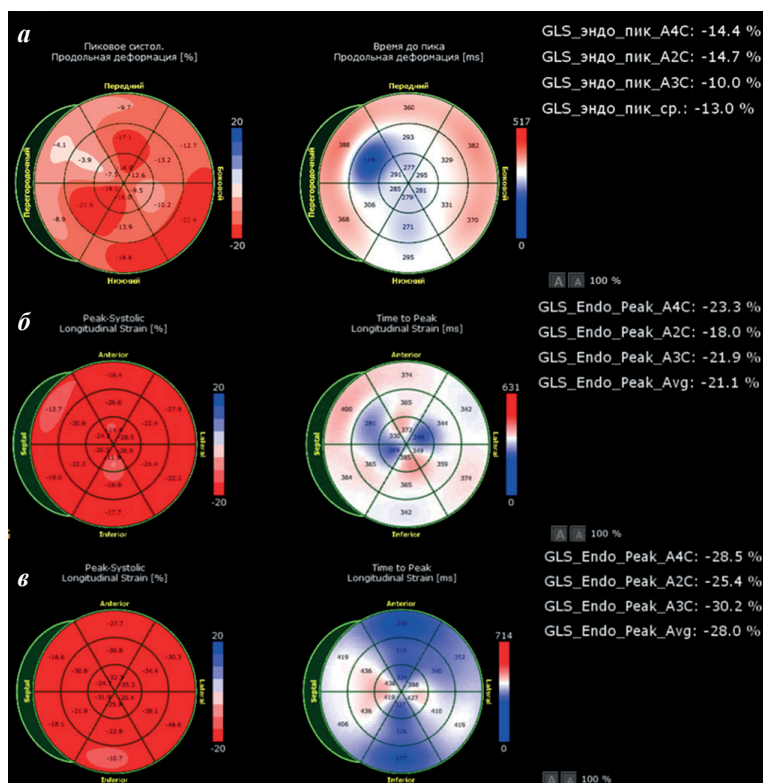


Рис. 2. Оценка глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS ЛЖ) с помощью Speckle-tracking эхокардиографии: а - возраст 9 месяцев при поступлении; б - через 2 года после процедуры абляции; через 2 года 9 месяцев после процедуры абляции. Представлена полярная карта с региональными значениями деформации и значениями GLS ЛЖ, рассчитанным по 18 сегментам. Значимое снижение продольной деформации в базальных, средних сегментах переднеперегородочной области при первичном поступлении.

мл (274% от нормы), конечно-диастолический индекс 93,01 мл/м<sup>2</sup> и предсердий, снижение ФВЛЖ (В режим) до 34%. Учитывая низкие показатели физического развития на момент госпитализации (масса тела 7,9 кг), затрудняющие проведение РЧА, было принято решение о продолжении медикаментозной терапии (каптоприл, карведилол, спиронолактон) с дальнейшим динамическим наблюдением за пациенткой. В возрасте 2 лет, при достижении веса 16 кг, пациентке была успешно проведена РЧА ДПЖС. В раннем послеоперационном периоде мы наблюдали только частичное улучшение показателей ЭхоКГ (уменьшение внутрижелудочковой диссинхронии с 132 мс до 118 мс, повышение ФВ (В режим) ЛЖ с 51% до 56% и GLS ЛЖ с -16% до -19%), но сохранялась дилатация и сферификация полости ЛЖ и увеличение предсердий. За пациенткой было продолжено динамическое наблюдение. Спустя 2 года после проведения РЧА (рис. 2) мы наблюдали полную нормализацию показателей ЭхоКГ: конечно-диастолический объем 45 мл (106% от нормы, z score 0,4), конечно-диастолический индекс 49,85 мл/м<sup>2</sup>, предсердия не увеличены, ФВ (В режим) 65%, GLS ЛЖ -26%, внутрижелудочковой диссинхронии нет (82 мс).

У 17 пациентов (77,3%) при проведении ВС ЭФИ диагностирована только правосторонняя локализация ДПЖС, у двух пациентов одновременно функционировали правостороннее и левостороннее ДПЖС (9,1%) и ещё в 3 случаях (13,6%) ДПЖС имело только левостороннюю локализацию. Электрофизиологическая и ЭхоКГ характеристика пациентов представлена в табл. 2.

#### Электрофизиологическая и эхокардиографическая характеристика пациентов до проведения процедуры аблации

|                                         |                     |
|-----------------------------------------|---------------------|
| Продолжительность QRS, мс (Ме [Q1; Q3]) | 100 [100;120]       |
| Правосторонние ДПЖС, n (%)              | 19 (79,2%)          |
| передняя локализация, n (%)             | 1 (4,2%)            |
| переднесептальная локализация, n (%)    | 9 (37,5%)           |
| переднебоковая локализация, n (%)       | 1 (4,2%)            |
| боковая локализация, n (%)              | 3 (12,5%)           |
| заднесептальная локализация, n (%)      | 5 (20,8%)           |
| Левосторонние ДПЖС, n (%)               | 5 (20,8%)           |
| передняя локализация, n (%)             | 1 (4,2%)            |
| боковая локализация, n (%)              | 3 (12,5%)           |
| заднесептальная локализация, n (%)      | 1 (4,2%)            |
| КДО ЛЖ, мл (Ме [Q1; Q3])                | 79 [50; 88]         |
| КДО ЛЖ, %* (Ме [Q1; Q3])                | 115,5 [103; 124]    |
| КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> (Ме [Q1; Q3]) | 57,2 [52; 61,39]    |
| ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])                  | 62 [52; 64]         |
| GLS ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])                 | -17,25 [-16,4; -19] |

Примечание здесь и далее: ДПЖС - дополнительное предсердно-желудочковое соединение; КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка; \* - процентное выражение параметра от индивидуальной прогнозируемой нормы; КДИ ЛЖ - конечнодиастолический индекс левого желудочка; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка по Симпсону; GLS ЛЖ - глобальная деформация левого желудочка.

Всем пациентам была успешно выполнена РЧА ДПЖС. Показателями эффективности проведенного оперативного лечения были отсутствие рецидива тахикардии при контрольной стимуляции и отсутствие признаков предвозбуждения желудочков на ЭКГ. В раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с процедурой РЧА, не отмечалось. После РЧА отмечалась закономерная нормализация ширины комплекса QRS (p=0,0002). Для оценки обратного ремоделирования ЛЖ всем пациентам выполнена ЭхоКГ на 3 сутки после РЧА (табл. 3). У пациентов с исходно сниженной ФВЛЖ отмечалось ее повышение, у пациентов с исходной дилатацией и увеличением объема ЛЖ отмечалась нормализация данных показателей, однако данная динамика не была статистически значимой в раннем послеоперационном периоде. В результате контрольного обследования мы наблюдали полную нормализацию продольной деформации по данным Speckle-tracking ЭхоКГ у 13 пациентов (59%), улучшение данного показателя у 7 пациентов (31,8%) (рис. 3). Средний показатель продольной деформации до РЧА составил -17,25 [-16,4; -19], после РЧА - -21,5 [-19; -24] (p=0,0001).

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что преимущественно у пациентов с правосторонней локализацией ДПЖС может происходить формирование сегментарной диссинхронии с развитием дилатации и дисфункции ЛЖ. Присутствие левосторонних локализаций ДПЖС, сопровождающихся ДСКМП у наших пациентов так же согласуется с литературными данными [2].

В литературе описаны случаи использования медикаментозной ресинхронизирующей терапии (амиодарон, флекаинамид, пропафенон) при синдроме WPW, как альтернативного способа введения маленьких детей, пока пациент не достигнет оптимальных показателей физического развития для проведения РЧА. Однако, медикаментозная терапия, не может устранить ДПЖС и в дальнейшем таким пациентам необходимо проведение аблации ДПЖС [17-21]. В 2014 году был описан случай успешного проведения РЧА у четырехмесячного пациента с синдромом WPW, у которого отсутствовали пароксизмы наджелудочковой тахикардии, но после рождения отмечалось быстрое прогрессирование левожелудочковой дисфункции и развитие сердечной недостаточности, а терапия амиодароном не оказала положительного эффекта [22].

Причинно-следственная связь между функционированием ДПЖС и развитием ДСКМП, ассоциированной с преэкзитацией, кардиомиопатии относительно новая тема, которая продолжает развиваться в настоящее время. Так к 2013 году было накоплено только 48 описаний подобных клинических случаев [3]. Некоторые авторы публикаций подчеркивают, что точных данных о распро-

странности ДСКМП при синдроме WPW нет, так как части пациентов выполнена успешная РЧА, часто еще до развития диссинхронии, другая часть пациентов наблюдается с диагнозом дилатационной кардиомиопатии [2-4, 23]. Так по данным F.J.Zimmerman с соавт. у 17% пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию сердца с диагнозом дилатационной кардиомиопатии, при детальном обследовании выявляется аритмогенная кардиомиопатия [24].

В большинстве случаев ДСКМП развивается у асимптомных пациентов, то есть при отсутствии пароксизмов наджелудочковой тахикардии. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, где у 68% пациентов в анамнезе и по данным ХМЭКГ отсутствовали пароксизмы тахикардии. Иногда быстрое прогрессирование вентрикулярной дисфункции развивается у маленьких пациентов сразу после рождения [3, 7]. В публикации 2022 года проанализировано 122 клинических случая пациентов с преэкситацией и признаками ДСКМП. Авторы отмечают, что развитие ассоциированной с преэкситацией кардиомиопатии чаще наблюдалось у детей, особенно грудного и раннего возраста [1].

Важно понимать, что данная проблема в большинстве случаев разрешается после РЧА ДПЖС и свидетельствует о непосредственной роли эксцентрической активации миокарда в развитии ДСКМП по дилатационному фенотипу. Восстановление сердечной функции после РЧА ДПЖС происходит в различные сроки: от нескольких дней, до нескольких лет [1, 3, 25]. По данным литературы описаны случаи, когда на восстановление функции ЛЖ потребовалось более 3 лет. К факторам, которые коррелируют со временем и степенью восстановления функции ЛЖ после РЧА, относят степень исходной дисфункции ЛЖ, а также возраст пациента (старше 6 лет). Соответственно у детей старше 6 лет имеющих тяжелую сердечную недостаточность, иногда происходит только частичное восстановление функции ЛЖ после проведения РЧА [1, 7].

Сейчас в медицинском сообществе нет единства в отношении выбора лечения между медикаментозной терапией и катетерными абляциями, особенно это касается возрастной категории детей до 5 лет [26-31]. До настоящего времени в отечественной педиатрической кардиологической практике асимптомный синдром WPW не рассматривался как показание к РЧА. Однако, сообщения, демон-

стрирующие улучшение вентрикулярной функции после РЧА у пациентов с асимптомным WPW и диссинхронией, способствовали пересмотру показаний к РЧА и трансформации Класа IIB в IIA [32], в том числе у детей с массой тела менее 15 кг.

В результате контрольного обследования в раннем послеоперационном периоде мы наблюдали значимое улучшение глобальной продольной деформации ЛЖ по данным Speckle-tracking ЭхоКГ, но неполную нормализацию объема и фракции выброса ЛЖ. Однако наше исследование имеет ограничение, связанное с отсутствием результатов проспективного наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

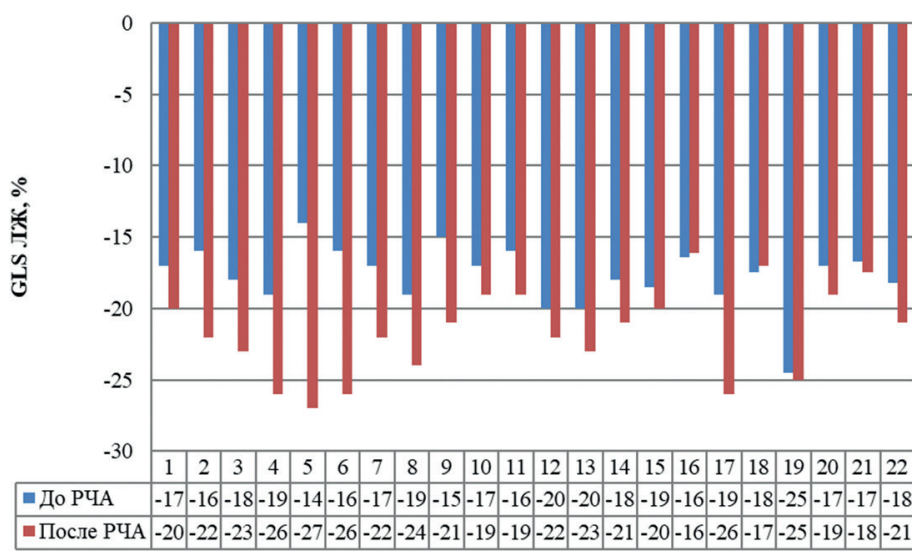
Обратное ремоделирование и восстановления функции ЛЖ после РЧА ДПЖС свидетельствует о причинно-следственной связи функционирования ДПЖС с развитием ДСКМП. Всем пациентам с симптомным и асимптомным синдромом WPW требуется детальное обследование с использованием Speckle-tracking ЭхоКГ для исключения «субклинических» нарушений контрактильности миокарда, которые не могут быть обнаружены посредством стандартного протокола ЭхоКГ. Согласно данным литературы и нашему опыту пациентам с признаками ДСКМП, ассоциированной с преэкситацией, показана РЧА ДПЖС независимо от возраста и наличия симптомов в виде пароксизмов тахикардии.

Таблица 3.

*Динамика электрокардиографических и эхокардиографических данных до и после процедуры абляции*

| Показатель                             | до РЧА              | после РЧА         | p      |
|----------------------------------------|---------------------|-------------------|--------|
| QRS, мс (Ме [Q1; Q3])                  | 100 [100;120]       | 70 [60;100]       | <0,001 |
| КДО ЛЖ, мл (Ме [Q1; Q3])               | 115,5 [103; 124]    | 112 [101; 131]    | 0,073  |
| КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> (Ме [Q1;Q3]) | 57,2 [52; 61,39]    | 55,3 [51,1; 60,7] | 0,064  |
| ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])                 | 62 [52; 64]         | 60 [51; 64]       | 0,426  |
| GLS ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])                | -17,25 [-16,4; -19] | -21,5 [-19; -24]  | <0,001 |

Примечание: РЧА - радиочастотная абляция



*Рис. 3. Динамика значений глобальной продольной деформации левого желудочка по данным Speckle-tracking эхокардиографии у пациентов до и после проведения процедуры абляции.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Miyazaki A, Uemura H. Perspective of preexcitation induced cardiomyopathy; early septal contraction, and subsequent rebound stretch. *J Cardiol*. 2022;79(1): 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.08.017>.
2. Dai C., Guo B., Li WenXiu, et al. The effect of ventricular pre-excitation on ventricular wall motion and left ventricular systolic function. *Europace*. 2018;20(7): 1175-1181. <https://doi.org/10.1093/europace/eux242>.
3. Dai CC, Guo BJ, Li WX, et al. Dyssynchronous ventricular contraction in Wolff-Parkinson-White syndrome: a risk factor for the development of dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr*. 2013;172(11): 1491-1500. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2070-z>.
4. Савельев АА, Каменев АВ, Берман МВ, и др. Обследование и лечение пациентки с симптомным манифестирующим феноменом WPW: клиническое наблюдение. Вестник аритмологии. 2022;29(4): e1-e8 [Savelev AA, Kamenev AV, Berman MV, et al. Examination and treatment of a female patient with symptomatic manifesting WPW phenomenon: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(4): e1-e8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-4-11>.
5. Tomaske M, Janousek J, Rázek V, et al. Adverse effects of Wolff-Parkinson-White syndrome with right septal or posteroseptal accessory pathways on cardiac function. *Europace*. 2008;10(2): 181-189. <https://doi.org/10.1093/europace/eun005>.
6. Chiu SN, Lu CW, Chang CW, et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in infants and toddlers. *Circ J*. 2009;73(9): 1717-1721. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0123>.
7. Fukunaga H, Akimoto K, Furukawa T, et al. Improvement in non-tachycardia-induced cardiac failure after radiofrequency catheter ablation in a child with a right-sided accessory pathway. *Heart Vessels*. 2013;28(6): 802-807. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0322-5>.
8. Etheridge SP, Gakenheimer-Smith L, Asaki SY, et al. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome: An Ounce of Prevention Is Worth the Risk of Cure. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6): 543-551. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01879-6>.
9. Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Киселева ИИ, и др. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018 [Makarov LM, Komolyatov VN, Kiseleva II, et al. Standard ECG parameters in children. Guidelines. PH "Medpraktika-M" - Moscow, 2018].
10. Макаров ЛМ. Холтеровское мониторирование. 2-е изд.- М.: Медпрактика-М, 2003. - 430 с [Makarov LM. Holter monitoring. 2 nd edition. PH "Medpraktika-M" - Moscow. ISBN: 5-901654-55-2].
11. Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12): 1413-1430. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.09.001>.
12. Марцинкевич ГИ, Соколов АА. Программное приложение "Child Heart" для автоматизации рабочего места врача эхокардиографии: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 20096105560, зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 23 января 2009 г. М 2009; 14. [Martsinkevich GI, Sokolov AA. The Child Heart program application for automation of a workplace of the doctor of an echocardiography: the certificate on the state registration of the computer program No. 20096105560, is registered in the Register of the computer programs on January 23, 2009. Moscow 2009; 14.]
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [published correction appears in *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;17(4):412] [published correction appears in *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17 (9):969]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3): 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
14. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1): 71-83. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.1.71>.
15. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14): 1401-1413. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.038>.
16. Trivedi SJ, Altman M, Stanton T, et al. Echocardiographic Strain in Clinical Practice. *Heart Lung Circ*. 2019;28(9): 1320-1330. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.03.012>.
17. Kim SH, Jeong SI, Huh J, et al. Amiodarone and catheter ablation as cardiac resynchronization therapy for children with dilated cardiomyopathy and wolff-Parkinson-white syndrome. *Korean Circ J*. 2013;43(1): 57-61. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.1.57>.
18. Sumitomo NF, Fukushima N, Miura M. Flecainide improves cardiac synchronization in an early infant with Wolff-Parkinson-White syndrome with left ventricular dyssynchrony. *J Cardiol Cases*. 2020;22(1):1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.03.004>.
19. Suzuki S, Hokosaki T, Iwamoto M. Pharmacologic therapy with flecainide for asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome in an infant with severe left ventricular dyssynchrony. *Cardiol Young*. 2018;28(7): 970-973. <https://doi.org/10.1017/S1047951118000252>.
20. Sekine M, Masutani S, Imamura T, et al. Improvement in Dyssynchrony with Pharmacological Ablation of Right-Sided Accessory Pathway-Induced Cardiomyopathy in Infants. *Int Heart J*. 2019;60(5): 1201-1205. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-723>.
21. Paech C, Flosdorff P, Gebauer RA. Pharmacologic cardiac resynchronization of a 1-year-old boy with severe left ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7): 1213-1215. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0310-z>.
22. Kwon EN, Carter KA, Kanter RJ. Radiofrequency catheter ablation for dyssynchrony-induced dilated cardiomyopathy in an infant. *Congenit Heart Dis*. 2014;9(6): E179-E184. <https://doi.org/10.1111/chd.12124>.

23. Плотникова ИВ, Свинцова ЛИ, Джаффарова ОЮ, и др. Первичные кардиомиопатии в детском возрасте: клинические и диагностические особенности (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3): 65-74 [Plotnikova IV, Svintsova LI, Dzhaifarova OYu, et al. Primary cardiomyopathies in childhood: clinical and diagnostic features (literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3): 65-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-65-74>.
24. Zimmerman FJ, Pahl E, Rocchini AP, et al. High incidence of incessant supraventricular tachycardia in pediatric patients referred for cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19: 663.
25. Iwasaku T, Hirooka K, Taniguchi T, et al. Successful catheter ablation to accessory atrioventricular pathway as cardiac resynchronization therapy in a patient with dilated cardiomyopathy. *Europace*. 2009;11(1): 121-123. <https://doi.org/10.1093/europace/eun318>.
26. Kantoch MJ, Gulamhusein SS, Sanatani S. Short- and long-term outcomes in children undergoing radiofrequency catheter ablation before their second birthday. *Can J Cardiol*. 2011;27(4): 523.e3-523.e523009. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.043>.
27. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9): 1337-1382. <https://doi.org/10.1093/europace/eut082>.
28. Backhoff D, Klehs S, Müller MJ, et al. Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular Pathways in Infants and Toddlers  $\leq 15$  kg. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(5): 892-898. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1365-z>.
29. Koca S, Akdeniz C, Tuzcu V. Catheter ablation for supraventricular tachycardia in children  $\leq 20$  kg using an electroanatomical system. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(1): 99-104. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0499-8>.
30. Paul T, Krause U, Sanatani S, et al. Advancing the science of management of arrhythmic disease in children and adult congenital heart disease patients within the last 25 years. *Europace*. 2023;25(8): eua155. <https://doi.org/10.1093/europace/eaad155>.
31. Джаффарова ОЮ, Свинцова ЛИ, Плотникова ИВ, и др. Оценка потенциального повреждающего эффекта радиочастотного воздействия у детей в проспективном наблюдении (серия клинических случаев). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(3): 116-124 [Dzhaifarova OYu, Svintsova LI, Plotnikova IV, et al. Assessment of the potential damaging effect of radiofrequency exposure in children in prospective follow-up (case report series). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3): 116-124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-116-124>.
32. Philip Saul J, Kanter RJ, writing committee, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*. 2016;13(6): e251-e289. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.009>.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Е.М.Римская, М.М.Беляева, Н.А.Миронова, С.В.Добровольская, Г.С.Тарасовский,  
Х.Ф.Салами, В.Г.Киктев, С.П.Голицын

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, Россия, Москва, улица Академика Чазова, 15а.

**Цель.** Оценить показатели выживания и динамику клинко-инструментальных проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН), осложненной фибрилляцией предсердий (ФП), на фоне модуляции сердечной сократимости (МСС).

**Материал и методы исследования.** Включено 54 пациента, (40 мужчин, медиана возраста 59,7 [56,6; 63,9] лет) с признаками ХСН II (n=27, 50%) и III (n=27, 50%) функционального класса по NYHA, значительным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ =30 [24,7; 35,5]%), расширением полости ЛЖ и пароксизмальной (n=27, 50%) или постоянной (n=27, 50%) формой ФП. Всем пациентам было имплантировано устройство для МСС. Динамика клинко-инструментальных показателей оценивалась через 2, 6, 12, 24 месяцев после имплантации МСС. Реальные параметры выживания больных с МСС были сопоставлены с прогнозируемыми, рассчитанными с помощью сизтлской модели сердечной недостаточности и шкалы риска MAGGIC.

**Результаты.** У 14 (28%) пациентов на фоне МСС отмечено значительное улучшение клинических, эхокардиографических показателей (увеличение ФВ ЛЖ на 15 [11; 20]%, снижение конечно-систолического объема ЛЖ на 68,5 [37,5; 104,5] мл и конечно-диастолического объема ЛЖ на 44 [30,100] мл), дистанции ходьбы при тесте 6-минутной ходьбы и выраженное снижение уровня NT-proBNP. Единственным фактором, значимым для достижения улучшения на фоне МСС, оказалась неишемическая этиология ХСН ( $\chi^2=4,54$ ,  $p=0,034$ ). За время наблюдения умер 21 (42%) больной. Реальная частота случаев смерти от любых причин у пациентов с МСС к концу первого года наблюдения составила 16%, двухгодичная - 40% и оказалась достоверно выше, чем прогнозируемая согласно сизтлской модели ( $\chi^2=10,93$ ,  $p=0,001$ ). При оценке параметров выживания согласно шкале MAGGIC прогнозируемый и реальный риск смерти в точке 12 месяцев наблюдения оказались сопоставимыми ( $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,134$ ).

**Заключение.** Применение МСС у части больных, преимущественно с ХСН неишемической этиологии, может приводить к улучшению всех клинко-инструментальных показателей. В то же время, влияние МСС на прогноз пациентов с ХСН среди всех пациентов отсутствует, что позволяет предположить необходимость проведения дополнительных исследований с увеличением количества наблюдения.

**Ключевые слова:** модуляция сердечной сократимости; хроническая сердечная недостаточность; фракция выброса левого желудочка; фибрилляция предсердий; выживаемость

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 28.11.2023 **Исправленная версия получена:** 10.03.2024 **Принята к публикации:** 14.03.2024

**Ответственный за переписку:** Римская Елена Михайловна, E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

Е.М.Римская - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, М.М.Беляева - ORCID ID 0009-0002-7990-4581, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, С.В.Добровольская - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, Г.С.Тарасовский - ORCID ID 0000-0002-2143-8912, Х.Ф.Салами - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, В.Г.Киктев - ORCID ID 0000-0002-2628-3796, С.П.Голицын - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**Для цитирования:** Римская ЕМ, Беляева ММ, Миронова НА, Добровольская СВ, Тарасовский ГС, Салами ХФ, Киктев ВГ, Голицын СП. Эффективность модуляции сердечной сократимости: результаты двухлетнего наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2024; 31(2): 13-23. <https://doi.org/10.35336/VA-1300>.

## THE EFFECTIVENESS OF CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION: RESULTS OF TWO-YEAR FOLLOW-UP

Е.М.Rimskaya, М.М.Belyaeva, N.A.Mironova, S.V.Dobrovolskaya, G.S.Tarasovskiy,  
H.F.Salami, V.G.Kiktev, S.P.Golitsyn

FSBI "Chazov NMRC of Cardiology" of the MH RF, Russia, Moscow, 15a Academician Chazov str.

**Aim.** To evaluate the survival and dynamics of clinical and instrumental data in patients with chronic heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF) and cardiac contractility modulation (CCM).

**Methods.** There were included 54 patients (40 men, median age 59.7 [56.6; 63.9] years) with signs of CHF II (n=27, 50%) functional class and III (n=27, 50%) NYHA functional class, significantly decreased left ventricular ejection frac-

tion (LVEF=30 [24,7; 35,5]%), LV dilatation and paroxysmal (n=27, 50%) or permanent (n=27, 50%) AF. In all patients, devices for CCM were implanted. The dynamics of clinical and instrumental parameters were assessed in 2, 6, 12 and 24 months after implantation. The actual survival patients with CCM was compared with the predicted survival calculated using the Seattle model of heart failure and MAGGIC risk score.

**Results.** In 14 (28%) of patients CCM resulted in significantly increased clinical, echocardiographic parameters (increase in LVEF by 15 [11; 20]%, decrease in end-systolic volume by 68,5[37.5;104.5] ml and end-diastolic volume by 44 [30,100] мл), increase in walking distance during 6-minute walking test and decrease of NT-proBNP. The only factor significant for maximal response was non-ischemic etiology of CHF ( $\chi^2=4.54$ ,  $p=0.034$ ). During 2 years 21 (42%) patients died. The all-cause mortality in patients with CCM to the first year of observation was 16%, two-year all-cause mortality - 40%. These figures turned out to be significantly higher than predicted according to the Seattle model ( $\chi^2=10.93$ ,  $p=0.001$ ). The predicted and actual risk of death at 12-month follow-up turned out to be comparable when assessing survival parameters according to the MAGGIC scale. ( $\chi^2=2.24$ ,  $p=0.134$ ).

**Conclusion.** CCM therapy in some patients with CHF of non-ischemic etiology can lead to an improvement of all clinical and instrumental characteristics. At the same time, there is no effect of CCM on the prognosis of patients with CHF. This fact may suggest the need of additional studies with increased number of cases.

**Key words:** cardiac contractility modulation; chronic heart failure; left ventricle ejection fraction; atrial fibrillation; survival

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.11.2023 **Revision received:** 10.03.2024 **Accepted:** 14.03.2024

**Corresponding author:** Rimskaya Elena, E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

E.M.Rimskaya - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, M.M.Belyaeva - ORCID ID 0009-0002-7990-4581, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, S.V.Dobrovolskaya - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, G.S.Tarasovskiy - ORCID ID 0000-0002-2143-8912, H.F.Salami - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, V.G.Kiktev - ORCID ID 0000-0002-2628-3796, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**For citation:** Rimskaya EM, Belyaeva MM, Mironova NA, Dobrovolskaya SV, Tarasovskiy GS, Salami HF, Kiktev VG, Golytsin SP. The effectiveness of cardiac contractility modulation: results of two-year follow-up. *Journal of Arrhythmology*. 2024; 31(2): 13-23. <https://doi.org/10.35336/VA-1300>.

Несмотря на очевидный прогресс как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения с хронической сердечной недостаточности (ХСН) у части больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по-прежнему сохраняются симптомы [1]. Согласно опубликованным источникам, смертность среди больных с ХСН в течение 1 года составляет 7,2%, а частота госпитализаций за 1 год - 31,9% [2]. Даже при использовании всего спектра терапевтических возможностей, остается категория больных, клиническая ситуация которых не укладывается в современные стандарты лечения сердечной недостаточности с помощью имплантируемых устройств. В частности, за пределами показаний к хорошо зарекомендовавшей себя сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) остается многочисленная когорта пациентов с длительностью комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) менее 130 мс [3]. Кроме того, у трети пациентов с СРТ, проводимой по актуальным показаниям, сохраняются симптомы ХСН и отсутствует повышение ФВ ЛЖ [4]. Поиск иных способов лечения этих категорий больных явился основой разработки нового подхода к инвазивному лечению ХСН.

В 2000 году впервые были инициированы клинические исследования с применением имплантируемых устройств для модуляции сердечной сократимости (МСС). В основу новой методики легли

экспериментальные работы, продемонстрировавшие усиление сократительных свойств кардиомиоцитов на фоне высокоамплитудного двухфазного электрического импульса высокого напряжения, нанесенного в абсолютный рефрактерный период. Через 30 мс от начала комплекса QRS на ЭКГ, электрический импульс, нанесенный в эту фазу сердечного цикла не способен вызвать электрическую активацию миокарда желудочков, при этом было обнаружено увеличение амплитуды последующего сокращения миокарда и укорочение потенциала действия. Все эти эффекты полностью исчезли после прекращения стимуляции [5, 6]. Несколько клинических, в том числе рандомизированных исследований (РКИ) выявили положительное влияние МСС на функциональный класс (ФК) ХСН, толерантность больных к физической нагрузке, а также на пиковое потребление кислорода и качество жизни у пациентов с ФВ ЛЖ 25-45% и отсутствием у них расширенных комплексов QRS [7-9]. Однако, данные о влиянии МСС на показатели выживания пациентов с ХСН по результатам проведенных исследований являются противоречивыми.

Из проведенных РКИ только в исследование FIX-HF-5C было показано достоверное снижение комбинированной точки (кардиоваскулярная смертность или госпитализация из-за ХСН), при этом данная точка была поисковой и число событий было небольшим [9]. По данным мета-анализов, включив-

ших все РКИ, достоверное влияние МСС на смертность от всех причин отсутствовала [10-11]. Кроме того, весьма ограниченной является информация о возможностях использования МСС у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), часто осложняющей течение ХСН.

Целью исследования явилось собственное изучение показателей выживания и динамики клинико-инструментальных проявлений хронической сердечной недостаточности, осложненной фибрилляцией предсердий, на фоне модуляции сердечной сократимости.

Таблица 1.

*Исходные характеристики включенных в исследование пациентов*

| Показатель                                 | Значение          |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет                               | 59,7 [56,6; 63,9] |
| Мужчины, n (%)                             | 40 (74,1)         |
| Давность анамнеза ХСН, мес                 | 48 [16; 81]       |
| Неишемическая этиология ХСН, n (%)         | 39 (72)           |
| Ишемическая этиология ХСН, n (%)           | 15 (28)           |
| Пароксизмальная форма ФП, n (%)            | 27 (50)           |
| Постоянная форма ФП, n (%)                 | 27 (50)           |
| Больные с СРТ-Д, n (%)*                    | 6 (11,1)          |
| Имплантация ИКД, n (%)**                   | 17 (31,5)         |
| II ФК ХСН, n (%)                           | 27 (50)           |
| III ФК ХСН, n (%)                          | 27 (50)           |
| Уровень NT-pro-BNP, пкг/мл                 | 2493 [1210; 4489] |
| ТШХ, метров                                | 315 [280; 380]    |
| ФВ ЛЖ, %                                   | 30 [24,7; 35,5]   |
| КДО ЛЖ, мл.                                | 220 [193; 263]    |
| КСО ЛЖ, мл.                                | 155 [121; 200]    |
| КДР ЛЖ, см.                                | 6,8 [6,4; 7,5]    |
| КСР ЛЖ, см.                                | 5,8 [5,1; 6,5]    |
| иАПФ / БАР / сакубитрил / валсартан, n (%) | 54 (100)          |
| Бета-блокаторы, n (%)                      | 54 (100)          |
| Диуретики, n (%)                           | 54 (100)          |
| Аллопуринол, n (%)                         | 8 (14,8)          |
| АМР - n (%)                                | 54 (100)          |
| Амиодарон, n (%)                           | 16 (29,6)         |
| Дигоксин, n (%)                            | 8 (14,8)          |
| Варфарин / аписабан / ривароксабан, n (%)  | 54 (100)          |
| Аспирин и/или клопидогрел, n (%)           | 6 (11,1)          |

Примечание здесь и далее: ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФП - фибрилляция предсердий; СРТ-Д - сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции; МСС - модуляция сердечной сократимости; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФК - функциональный класс; NT-pro-BNP - концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; ТШХ - тест с 6 минутной ходьбой; ФВ - фракция выброса; ЛЖ - левый желудочек; КДО - конечный диастолический объем; КСО - конечный систолический объем; КДР - конечный диастолический размер; КСР - конечный систолический размер; иАПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; БАР - блокаторы ангиотензиновых рецепторов; АМР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов; \* - на момент имплантации устройства для МСС; \*\* - до или после имплантации МСС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное одноцентровое исследование было выполнено в рамках клинической апробации «Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне различных форм фибрилляции предсердий», утвержденной Министерством Здравоохранения РФ индекс КА 2018-9-18. Проведение клинической апробации было одобрено независимым этическим комитетом Министерства Здравоохранения Российской Федерации 15 мая 2018 г., протокол №4.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) наличие ХСН II-III ФК по NYHA, с длительностью комплекса QRS ≤ 130 мс (кроме пациентов, не ответивших на СРТ) при величине ФВЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) 20-40%; 2) возраст пациентов 18 лет и старше; 3) наличие любой формы ФП; 4) оптимальная в соответствии с текущими рекомендациями медикаментозная терапия ХСН в течение не менее 3 месяцев до включения в исследование; 5) отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 мес; 6) подписанное информированное согласие пациента.

Пациенты, находившиеся в листе ожидания трансплантации сердца, с терминальной стадией ХСН, с недавно (в течение 3 месяцев до момента включения в исследование) перенесенным инфарктом миокарда, чрескожным коронарным вмешательством, коронарным шунтированием, операцией на клапанах сердца, острыми воспалительными заболеваниями не включались в исследование.

За период 2018-2019 гг согласно критериям включения было отобрано 54 пациента, 40 мужчин и 14 женщин, медиана возраста которых составила 59,7 [56,6; 63,9] лет. Давность анамнеза ХСН составила 48 [16; 81] месяцев. Среди включенных в исследование больных с ХСН 27 (50%) имели II ФК по NYHA и 27 (50%) - III ФК по NYHA. Ишемическая этиология ХСН была диагностирована у 15 (28%) пациентов, неишемическая - у 39 (72%). У пациентов с ишемической болезнью сердца во всех случаях была полностью выполнена реваскуляризация миокарда на момент имплантации устройства для проведения МСС. У всех пациентов, включенных в исследование, на ЭКГ была документирована ФП. Пароксизмальная форма ФП отмечалась у 27 (50%) пациентов. Во всех случаях благодаря антиаритмической терапии или успешно выполненной радиочастотной абляции / кривоабляции

устьев легочных вен у этих пациентов был достигнут стойкий синусовый ритм. У 27 (50% пациентов) ФП носила постоянный характер с достигнутой на момент имплантации устройства нормосистолией, при этом средняя ЧСС за сутки по данным холтеровского мониторирования на момент имплантации устройства составляла  $75,8 \pm 9,8$  ударов в минуту. Исходно все больные характеризовались значительным снижением глобальной сократимости миокарда (ФВ ЛЖ составила  $30 [24,7; 35,5]\%$ ) и расширением полости ЛЖ (конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ составил  $220 [193; 263]$  мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ составил  $155 [121; 200]$  мл). Уровень NT-proBNP составил  $2493 [1210; 4489]$  пг/мл. По данным теста с шестиминутной ходьбой пациенты (ТШХ) прошли  $315 [280; 380]$  м. С учетом показаний первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), у 6 (11,1%) больных на момент включения в исследование был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), еще 11 (20,4%) больным ИКД был имплантирован в течение последующего наблюдения. Кроме того, в исследование были включены 6 больных с явлениями ХСН ФК 3, сохраняющимися несмотря на уже проводимую медикаментозную терапию и СРТ на момент имплантации устройства для МСС.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Основные характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в табл. 1. Всем пациентам на момент имплантации МСС проводилась оптимальная медикаментозная терапия, включающая ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов или сакубитрил / валсартан, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, бета-блокаторы, петлевые диуретики и антикоагулянтные препараты (варфарин или апиксабан или дабигатран). 16 (29,6%) больным проводилась антиаритмическая терапия амиодароном в связи с пароксизмальной формой ФП или желудочковыми нарушениями ритма сердца, 8 (14,8%) пациентам в связи с тахисистолией на фоне постоянной формы ФП наряду с бета-блокаторами проводилась терапия дигоксин. 8 (14,8%) пациентов получали терапию аллопуринолом в связи с гиперурикемией, 6 (11,1%) пациентов продолжали получать терапию антитромботическими препаратами (аспирином и/или клопидогрелом).

После предварительного обследования всем включенным пациентам с целью проведения МСС в условиях стационара была выполнена имплантация 2-х электродной системы Optimizer Smart с позиционированием электродов в область межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка. Первичное программирование устройства МСС, а также снятие телеметрической информации о параметрах работы имплантированного прибора и о характере сердечного ритма (так называемое интер-

рогирование) проводилось всем пациентам во время оперативного вмешательства. Во всех случаях оперативные вмешательства прошли без осложнений. После операции по данным контрольных ЭхоКГ исследований не было выявлено гемодинамически значимых нарушений функции трикуспидального клапана электродами устройства. В дальнейшем программирование устройств МСС выполнялось на 1-е сутки после имплантации, далее - через 2, 6, 12 и 24 мес. в течение периода наблюдения. При программировании соблюдались необходимые рекомендации: достижение максимального процента времени терапевтической стимуляции (более 70%) и установка максимально переносимой амплитуды стимуляции миокарда желудочков. Рекомендованная амплитуда и длительность импульсов стимуляции желудочков при МСС составляют 5-7,5 В и 5,14 мс, соответственно.

Согласно протоколу клинической апробации, период наблюдения за пациентами составил 24 месяца, в ходе которого было проведено 4 визита: I - через 2 месяца после имплантации МСС; II - через 6 месяцев; III - через 12 месяцев и IV - через 24 месяца после имплантации МСС. Всем включенным пациентам на этапе отбора, а также на всех визитах проводились 12-канальная ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в крови, ТШХ, а также оценка качества жизни согласно Миннесотскому опроснику. Анализ данных также включал оценку частоты повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, аритмических событий в виде устойчивых эпизодов желудочковых тахикардий / фи-



**Рис. 1. Схема исследования.** Примечания: МО - Миннесотский опросник качества жизни; МСС - модуляция сердечной сократимости; ФК - функциональный класс сердечной недостаточности; ЭКГ - электрокардиограмма; ЭХОКГ - эхокардиография; ТШХ - тест с шестиминутной ходьбой.

брилляции желудочков и случаев ВСС и смертельных исходов от всех причин в течение двух лет после выписки из стационара. Схема исследования представлена на рис. 1. За время наблюдения из исследования выбыли 4 пациента - двое по причине инфекционных осложнений, в виде нагноения ложа МСС, потребовавшего удаления прибора через 1 месяц и 12 месяцев после имплантации, один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании, контакт с еще одним пациентом был потерян, проследить его судьбу не удалось.

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов включала методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений, а также медианы, 25-го и 75-го перцентилей в зависимости от нормальности распределения. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых  $n > 50$ ) или критерия Шапиро-Уилка (при  $n < 50$ ). Сравнение групп осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента.

Таблица 2.

Исходные характеристики пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС (подгруппа 1) и не ответивших на МСС (подгруппа 2)

|                           | Подгруппа 1<br>(n=14) | Подгруппа 2<br>(n=36) | p     |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Мужчины, n (%)            | 11 (78,6)             | 26 (72,2)             | 0,82  |
| Возраст                   | 57[46;63]             | 64,5[57;66,8]         | 0,067 |
| ФК ХСН (NYHA)             | 2[2;3]                | 3[2;3]                | 0,38  |
| Неишемическая ХСН, n (%)  | 13 (93)               | 5(24)                 | 0,026 |
| Пароксизмальная ФП, n (%) | 5(35,7)               | 9(25)                 | 0,31  |
| ФВ ЛЖ, %                  | 30 [26,6; 33]         | 29,5 [24,5; 37]       | 0,61  |
| КДР ЛЖ, см.               | 6,8 [6,5; 7,0]        | 6,9 [6,3; 7,8]        | 0,36  |
| КСР ЛЖ, см.               | 5,7 [5,4; 6,0]        | 6,2 [5,0; 6,8]        | 0,23  |
| КДО ЛЖ, мл.               | 220 [198; 251]        | 220 [180; 285]        | 0,72  |
| КСО ЛЖ, мл.               | 159,5 [121; 185]      | 155 [127; 208]        | 0,60  |
| ТШХ, метры                | 350 [310; 390]        | 300 [266; 375]        | 0,13  |
| NT-pro-BNP, пкг/мл        | 1540 [945; 4427]      | 2285 [1242;4877]      | 0,36  |

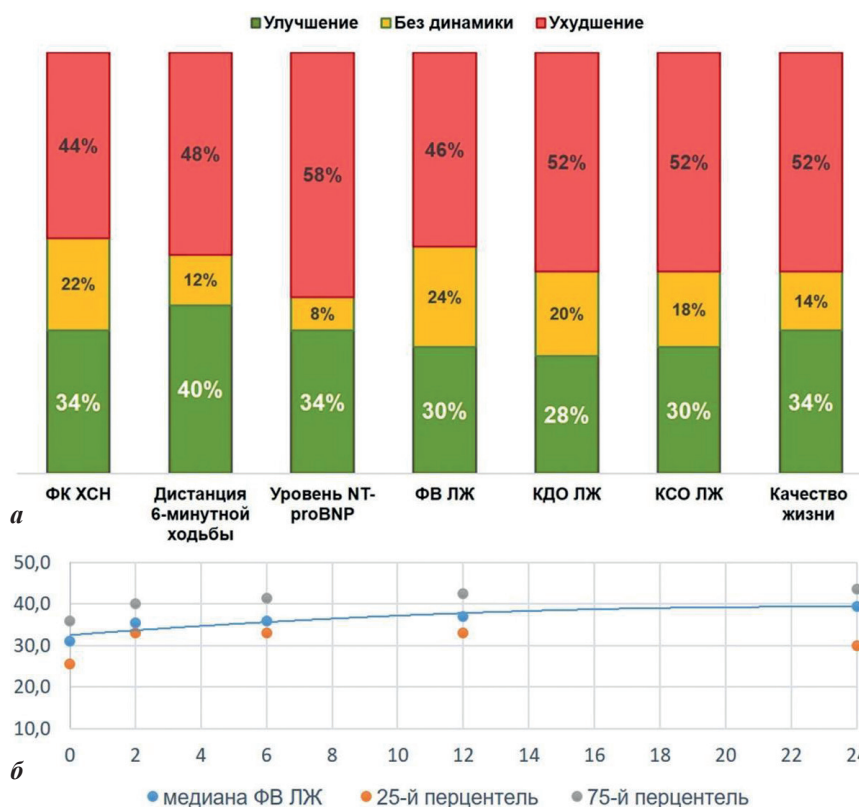


Рис. 2. Динамика исследованных параметров у всех пациентов (а) и ФВ ЛЖ у пациентов с положительными результатами (б) на фоне МСС за 24 месяца наблюдения.

Анализ номинальных переменных проводился с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона, точного критерия Фишера, для оценки меры связи номинальных величин использовался коэффициент сопряженности  $\phi$  и коэффициент V Крамера. Для оценки значимости бинарных величин использован относительный риск. Прогнозируемые параметры выживания рассчитывались с помощью сиэтлской модели сердечной недостаточности (SHFM) [12] и шкалы риска MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [13]. Для построения прогнозируемой кривой выживания использовались исходные клинико-инструментальные характеристики каждого пациента до имплантации устройства. На основании них рассчитывался индивидуальный риск смерти, затем вычислялась медиана прогнозируемой вероятности выживания через год и два для шкалы SHFM и через год для шкалы (MAGGIC) для всей группы исследования. Чтобы сравнить прогнозируемую выживания с фактической, были построены кривые Каплана-Мейера для наблюдаемой когорты. Статистическая разница между кривой Каплана-Мейера и прогнозируемыми вероятностями выживания была проверена с использованием логарифмического рангового теста. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялся с помощью Microsoft Excel 2010, статистических пакетов Статистика 8, SPSS 20.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе динамики каждого из исследуемых показателей больные были разделены на под-

группы с «улучшением», «ухудшением» и «без динамики». В подгруппу «ухудшение» были также включены пациенты, оценить исследуемые показатели не представлялось возможным в связи с развившимся летальным исходом. Сравнение исходных характеристик пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС и не ответивших на МСС представлено в табл. 2. Процентное соотношение больных в каждой подгруппе представлено на рис. 2а. Среди исследуемых показателей было обнаружено, что наиболее часто - у 20 (40%) пациентов - отмечалась положительная динамика показателя ТШХ. Увеличение дистанции ТШХ в среднем на 140 [80;175] метров, регистрировалось уже спустя 2 месяца после имплантации системы МСС. В ходе последующих визитов дополнительного достоверного прироста дистанции выявлено не было, тем не менее по окончании исследования медиана и 25-75 квартили значений ТШХ составили 450 [380; 550] метров, при этом у 9 (31%) из оставшихся в исследовании пациентов результаты теста приблизились к верхней границе значений по группе и достигли нормального значения в 550 метров. Отсутствие динамики ТШХ отмечалось у 6 (12%) больных, у 24 (48%) отмечалось ухудшение этого показателя или летальный исход.

Улучшение показателя ТШХ в 17 (34%) случаев сопровождалось улучшением ФК ХСН, при этом у 10 (20%) больных отмечалось снижение на 2 ФК, у 7 (14%) больных - на 1 ФК. У 11 больных ФК ХСН остался без динамики. Ухудшение / летальный исход были зафиксированы еще в 22 (44%) случаях. Параллельно с уменьшением ФК ХСН у тех же 17 (34%) больных отмечалось уменьшение лабораторного маркера ХСН - уровня NT-proBNP в среднем на 1431[660; 3629] пг/мл. Улучшение клинико-лабораторных показателей у этой подгруппы пациентов сопровождалось положительными субъективными ощущениями. Те же 17 (34%) пациентов отметили улучшение состояния в виде уменьшения количества баллов по данным миннесотского опросника качества жизни в среднем на 35 [17,5;44,5] баллов.

По данным повторных ЭхоКГ исследований у 15 (30%) больных было зарегистрировано значительное увеличение ФВ ЛЖ в среднем на

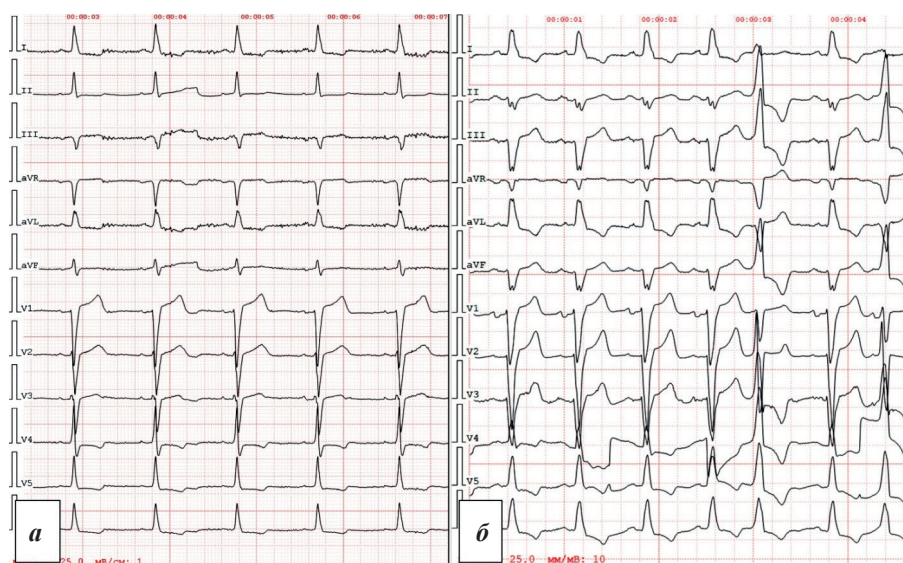
15 [11, 20]%. Учитывая возможную погрешность при измерении этого показателя, за положительную динамику принималось увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более. Необходимо отметить, что повышение ФВ ЛЖ развивалось постепенно с выходом на плато ко второму году наблюдения (рис. 2б). Повышение ФВ ЛЖ у тех же 15 (30%) больных сопровождалось существенным снижением КСО ЛЖ в среднем на 68,5[37,5;104,5] мл и снижением КДО ЛЖ у 14 (28%) в среднем на 44 [30;100] мл.

Таким образом, среди обследованных пациентов проявилась подгруппа из 14 (28%) больных со значительной положительной динамикой на фоне проведения МСС. У этих пациентов отмечалось существенное улучшение всех исследуемых клинико-инструментальных показателей, соответствующее обратному ремоделированию сердца. При анализе исходных данных, было обнаружено, что среди пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС пациенты с ХСН неишемической этиологии

Таблица 3.

**Исходные характеристики пациентов с ХСН различной этиологии**

|                           | Пациенты с неишемической ХСН, (n=38) | Пациенты с ишемической ХСН (n=14) | p        |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Мужчины, n (%)            | 29 (76,3)                            | 13 (81,3)                         | 0,92     |
| Возраст                   | 58 [54;64]                           | 71 [66;71,5]                      | 0,000001 |
| ФК ХСН (NYHA)             | 2 [2;3]                              | 3 [2;3]                           | 0,19     |
| Пароксизмальная ФП, n (%) | 14(36,8)                             | 7(43,8)                           | 0,31     |
| ФВ ЛЖ, %                  | 28,3 [23,5; 33,5]                    | 32,0 [29,5; 36]                   | 0,057    |
| КДР, см.                  | 7,0 [6,5; 7,6]                       | 6,5 [6,2; 6,9]                    | 0,02     |
| КСР, см.                  | 6,1 [5,4; 6,8]                       | 5,4 [5,0; 6,0]                    | 0,02     |
| КДО, мл.                  | 220 [198; 280]                       | 192 [174; 228]                    | 0,18     |
| КСО, мл.                  | 165,5 [130; 208]                     | 142,5 [114,5; 174]                | 0,17     |
| ТШХ, метр                 | 310 [280; 380]                       | 311 [275; 385]                    | 0,75     |
| NT-pro-BNP, пгг/мл        | 1666 [1200; 4460]                    | 2264 [1349;5772]                  | 0,52     |



**Рис. 3. ЭКГ пациентки Р. до имплантации устройства МСС с «узким» (130 мс) комплексом QRS (а) и спустя 24 месяца после имплантации с «широким» (154 мс) комплексом QRS, признаками блокады левой ножки пучка Гиса (б).**

встречались чаще ( $\chi^2=4,54$ ,  $p=0,034$ ), чем среди не ответивших на терапию (рис. 2). Дополнительный статистический анализ продемонстрировал среднюю силу связи между неишемической этиологией ХСН и максимальным улучшением на фоне МСС (Критерий  $\phi$  = Критерий  $V$  Крамера = 0,31). Необходимо отметить, что пациенты с неишемической этиологией ХСН преобладали в исследовании (38 против 16 пациентов с ишемической этиологией ХСН). Этих больных отличал более молодой, чем у пациентов ишемической этиологией ХСН возраст (58 [54;64] против 71 [66;71,5] лет,  $p=0,000001$ ) и исходно большая степень патологического ремоделирования миокарда ЛЖ, что проявлялось большими значения-

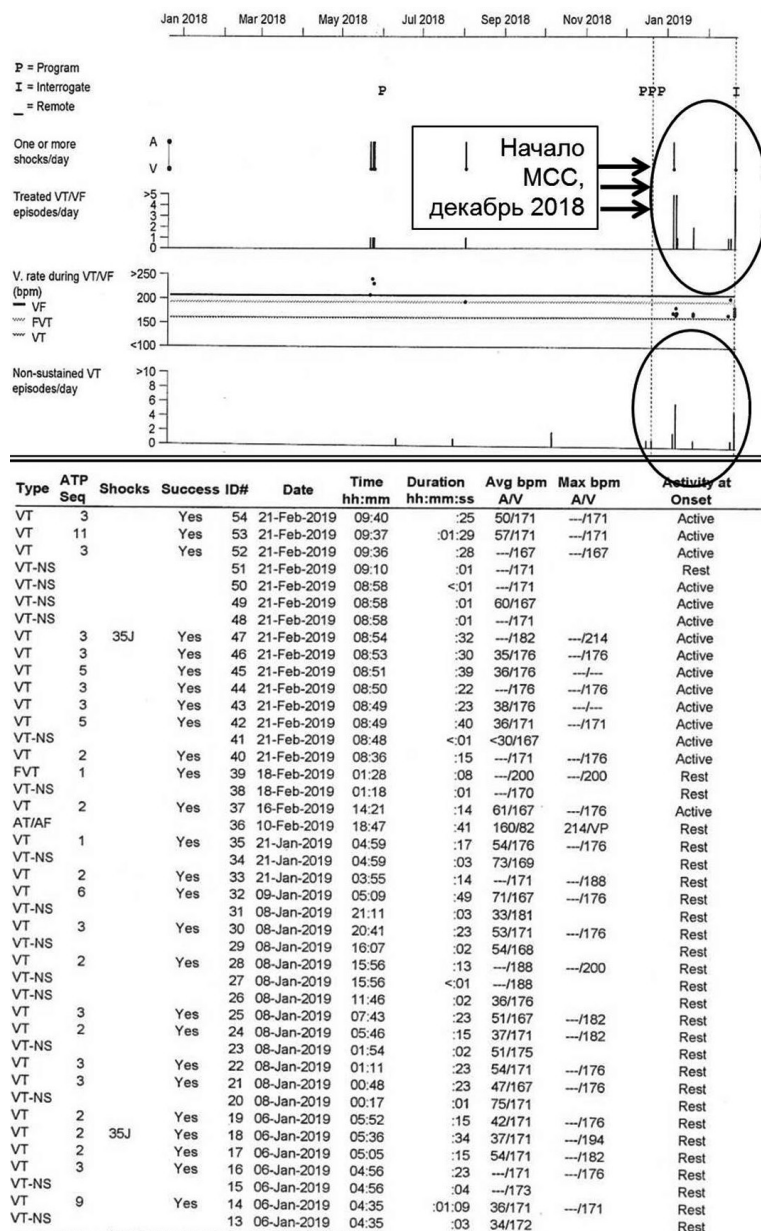
ми КДР (7,0 [6,5; 7,6] против 6,5 [6,2; 6,9],  $p=0,02$ ) и КСР (6,1 [5,4; 6,8] против 5,4 [5,0; 6,0],  $p=0,02$ ) и тенденцией к меньшей (ФВ ЛЖ 28,3 [23,5; 33,5] против 32,0 [29,5; 36]),  $p=0,057$ ), что не явилось препятствием к достижению максимального улучшения на фоне МСС (табл. 3). Других отличительных особенностей, кроме неишемической этиологии ХСН, позволяющих охарактеризовать пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС, в ходе нашего исследования выявить не удалось (см. табл. 2).

Одним из критериев отсутствия эффекта или ухудшения на фоне проведения МСС считалось развитие эпизодов декомпенсации имеющейся сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации и

применения внутривенных диуретиков. За время наблюдения 1 или более эпизодов декомпенсации были зарегистрированы у 32 (64%) пациентов. Среднее время до развития эпизода декомпенсации составило  $11,4 \pm 7,0$  месяцев после имплантации. Необходимо отметить, что прогрессирование ХСН у 4 (8%) больных было ассоциировано с расширением комплекса QRS на ЭКГ выше 150 мс и формированием блокады левой ножки пучка Гиса (рис. 3). Это послужило поводом для имплантации устройства для СРТ de novo в двух случаях и в еще двух случаях замены имеющегося ИКД на СРТ-Д, что привело к последующей стабилизации клинического состояния больных.

Кроме того, у 13 (26%) пациентов за время наблюдения на фоне МСС были зафиксированы эпизоды аггравации течения желудочковых нарушений ритма сердца в виде развития повторных устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков или электрического шторма или ВСС среди пациентов без ИКД. Эпизоды угрожающих желудочковых тахикардий зарегистрированы в течение 13[6;19] месяцев после имплантации МСС. Необходимо отметить, что развитие эпизодов жизнеугрожающих аритмий во всех случаях наблюдалось у пациентов, не имевших положительных результатов от МСС, и сопровождалось декомпенсацией сердечной недостаточности или предшествовало летальному исходу. Пример развития аггравации течения желудочковых аритмий представлен на рис. 4.

За время наблюдения умерли 21 (42%) больной. Среднее время до возникновения летального исхода составило 16 [7;20] мес. В большинстве случаев ( $n=10$ , 48%) смерть наступила от прогрессирования сердечной недостаточности, в четырех случаях (19%) отмечалось развитие ВСС, в трех случаях (14%) причиной смерти являлось острое нарушение мозгового кровообращения, в одном случае (5%) смерть повлекло за собой желудочно-кишечное кровотечение. Уста-



**Рис. 4. Пример развития аггравации течения желудочковых нарушений ритма сердца по данным интеррогирования устройств у пациента с МСС и ХСН неишемической этиологии. Имплантация устройства для МСС в декабре 2018 года, в январе-феврале 2019 года развитие электрического шторма на фоне декомпенсации ХСН, потребовавшее неотложной госпитализации, где верхний овал - эпизоды ЖТ, купированные ИКД, нижний овал - эпизоды неустойчивой ЖТ.**

новить причину смерти в трех случаях (14%) оказалось невозможно (рис. 5).

Анализ исходных параметров у выживших (группа 1) и погибших пациентов (группа 2) позволил обнаружить некоторые отличия. Так, на момент включения в исследование пациенты обеих групп не отличались по ФК ХСН, ФВ ЛЖ, объемам ЛЖ, а также результатам ТШХ. Группа умерших пациентов отличалась достоверно более высоким исходным уровнем NT-pro-BNP (4220,5 [1455;7177] против 1641 [909,5; 3564] у выживших,  $p=0,014$ ), а также более высоким процентом больных с постоянной формой ФП (85,7 против 55,2% среди выживших пациентов, критерий  $\chi^2=5,22$ ,  $p=0,023$ ). Наличие постоянной формы ФП было напрямую связано с развитием летального исхода (критерий  $\phi$  = критерий Крамера = 0,32, средняя сила связи). Кроме того, у умерших пациентов прослеживалась тенденция к исходно большему КДР ЛЖ (7,2 [6,4; 7,9] против 6,8 [6,3; 7,0],  $p=0,07$ ) и большему КСР ЛЖ (6,4 [5,1; 7,0] против 5,7 [5,1; 6,1],  $p=0,05$ ) (табл. 4). Дополнительный анализ подтвердил связь между развитием летального исхода и исходным абсолютным значением КДО ЛЖ ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ), КСО ЛЖ ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ), КДР ЛЖ ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), КСР ЛЖ ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ), и ФВ ЛЖ ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ). Полученные данные указывают, на исходно более тяжелое состояние больных, у которых впоследствии развился летальный исход. Это нашло свое отражение в большей дилатации полости ЛЖ, более низкой ФВ ЛЖ, что, вероятно, обусловлено большей длительностью заболевания.

Наряду с отмеченной выше значимостью неиншемической природы ХСН в достижении максимального ответа на МСС, была проанализирована роль этиологии в развитии смертельного исхода у больных. Процент пациентов с ишемической этиологией ХСН в группах выживших и умерших пациентов был сопоставим (21% против 24% критерий  $\chi^2=0,315$ ,  $p=0,58$ ). Дополнительный анализ также не выявил достоверной разницы в вероятности наступления летального исхода у пациентов с различной этиологией ХСН (относительный риск=1,034 95%ДИ 0,38-2,8,  $p=0,95$ ). Таким образом, связь между этиологией ХСН и вероятностью летального исхода отсутствовала. Кроме того, этиология ХСН не влияла на развитие эпизодов декомпенсации (критерий  $\chi^2=0,189$ ,  $p=0,66$ ), или на развитие аритмических событий (критерий  $\chi^2=0,34$ ,  $p=0,56$ ).

Отдельно была проанализирована эффективность

МСС у 6 больных, ранее рефрактерных к проведению СРТ. Улучшения клинко-инструментальных проявлений ХСН с помощью МСС ни в одном из этих случаев добиться не удалось. У троих за время наблюдения развился летальный исход (в двух случаях из-за прогрессирования ХСН, в одном случае в связи с острым нарушением мозгового кровообращения), еще трое пациентов продемонстрировали отсутствие динамики имеющихся показателей.

Параметры выживания пациентов были проанализированы с помощью построения кривых Каплана-Майера. Реальные показатели выживания были сопоставлены с прогнозируемыми параметрами, рассчитанными с помощью сиэтлской модели, как это делалось в других аналогичных исследованиях (рис. 5б) [14-16]. Рассчитанная таким образом годовая летальность в исследуемой группе составила 6 [3;12]% двухгодичная 12,5 [7;23,8]%. При этом, реальная частота случаев смерти от любых причин у пациентов с МСС к концу первого года наблюдения составила 16%, двухгодичная - 40% и оказалась достоверно выше, чем прогнозируемая согласно сиэтлской модели ( $\chi^2=10,93$ ,  $p=0,001$ ). При оценке выживания согласно шкале MAGGIC прогнозируемый риск смерти в исследуемой группе пациентов к концу первого года наблюдения составил 9,3 [6,5-13,6]%, к концу третьего года - 22,7 [16,4;33,1]. В связи с тем, что данная шкала не позволяет рассчитать 2-летний риск смерти, наблюдаемые и прогнозируемые параметры выживания были сопоставлены с помощью кривых Каплана-Майера



Рис. 5. Причины смерти пациентов ( $n=27$ ) с МСС (а), где ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение; кривые Каплана-Майера, иллюстрирующие выживание пациентов с проводимой МСС по сравнению с рассчитанной согласно сиэтлской модели сердечной недостаточности (б) и шкалы риска MAGGIC (в) на основании исходных показателей каждого пациента до имплантации устройства.

в точке 12 месяцев наблюдения (рис. 5в) и оказались сопоставимыми ( $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,134$ ). Вместе с тем у пациентов с ответом на МСС, развившимся уже ко второму месяцу после имплантации устройства, в течение последующего наблюдения (следующие 22 месяца) не было зарегистрировано ни одного случая смерти.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Принимая во внимание разнонаправленность динамики клинико-инструментальных показателей на фоне МСС, в ходе проведенного анализа впервые было применено разделение пациентов на подгруппы «улучшения», «ухудшения» и «без динамики». Данный подход позволил выявить подгруппу из 14 (28%) пациентов с максимальным улучшением на фоне проводимой МСС. Применение МСС у этих пациентов сопровождалось значительным улучшением клинических, ЭхоКГ показателей, в том числе ФВ ЛЖ, дистанции ТШХ и выраженным снижением уровня NT-proBNP. Подобные результаты использования МСС могут вносить существенный вклад в лечение этой крайне тяжелой категории больных. При этом пациенты с максимальным улучшением в нашем исследовании отличались неишемической этиологией ХСН и несколько более молодым возрастом. Выявить иные отличительные особенности, предопределяющие эффективность использования данной методики обнаружить не удалось.

В то же время необходимо отметить, что проведенные РКИ свидетельствуют об отсутствии очевидного влияния МСС на ФВ ЛЖ [17]. Кроме того, положительная динамика на фоне проведения МСС может быть обусловлена не непосредственным воздействием этого метода лечения, а отсроченными эффектами оптимальной медикаментозной терапии [18-21], что требует уточнения в дальнейшем. Отсутствие достоверного эффекта МСС на ФВ ЛЖ по данным РКИ, вероятно, согласуется с результатами нашего исследования: в подгруппе максимального ответа оказались 14 (28%) больных, у 23 (46%) отмечалось ухудшение, либо летальный исход, у остальных 13 (26%) больных

динамики ФВ ЛЖ выявлено не было. Вероятно, аналогичные разнонаправленные изменения инструментальных показателей в существующих РКИ привели к отсутствию суммарного достоверного улучшения ФВ ЛЖ и являются характерными для подобных нашему наблюдательных исследований [22, 23].

Существенным ограничением данного исследования является отсутствие контрольной группы, сформированной на основе рандомизации. Это ограничение побудило к сопоставлению реально полученных параметров выживания наших пациентов с прогнозируемыми по данным сизтлской модели сердечной недостаточности (шкала SHFM) и шкалы риска MAGGIC. Аналогичная методика сравнения применялась и ранее в работах, посвященных МСС [14-16]. Шкала SHFM основана на простых клинико-лабораторных и терапевтических характеристиках, доступных для применения на амбулаторном этапе построения прогноза жизни. Использование этой модели позволило A.Klorpe et al. (2016) продемонстрировать положительное влияние МСС на показатели выживания больных с ХСН [14].

С помощью применения той же шкалы SHFM в европейском регистре CCM-REG были выявлены отличия в выживании в течение 1 года, 2 и 3 лет у подгруппы пациентов с МСС и ФВ ЛЖ 35-45%, при этом у пациентов с ФВ ЛЖ 25-34% реальные показатели выживания были сравнимы с ожидаемыми [16]. Однако, в ходе проведенного нами анализа параметры выживания пациентов оказались достоверно хуже прогнозируемых согласно сизтлской модели ( $\chi^2=10,93$ ,  $p=0,001$ ). При этом, частота случаев смерти от любых причин у пациентов с МСС к концу первого года наблюдения составила 16%, при прогнозируемой 6%, через 2 года - 40%, при прогнозируемой - 12,5%. Необходимо отметить, что в ходе аналогичного отечественного проспективного исследования, включившего 55 пациентов с МСС, шкала SHFM также прогнозировала более высокие показатели выживания пациентов: ожидаемый показатель выживания к концу первого года на 3,2%, а к концу второго года на 13,8% существенно превышая реальные показатели выживания больных с МСС, составивших к концу первого года - 5,5%, к концу второго года - 20% [15].

Подобные отличия в ожидаемой и реальной продолжительности жизни больных, вероятно, обусловлены известными ограничениями к применению сизтлской модели у госпитализированных пациентов с выраженной жизнеугрожающей коморбидностью (циррозом печени, сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, онкологическими заболеваниями). Кроме того, она недооценивает или переоценивает риски у пожилых пациентов и пациентов с имплантированными устройствами. В связи с этим прогнозируемые показатели

Таблица 4.

Исходные характеристики групп выживших и умерших пациентов

|                        | Выжившие пациенты (n=29) | Умершие пациенты (n=21) | P     |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------|
| Мужчины, n (%)         | 20 (69)                  | 19 (90,5)               | 0,07  |
| Возраст, лет           | 63[55;66]                | 64[57;66]               | 0,54  |
| ФК СН (NYHA)           | 2[2;3]                   | 3[2;3]                  | 0,28  |
| Ишемическая ХСН, n (%) | 9 (21)                   | 5(24)                   | 0,58  |
| Постоянная ФП, n (%)   | 16(55,2)                 | 18(85,7)                | 0,023 |
| ФВ ЛЖ, %               | 31 [25,5; 36]            | 29 [23; 31,7]           | 0,21  |
| КДРЛЖ, см.             | 6,8 [6,3; 7,0]           | 7,2 [6,4; 7,9]          | 0,07  |
| КСРЛЖ, см.             | 5,7 [5,1; 6,1]           | 6,4 [5,1; 7,0]          | 0,05  |
| КДО ЛЖ, мл.            | 220 [180; 250]           | 221 [200; 330]          | 0,23  |
| КСО ЛЖ, мл.            | 151 [120; 183]           | 167 [135; 272]          | 0,12  |
| ТШХ, метр              | 330 [300; 380]           | 300 [265; 385]          | 0,39  |
| NT-pro-BNP, пкг/мл     | 1641 [909,5; 3564]       | 4220,5 [1455;7177]      | 0,014 |

выживания наших пациентов были повторно оценены по данным шкалы риска MAGGIC. Применение этой шкалы для оценки показателей выживания пациентов с МСС находило применение в зарубежных исследованиях [15, 24, 25] и в двух из трех раз указывало на преимущества МСС [15, 24]. Однако, в ходе анализа наших данных с использованием шкалы MAGGIC показатели выживания пациентов с МСС оказались сопоставимыми с прогнозируемыми ( $\chi^2=2,24$ ,  $p=0,134$ ), для всех групп включенных в исследование пациентов, что входит в противоречие с результатами регистра CCM-REG и отечественного исследования [15, 24].

Вероятно, на положительные результаты регистра CCM-REG могли повлиять признаваемые авторами ограничения: проведенный анализ не учитывал пациентов, выпавших из-под наблюдения или умерших. Кроме того, авторами этого регистра не приводятся данные о частоте случаев смерти больных в ходе самого наблюдения, что могло повлиять на итоговые результаты [24]. Очевидно, что на реальную частоту случаев смерти больных с МСС существенное влияние оказывает исходная тяжесть пациентов. Пациенты с МСС, участие которых в исследовании завершилось летальным исходом отличались изначально более тяжелым состоянием, проявляющимся более высоким исходным уровнем NT-pro-BNP, большей степенью дилатации полости ЛЖ, более низкой величиной ФВ

ЛЖ, наличием сопутствующей постоянной формы ФП. Эти данные согласуются с результатами как отечественных [16, 26], так и зарубежных исследований [15], продемонстрировавших более неблагоприятный прогноз в условиях проведения МСС у исходно более тяжелых пациентов с ХСН более III ФК и при величине ФВ ЛЖ не достигающей 25%. Вероятно, этими же факторами можно объяснить отсутствие улучшения клинического статуса от применения МСС у пациентов, рефрактерных к СРТ, как это было показано в нашем исследовании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне применения модуляции сердечной сократимости удалось достичь улучшения у 14 больных, что составило 28% от всех случаев. У этих пациентов зарегистрировано значительное улучшение всех клинико-инструментальных показателей. Единственным фактором, значимым для достижения максимального эффекта от МСС, оказалась неишемическая этиология ХСН. Проведенное исследование продемонстрировало отсутствие достоверного влияния МСС на показатели выживания пациентов с ХСН, однако существенные ограничения проведенного исследования позволяют предположить необходимость проведения дополнительных рандомизированных исследований с большим количеством наблюдений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Daubert C, Behar N, Martins RPB et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017;38(19): 1463-1472.
2. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5): 488-504. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35): 3427-3520. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
4. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10): 1061-72. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>.
5. Wood EH, Heppner RL, Weidmann S. Inotropic effects of electric currents. I. Positive and negative effects of constant electric currents or current pulses applied during cardiac action potentials. II. Hypotheses: calcium movements, excitation-contraction coupling and inotropic effects. *Circ Res*. 1969;24(3): 409-445.
6. Feaster TK, Casciola M, Narkar A, et al. Acute effects of cardiac contractility modulation on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Physiol Rep*. 2021;9(21): 15085. <http://doi.org/10.14814/phy2.15085>.
7. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8): 1019-28. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020>.
8. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161: 329-37. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>.
9. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6: 874-83. <http://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>.
10. Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, et al. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2020;12(9): e10627. <http://doi.org/10.7759/cureus.10627>.
11. Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019: 9769724.
12. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11): 1424-33. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>.
13. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34: 1404-1413.
14. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;15;209: 291-5. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.001>.
15. Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term

- clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7): 1160-1169. <http://doi.org/10.1002/ejhf.2202>.
16. Вандер МА, Лясникова ЕА, Белякова ЛА, и др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1): 4035. [Vander MA, Lyasnikova EA, Belyakova LA, et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1): 4035. (In Russ.)] <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4035>.
17. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac Contractility Modulation Improves Long-Term Survival and Hospitalizations in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(9): 1103-13. <http://doi.org/10.1002/ejhf.137>.
18. Чугунов ИА, Мареев ЮВ, Фудим М, Миронова НА, Мареев ВЮ, Давтян КВ. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2022;62(11): 71-78 [Chugunov IA, Mareev YuV, Fudim M, Mironova NA, Mareev VYu, Davtyan RV. Cardiac contractility modulation in heart failure with reduced ejection fraction treatment. *Kardiologiya.* 2022;62(11): 71-78. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.11.n2014>.
19. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(6): 591-601. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.042>.
20. Strange G, Playford D, Scalia GM, et al. Change in ejection fraction and long-term mortality in adults referred for echocardiography. *European Journal of Heart Failure.* 2021;23(4): 555-63. <http://doi.org/10.1002/ejhf.2161>.
21. Felker GM, Butler J, Ibrahim NE, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility After Initiation of Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart Failure: Insights From PROVEHF. *Circulation.* 2021;144(2): 180-2. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054034>.
22. Jabbour RJ, Shun-Shin MJ, Finegold JA, et al. Effect of Study Design on the Reported Effect of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) on Quantitative Physiological Measures: Stratified Meta-Analysis in Narrow-QRS Heart Failure and Implications for Planning Future Studies. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4(1): e000896. <http://doi.org/10.1161/JAHA.114.000896>.
23. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(7): 674-8. <http://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
24. Сафиуллина АА, Ускач ТМ, Образцов ИВ, и др. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости. Кардиологический вестник. 2023;18(1): 38-48. [Safiullina AA., Uskach TM, Obratsov IV, et al. Life expectancy in patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and implantable cardiac contractility modulation devices. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(1): 38-48 (In Russ.)] <http://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801138>.
25. Fastner C, Akin I, Yucel G, et al. Cardiac contractility modulation efficacy: is there a difference between ischemic vs. non-ischemic patients? *European Heart Journal.* 2020;41(Suppl 2): ehaa946.1117. <http://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1117>.
26. Сафиуллина АА, Ускач ТМ, Добровольская СВ, и др. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости по данным эхокардиографии. Терапевтический архив. 2021;93(12): 1443-1450. [Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators according to echocardiography. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(12): 1443-1450. (In Russ.)] <http://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201218>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1329><https://elibrary.ru/VHKELY>

# МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ БЛОКАДА И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АНОМАЛЬНОЙ Р ВОЛНЫ КАК НЕИНВАЗИВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.Г.Вайханская, Т.М.Коптюх, И.Д.Козлов, А.В.Фролов

*ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110б.*

**Цель.** Определение неинвазивных маркеров электрической предсердной дисфункции и риска развития неклапанной фибрилляции предсердий (ФП), разработка прогностической математической модели для оценки риска ФП на основе электрокардиографических (ЭКГ) показателей Р волны во время синусового ритма.

**Материал и методы исследования.** В исследование включили 211 пациентов с кардиоваскулярной патологией (медиана возраста 62 [52; 71] лет, 67,8% мужчины, сердечная недостаточность I-III ФК по NYHA). Всем пациентам в динамике (период наблюдения - медиана 45 [26; 67] мес.) проведен комплекс исследований: ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ. По данным поверхностной ЭКГ во время синусового ритма оценивали параметры электрической активации предсердий - морфологию, длительность и вольтаж зубцов Р с интегральным анализом аномальности Р волны по шкале MVP.

**Результаты.** В 3,7-летний период у 44 (20,8%) пациентов впервые зарегистрированы устойчивые пароксизмы ФП, у 12 (5,69%) пациентов развился ишемический инсульт. В результате ROC-анализа и однофакторной Кокс-регрессии выявлены независимые предикторы ФП: расширение Р волны во II-м отведении ЭКГ, межпредсердная блокада (МПБ) 3 степени, увеличение площади терминальной негативной фазы Р волны в отведении  $V_1$  (PTFV<sub>1</sub>), низкоамплитудный Р зубец в I-м отведении и расчетный уровень аномальности Р волны  $\geq 3$  баллов по шкале MVP. Данные многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтвердили прогностическую значимость для трех независимых предикторов ФП: МПБ 3 ст. (отношение рисков (ОР) 5,92; 95% доверительный интервал (ДИ) [2,48-4,12];  $p=0,0001$ ), PTFV<sub>1</sub> (ОР 1,14; 95% ДИ [1,04-1,24],  $p=0,003$ ), низковольтовая Р волна в I-м отведении  $<0,1$  мВ (ОР 1,03; 95% ДИ [1,02-1,05];  $p=0,0001$ ); в результате построена математическая модель для прогнозирования риска ФП ( $-2LL=258$ ;  $\chi^2=105$ ;  $p=0,0001$ ). Такие предикторы, как PTFV<sub>1</sub> (ОР 1,41; 95% ДИ [1,17-1,72],  $p=0,0001$ ) и шкала MVP (ОР 1,85; 95% ДИ [1,27-2,70],  $p=0,001$ ) были ассоциированы с высоким риском инсульта согласно Кокс регрессионной модели ( $-2LL=62,5$ ;  $\chi^2=38,4$ ;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Комплекс ЭКГ-маркеров электрической дисфункции предсердий, таких как МПБ, PTFV<sub>1</sub>, MVP шкала и низкий вольтаж Р волны, позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском ФП и ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** межпредсердная блокада; параметры Р волны; предикторы риска; фибрилляция предсердий; инсульт; электрокардиография

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 31.01.2024 **Исправленная версия получена:** 07.03.2024 **Принята к публикации:** 28.03.2024

**Ответственный за переписку:** Вайханская Татьяна Геннадьевна, E-mail: tat\_vaikh@mail.ru

Т.Г.Вайханская - ORCID ID 0000-0002-2127-8525, И.Д.Козлов - ORCID ID 0009-0002-9247-2904, А.В.Фролов - ORCID ID 0000-0002-7470-6992

**Для цитирования:** Вайханская ТГ, Коптюх ТМ, Козлов ИД, Фролов АВ. Межпредсердная блокада и электрокардиографические параметры аномальной р волны как неинвазивные предикторы фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 24-34. <https://doi.org/10.35336/VA-1329>.

## INTERATRIAL BLOCK AND ABNORMAL P-WAVE ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AS NON-INVASIVE PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION

T.G.Vaikhanskaya, T.M.Kaptiukh, I.D.Kozlov, A.V.Frolov

*State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»», Belarus, Minsk, 110b Rose Luxembourg str.*

**Aim.** To identify noninvasive markers of atrial electrical dysfunction and risk of nonvalvular atrial fibrillation (AF) and to develop a predictive mathematical model to estimate the AF risk based on electrocardiographic (ECG) P-wave parameters during sinus rhythm.

**Methods.** The study included 211 patients with cardiovascular pathology (aged median 62 [52; 71] years, 67.8% male, NYHA heart failure class I-III). All patients (follow-up median 45 [26; 67] months) underwent a complex of studi-

es: 12-lead ECG, echocardiography, 24-hour ECG monitoring. Based on surface ECG data during sinus rhythm, parameters of atrial electrical activation were assessed such as Morphology, Voltage and P waves duration (MVP) according to integral analysis by MVP score.

**Results.** During 3.7-year period, 44 (20.8%) patients experienced new-onset sustained AF and 12 (5.69%) patients developed ischemic stroke. As a result of ROC analysis and univariate Cox regression, independent predictors of AF were identified: P-wave prolongation in the DII lead, 3rd degree or advanced interatrial block (aIAB), an increase P-wave terminal force in lead  $V_1$  (PTFV<sub>1</sub>), low-voltage P-wave in the DI lead and calculated level of abnormal P-wave  $\geq 3$  points on the MVP score. Data from multivariate Cox proportional hazards regression analysis confirmed the prognostic significance for three independent predictors of AF: aIAB (hazard ratio (HR) 5.92; 95% confidence interval (CI) [2.48-4.12];  $p=0.0001$ ); PTFV<sub>1</sub> (HR 1.14; 95% CI [1.04-1.24],  $p=0.003$ ); low-voltage P-wave in lead DI  $<0.1$  mV (HR 1.03; 95% CI [1.02-1.05];  $p=0.0001$ ); and as a result a mathematical model was created to predict AF risk ( $-2LL = 258$ ;  $\chi^2 = 105$ ;  $p=0.0001$ ). Predictors such as PTFV<sub>1</sub> (HR 1.41; 95% CI [1.17-1.72],  $p=0.0001$ ) and MVP score of abnormal P-waves (HR 1.85; 95% CI [1.27-1.72] 2.70],  $p=0.001$ ) were associated with a high risk of stroke according to Cox regression model ( $-2LL = 62.5$ ;  $\chi^2 = 38.4$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Complex of ECG markers of atrial electrical dysfunction such as aIAB, PTFV<sub>1</sub>, level MVP score of abnormal P-wave and low P-wave voltage allows identifying patients at high risk of AF and ischemic stroke.

**Key words:** advanced interatrial block; P-wave score; risk predictors; atrial fibrillation; stroke; electrocardiography

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 31.01.2024 **Revision received:** 07.03.2024 **Accepted:** 28.03.2024

**Corresponding author:** Tatiyana G. Vaikhanskaya, E-mail: tat\_vaikh@mail.ru

T.G.Vaikhanskaya - ORCID ID 0000-0002-2127-8525, I.D.Kozlov - ORCID ID 0009-0002-9247-2904, A.V.Frolov - ORCID ID 0000-0002-7470-6992

**For citation:** Vaikhanskaya TG, Kaptiukh TM, Kozlov ID, Frolov AV. Interatrial block and abnormal p-wave electrocardiographic parameters as non-invasive predictors of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 24-34. <https://doi.org/10.35336/VA-1329>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной сердечной тахикардией в общей популяции (1-2%), частота развития ФП увеличивается с возрастом и достигает 6% у лиц старше 65 лет. ФП ассоциируется с наиболее распространенными заболеваниями - ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), эндокринологическими заболеваниями, клапанными пороками и сердечной недостаточностью (СН) [1, 2]. У пациентов с ИБС (в зависимости от типа и степени поражения коронарных артерий) распространенность ФП составляет от 4,1% до 58%, а у лиц с ФП частота выявления ИБС достигает 34%. Развитие ФП вызывает обострение симптомов ИБС и СН, ухудшает клиническое течение и повышает риск серьезных осложнений - системных тромбоэмболий, инсультов и когнитивных нарушений [1-3].

ФП ассоциируется с заболеванием предсердий - атриомиопатией, сопровождающейся структурными и электромеханическими изменениями [3-6]. Как правило, эти изменения в предсердиях предшествуют дебюту ФП и могут быть обнаружены при исследовании атриальной активации как при эндокардиальном картировании, так и при регистрации поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ) [7]. Параметры Р волны на ЭКГ отражают электрическую активацию предсердий, которая зависит от структуры, размеров и электромеханической функции предсердий, поэтому ряд показателей Р волны активно изучаются в последнее 10-летие в качестве предикторов возникновения ФП

[8-14]. Например, авторы M.Rasmussen et al. (2020) обнаружили, что длительность зубца Р  $>120$  мс, увеличение площади конечной негативной фазы Р волны в отведении  $V_1$  (PTFV<sub>1</sub>, P-wave terminal force in  $V_1$ ) и отклонение электрической оси Р волны вправо ассоциированы с возраст-зависимой манифестацией ФП [14]. В нескольких эпидемиологических исследованиях продемонстрирована прогностическая значимость удлинения волны Р, частичной и далеко зашедшей межпредсердной блокады как независимых предикторов риска ФП [14-18].

Межпредсердная блокада (МПБ) является одним из наиболее изученных ЭКГ феноменов, отражающих задержку проведения между правым и левым предсердием (ЛП) через пучок Бахмана [18, 19]. Аномалии предсердий, такие как атриальный фиброз и дилатация ЛП, приводят к аномальной электрофизиологии и электрическому атриальному ремоделированию с замедлением проведения импульсов и являются электроанатомическим субстратом для развития предсердных аритмий [17-20]. Структурные изменения в зоне пучка Бахмана вызывают продольную диссоциацию в соседних мышечных волокнах и способствуют формированию механизма re-entry и развитию ФП. Взаимосвязи МПБ и ФП подтверждены в многочисленных исследованиях [13-19]. Эксперты в электрофизиологии, научные последователи А. Байеса де Луна - известного испанского ученого, впервые заявившего в 1988 году об этом феномене, предложили в 2015 году новый термин - «Байес синдром», как отдельный

клинический синдром, для которого характерно сочетание МПБ 3-й степени и наджелудочковых тахикардий, самой частой из которых является ФП [15, 19-21]. И уже в 2018 году опубликованы результаты мета-анализа (16 исследований с долгосрочным наблюдением 17865 пациентов), которые продемонстрировали строгую связь между МПБ и ФП; авторами установлено, что наличие далеко зашедшей МПБ повышает риск развития ФП в два раза [22].

Далеко зашедшая МПБ, или МПБ 3-й степени, характеризуется ретроградным распространением депolarизации в ЛП и отражается на ЭКГ расширением Р волны ( $>120$  мс) и бифазной морфологией Р волны в 3-х нижних отведениях ЭКГ (II, III, aVF). Частичная МПБ, или МПБ 1-й степени, на поверхностной ЭКГ выглядит как расширенная положительная (моно- или изофазная) волна Р с длительностью  $\geq 120$  мс [23]. Однако исследования взаимосвязей между ФП и параметрами Р волны ограничены некоторыми методологическими факторами: ретроспективность анализа, субъективизм в оценке длительности и морфологии волны Р при отсутствии унифицированных автоматических алгоритмов для анализа Р-волн и недооценка реальной распространенности ФП вследствие гиподиагностики асимптомных и субклинических вариантов ФП [7-11]. Для оценки асимптомных эпизодов ФП в исследовании авторов F.Kreimer et al. (2021) были изучены данные 366 пациентов с имплантированными петлевыми регистраторами; в результате анализа независимых факторов было обнаружено, что далеко зашедшая МПБ и аномальная площадь терминальной фазы Р волны в отведении  $V_1$  ассоциировались с 5-кратным повышением риска развития ФП [24].

Целью работы было изучение электрической предсердной дисфункции и распространенности МПБ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, АГ, кардиомиопатии), оценка неинвазивных ЭКГ предикторов риска развития неклапанной ФП и разработка математической модели для прогнозирования риска ФП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 211 пациентов с синусовым ритмом и стабильным течением сердечно-сосудистого заболевания (ИБС, АГ, кардиомиопатия). Симптомы СН II ФК (n=102) и III ФК (n=46) по NYHA выявлены у 70,1% лиц когорты. Электронные кардиостимуляторы (ЭКС) имплантированы 37 пациентам (15 двухкамерных DDD и 22 ресинхронизирующих CRT-P устройств). Клиническая характеристика совокупной когорты представлена в табл. 1. Период наблюдения составил 45 [26; 67] месяцев. При формировании про-

Таблица 1.

*Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (Me [LQ; UQ])*

| Параметр                                                          | Пациенты (n=211)  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, годы                                                     | 62 [52; 71]       |
| Пол, мужчины, n (%)                                               | 143 (67,8)        |
| Масса тела, кг                                                    | 72 [64; 85]       |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                              | 28 [27; 30]       |
| Сахарный диабет, n (%)                                            | 66 (31,3)         |
| Артериальная гипертензия, n (%)                                   | 118 (55,9)        |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)                   | 23 (10,9)         |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%)                                 | 121 (57,3)        |
| Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия, n (%)            | 10 (4,74)         |
| Дилатационная / рестриктивная кардиомиопатия, n (%)               | 7/3 (3,32/1,42)   |
| Сердечная недостаточность ФК III по NYHA, n (%)                   | 46 (21,8)         |
| Межпредсердная блокада (1-3 степени), n (%)                       | 65 (30,8)         |
| Длительность зубца Р во II-м отведении ЭКГ, мс                    | 112 [107; 122]    |
| Далеко зашедшая межпредсердная блокада, n (%)                     | 42 (19,9)         |
| Амплитуда Р волны в I-м отведении ЭКГ, мВ                         | 0,12 [0,10; 0,14] |
| Длительность PR интервала во II-м отведении ЭКГ, мс               | 176 [156; 200]    |
| Амплитуда негативной фазы Р зубца во II-м отведении ЭКГ, мВ       | 0,12 [0,01; 0,17] |
| Амплитуда позитивной фазы Р зубца во II-м отведении ЭКГ, мВ       | 0,23 [0,15; 0,28] |
| Амплитуда негативной конечной фазы Р зубца в отведении $V_1$ , мВ | 0,06 [0,01; 0,10] |
| Длительность отрицательной фазы Р волны в отведении $V_1$ , мс    | 48 [0,01; 64]     |
| Площадь терминальной фазы зубца Р в отведении $V_1$ , мс × мВ     | 3,22 [0,01; 6,43] |
| Шкала MVP, баллы                                                  | 1 [0; 3]          |
| Фракция выброса левого желудочка, %                               | 62 [55; 64]       |
| Диаметр левого предсердия (переднезадний размер), мм              | 40 [36; 44]       |
| HATCH шкала, баллы                                                | 1 [0; 3]          |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc шкала, баллы               | 2 [1; 3]          |
| Шкала HASBLED, баллы                                              | 2 [1; 2]          |
| Имплантированные электронные устройства, n (%)                    | 37 (17,5)         |
| Период наблюдения, месяцы                                         | 45 [26; 67]       |

Примечания: MVP - шкала оценки морфологии и амплитудно-временных параметров Р волны; HATCH - балльная шкала прогноза прогрессирования ФП: гипертензия (1 балл), возраст  $\geq 75$  лет (1 балл), ТИА/инсульт (1 балл), ХОБЛ (1 балл), СН (2 балла); CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений; HASBLED - шкала оценки риска кровотечений.

спективной одноцентровой выборки, представляющей «популяционный срез» наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний у лиц в возрасте  $\geq 50$  лет, использовали следующие критерии включения в исследование: наличие письменного информированного согласия на проведение исследований; синусовый ритм на момент включения в исследование; нормальная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) или умеренно сниженная ФВЛЖ ( $\geq 39\%$ ); отсутствие предшествующей процедуры аблации или клапанной коррекции. Критериями не включения в исследование были приняты следующие условия: инсульт в анамнезе, инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование давностью менее 6 месяцев; деменция; первичный клапанный или врожденный порок сердца; терминальная стадия СН; ФП в анамнезе или катетерное лечение аритмии; ЭКГ низкого качества, препятствующего прецизионному измерению Р волны.

При синусовом ритме анализировали исходные данные цифровой ЭКГ-12 (амплитуда, длительность, морфология Р волны и PR интервал) и параметры эхокардиографии (ЭхоКГ). Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием выполнили 183 пациентам, паттерн отсроченного контрастирования миокарда (LGE) был принят в качестве критерия миокардиального фиброза. Оценка амплитудно-временных параметров Р волны проведена с помощью 12-канальной цифровой компьютерной системы «Интекард-8» (Беларусь) согласно алгоритмам автоматического ЭКГ анализа. Дополнительная мануальная коррекция электронных меток Р волны на ЭКГ у пациентов с имплантированными ЭКС выполнена двумя независимыми специалистами с помощью увеличения

масштаба комплексов ЭКГ на мониторе и прецизионного калипера. Для интегральной оценки сигнала предсердной активности на поверхностной ЭКГ применили шкалу MVP анализа параметров Р волны [10], прогностическая ценность которой была подтверждена в нескольких исследованиях, проведенных в различных популяционных группах [25, 26]. Шкала MVP позволила идентифицировать комплекс аномальных показателей Р волны, отражающих степень электрического ремоделирования предсердий и МПБ в баллах:

- морфология в нижних отведениях (II, III, aVF), начисление баллов: при монофазной Р волне  $<120$  мс - 0 баллов, при монофазной Р волне  $\geq 120$  мс - 1 балл, при бифазной Р волне  $\geq 120$  мс - 2 балла;
- вольтаж (амплитуда) в I-м отведении (при Р  $>0,20$  мВ - 0 баллов; при Р в диапазоне 0,10-0,20 мВ - 1 балл, при Р  $<0,10$  мВ - 2 балла);
- длительность Р волны (при Р  $<120$  мс - 0 баллов, при длительности волны Р в диапазоне 120-140 мс - 1 балл, при Р  $>140$  мс - 2 балла).

Для оценки степени МПБ применили ЭКГ критерии классификации [27, 28], представленные в табл. 2. Для дифференциальной диагностики, далеко зашедшей МПБ с предсердным эктопическим ритмом, возникающим на уровне терминального гребня, проводили тщательное исследование нижних боковых отведений ЭКГ ( $V_5$  и  $V_6$ ) на предмет наличия положительного зубца Р (критерий, помогающий отличить МПБ от эктопических узловых и предсердных ритмов). Аритмические события оценивали в динамике (два раза в год) с помощью поверхностной ЭКГ-12, холтеровского мониторирования (ХМ) и процедуры интеррогирования ЭКС (запрос заданных параметров и статистиче-

Таблица 2.

**Классификация межпредсердной блокады**

| Классификация             | Степень, тип | Патофизиология                                                                                                                                                                                                                                        | ЭКГ признаки                                                                                                                                          |
|---------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Частичная                 | Первая       | Замедление проведения импульсов по пучку Бахмана                                                                                                                                                                                                      | Однофазная волна Р $\geq 120$ мс в нижних отведениях (II, III, aVF)                                                                                   |
| Интермиттирующая          | Вторая       | Транзиторная блокада проведения импульсов по пучку Бахмана                                                                                                                                                                                            | Чередование однофазной волны Р $\geq 120$ мс в отведении (II, III или aVF) с двухфазной (+/-) удлинённой волной Р в этом же отведении                 |
| Далеко зашедшая типичная  | Третья       | Полная постоянная блокада проведения импульсов по пучку Бахмана с ретроградной активацией левого предсердия (импульс распространяется вниз к атриовентрикулярному узлу и устью коронарного синуса, а затем вверх в каудально-краниальном направлении) | Удлинение волны Р $\geq 120$ мс с двухфазной (+/-) морфологией во всех нижних отведениях (II, III и aVF)                                              |
| Далеко зашедшая атипичная | Тип I        |                                                                                                                                                                                                                                                       | Р $\geq 120$ мс, волна 2-фазная в III и aVF, во II-м отведении конечный компонент Р изофазный                                                         |
|                           | Тип II       |                                                                                                                                                                                                                                                       | Р $\geq 120$ мс, волна бифазная в III и aVF, во II-м отведении и конечная часть Р волны бифазная (в целом 3-фазная морфология Р волны в отведении II) |
|                           | Тип III      |                                                                                                                                                                                                                                                       | Р $\geq 120$ мс, волна бифазная во II-м отведении (+/-) с негативной частью Р в отведениях III, aVF                                                   |
|                           | Тип IV       |                                                                                                                                                                                                                                                       | Р $\geq 120$ мс с 3-фазной морфологией в отведениях II, III и aVF                                                                                     |
|                           | Тип V*       |                                                                                                                                                                                                                                                       | Р $<120$ мс с типичной 2-фазной морфологией (+/-) во всех нижних отведениях (II, III, aVF)                                                            |

Примечание: \* - при нормальной длительности волны Р.

ских данных по аппаратному выявлению аритмических эпизодов, зафиксированных имплантированным устройством пациента).

Первичной конечной точкой служил первый эпизод пароксизмальной или персистирующей ФП. Конечная точка (код диагноза 148 в МКБ-10) считалась достигнутой в случае обнаружения ФП (пароксизмальная, персистирующая и перманентная формы) или устойчивого трепетания предсердий (ТП) по данным ЭКГ и/или ХМ, при интерпретировании ЭКС или при наличии документированной истории ФП. В зависимости от наличия или отсутствия эпизодов ФП/ТП в период наблюдения, анализируемую совокупную когорту разделили на 2 группы: 1) группа без ФП событий с синусовым ритмом (СР, n=167, в т.ч. 23 пациента с ЭКС) и группа с зарегистрированными

ми эпизодами ФП/ТП в период наблюдения (ФП, n=44; в т.ч. 14 лиц с ЭКС).

#### Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью IBM программы SPSS-23.0; критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Количественные при-

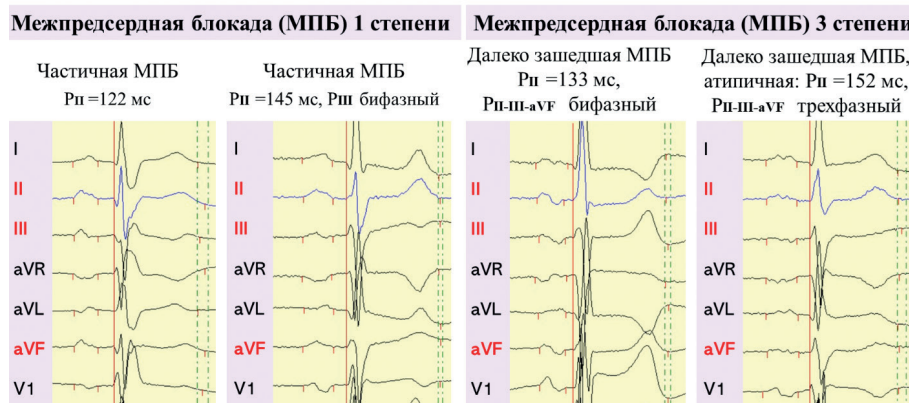


Рис. 1. Варианты аномального межпредсердного проведения у пациентов анализируемой выборки.

Таблица 3.

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от достижения конечной точки (ФП)

|                                                                                  | Группа СР<br>(n=167) | Группа ФП<br>(n=44) | p       |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Возраст, лет (M±sd)                                                              | 58,9±14,1            | 65,3±12,6           | 0,006   |
| Пол, мужской, n (%)                                                              | 117 (70,1)           | 26 (59,1)           | 0,166   |
| Артериальная гипертензия, n (%)                                                  | 89 (53,3)            | 29 (65,9)           | 0,134   |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)                                                    | 49 (29,3)            | 17 (38,6)           | 0,237   |
| Гиперлипидемия, n (%)                                                            | 78 (46,7)            | 16 (36,4)           | 0,292   |
| Курение n (%)                                                                    | 35 (20,9)            | 9 (20,4)            | 0,858   |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)                                  | 8 (4,8)              | 15 (34,1)           | <0,0001 |
| Эхокардиографические параметры                                                   |                      |                     |         |
| Фракция выброса левого желудочка, %                                              | 59,1±9,48            | 55,9±10,7           | 0,079   |
| Индексированный объем левого предсердия, мл/м <sup>2</sup> (Me [LQ; UQ])         | 32 [29; 35]          | 39 [35; 43]         | 0,006   |
| Переднезадний диаметр ЛП, мм (M±sd)                                              | 39,3±5,16            | 44,1±6,75           | 0,011   |
| Электрокардиографические параметры                                               |                      |                     |         |
| Длительность Р волны в отведении II, мс (M±sd)                                   | 110±9,20             | 137±23,5            | <0,001  |
| Длительность негативной фазы Р волны в отведении II, мс (Me [LQ; UQ])            | 44 [40; 50]          | 68 [65; 117]        | 0,001   |
| Длительность положительной фазы Р волны в отведении II, мс (Me [LQ; UQ])         | 39 [33; 52]          | 38 [30; 49]         | 0,575   |
| Длительность негативной фазы Р волны в отведении V <sub>1</sub> , мс (M±sd)      | 33,9±30,5            | 58,4±31,7           | <0,001  |
| Площадь негативной фазы Р волны в отведении V <sub>1</sub> , мВ*мс (Me [LQ; UQ]) | 3,23 [0; 4,45]       | 5,87 [3,9; 9,98]    | 0,004   |
| Амплитуда Р волны в отведении I, мВ (M±sd)                                       | 0,14±0,03            | 0,06±0,03           | <0,001  |
| Амплитуда Р волны в отведении II, мВ (M±sd)                                      | 0,24±0,08            | 0,14±0,04           | <0,001  |
| Интервал PR, мс (M±sd)                                                           | 176±35,0             | 203±38,2            | <0,001  |
| Частичная межпредсердная блокада, n (%)                                          | 6 (3,59)             | 17 (38,6)           | <0,001  |
| Далеко зашедшая межпредсердная блокада, n (%)                                    | 5 (2,99)             | 37 (84,1)           | <0,001  |
| HATCH шкала, баллы (Me [LQ; UQ])                                                 | 1,25 [0; 2,5]        | 2,5 [1,5; 4]        | 0,001   |
| Шкала CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы (Me [LQ; UQ])                | 2 [0,5; 3,25]        | 3,5 [1,25; 5,25]    | 0,013   |
| Шкала MVP, баллы (Me [LQ; UQ])                                                   | 0,46 [0; 1,25]       | 4,5 [3,5; 6]        | <0,001  |

Примечание здесь и далее: ФП - фибрилляция предсердий, СР - синусовый ритм, ЛП - левое предсердие.

знаки, не соответствующие закону нормального распределения, представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютные значения (n) проявления признака и частота проявления признака в процентах (%). Статистическая обработка была проведена с использованием критерия Манна-Уитни для количественных показателей, для качественных показателей - критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Различия между исследуемыми группами были проверены с помощью критерия медианного теста. Определение точки отсечения, соответствующей оптимальному значению предиктора для прогноза ФП, а также определение качества регрессионных моделей риска осуществлялись с помощью ROC анализа с построением ROC-кривых и оценки их операционных характеристик. Параметры отношения рисков (HR) рассчитывали с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (однофакторная и многофакторная регрессия Кокса).

Проведение исследования одобрено местным этическим комитетом и выполнено в соответствии

со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении в исследование у 146 пациентов (69,2%) выявлена интактная предсердная проводимость (длительность зубца P<120 мс), и у 65 лиц (30,8%) обнаружена МПБ, в том числе далеко зашедшая МПБ зарегистрирована в 42 (19,9%) случаях. Атипичный вариант МПБ 3-степени выявлен у 23 (54,8%) из 42 лиц с далеко зашедшей МПБ. МПБ 2-й степени зафиксирована в одном случае. У пациентов с имплантированными ЭКС устройствами МПБ выявлена у 16 (43,2%) из 37 пациентов при нативном синусовом ритме (в 32,4% - частичная МПБ, в 10,8% - далеко зашедшая МПБ). Варианты нарушения межпредсердной проводимости представлены на рис. 1.

Таблица 4.

Сравнение категориальных параметров в группах СР и ФП

|                                                 |      | Группа СР<br>(n=167) | Группа ФП<br>(n=44) | $\chi^2$ | p      |
|-------------------------------------------------|------|----------------------|---------------------|----------|--------|
| Пол пациента, n (%)                             | жен  | 50 (29,9)            | 18 (40,9)           | 1,92     | 0,166  |
|                                                 | муж  | 117 (70,1)           | 26 (59,1)           |          |        |
| Фиброз миокарда, n (%)*                         | нет  | 119 (85,6)           | 22 (50,0)           | 24,0     | 0,0001 |
|                                                 | есть | 20 (14,4)            | 22 (50,0)           |          |        |
| СН по NYHA ФК $\geq$ III класса, n (%)          | нет  | 138 (82,6)           | 27 (61,4)           | 9,24     | 0,002  |
|                                                 | есть | 29 (17,4)            | 17 (38,6)           |          |        |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) | нет  | 159 (95,2)           | 29 (65,9)           | 30,8     | 0,0001 |
|                                                 | есть | 8 (4,8)              | 15 (34,1)           |          |        |
| Сахарный диабет, n (%)                          | нет  | 118 (70,7)           | 27 (61,4)           | 1,40     | 0,237  |
|                                                 | есть | 49 (29,3)            | 17 (38,6)           |          |        |
| Длительность Р волны более 130 мс, n (%)        | нет  | 167 (100)            | 20 (45,5)           | 102,8    | 0,0001 |
|                                                 | есть | 0                    | 24 (54,5)           |          |        |
| Длительность Р волны более 150 мс, n (%)        | нет  | 167 (100)            | 35 (79,5)           | 35,7     | 0,0001 |
|                                                 | есть | 0                    | 9 (20,5)            |          |        |
| Уровень MVP шкалы $\geq$ 3 баллов, n (%)        | нет  | 166 (99,4)           | 6 (4,2)             | 170      | 0,0001 |
|                                                 | есть | 1 (0,6)              | 38 (86,4)           |          |        |
| Межпредсердная блокада (1-3 степени), n (%)     | нет  | 141 (84,4)           | 5 (13,6)            | 87,2     | 0,0001 |
|                                                 | есть | 26 (15,6)            | 39 (88,6)           |          |        |
| Межпредсердная блокада 3-й степени, n (%)       | нет  | 162 (97,0)           | 7 (15,9)            | 144      | 0,0001 |
|                                                 | есть | 5 (3,0)              | 37 (84,1)           |          |        |
| Летальный исход, n (%)                          | нет  | 166 (99,4)           | 37 (84,1)           | 22,4     | 0,0001 |
|                                                 | есть | 1 (0,6)              | 7 (15,9)            |          |        |
| Инсульт, n (%)                                  | нет  | 166 (99,4)           | 33 (75,0)           | 38,7     | 0,0001 |
|                                                 | есть | 1 (0,6)              | 11 (25,0)           |          |        |

Примечание: критерии скорректированы для всех парных сравнений при помощи поправки Бонферрони, МРТ - магнитно-резонансная томография; СН - сердечная недостаточность; \* - LGE (МРТ: n=183) - позднее накопление гадолиния в левом предсердии и левом желудочке.

В анализируемом периоде у 44 лиц впервые зарегистрированы эпизоды пароксизмальной или персистирующей ФП; у лиц с имплантированными ЭКС бессимптомные ФП зафиксированы у 8 (57,1%) из 14 пациентов с пароксизмами устойчивой ФП. При сравнении исходных ЭКГ данных обнаружено, что ФП события значительно чаще наблюдались у пациентов с расширенной Р волной  $\geq$ 120 мс (88,6% vs 15,6%; критерий  $\chi^2=87,2$ ; p<0,0001), у пациентов с симптомной СН (III ФК vs I-II ФК по NYHA: 38,6% vs 17,4%;  $\chi^2=9,24$ ; p=0,002) и у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (хроническая обструктивная болезнь легких: 34,1% vs 4,8%;  $\chi^2=30,8$ ; p=0,0001). Дескриптивная характеристика пациентов в зависимости от достижения первичной конечной точки (ФП) представлена в табл. 3.

Таким образом, в результате сравнения клинических данных и маркеров электрической предсердной дисфункции (параметры аномальной Р волны) обнаружено, что пациенты с впервые выявленной, в т.ч. персистирующей или бессимптомной ФП имели исходно более выраженное расширение Р волны во II-м отведении ЭКГ (p<0,001) и более

высокий исходный уровень баллов по шкалам MVP и HATCH (шкала прогноза прогрессирования ФП). Удлинение интервала PR и расширение диаметра ЛП также чаще встречались в группе лиц с зарегистрированной ФП ( $p < 0,05$ ). В группе лиц с эпизодами ФП наблюдалась и более высокая распространенность далеко зашедшей МПБ (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса = 144;  $p < 0,001$ ), МРТ признаков миокардиального фиброза ЛЖ/ЛП (LGE:  $\chi^2=24,7$ ;  $p < 0,001$ ) и кардиоэмболического инсульта ( $\chi^2=38,7$ ;  $p < 0,001$ ). Данные категориального анализа сравниваемых групп представлены в табл. 4.

Для выбора независимых переменных, пригодных для построения прогностической регрессионной модели, проведен ROC анализ множества параметров с уровнем значимости различий  $p \leq 0,001$ , определенным в результате сравнения 2-х групп по критериям Манна-Уитни-Уилкоксона или  $\chi^2$  Пирсона. Максимальный уровень чувствительности, специфичности и значимости определен для шкалы MVP (AUC 0,908; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,895-0,989;  $p=0,0001$ ; точка отсечения - 3 балла; чувствительность 92%, специфичность 89%). Прогностически значимое расширение Р волны во II-м отведении ЭКГ составило  $\geq 130$  мс (AUC 0,878; 95% ДИ 0,777-0,979; чувствительность 82%, специфичность 90%;  $p=0,0001$ ). Высоко значимыми предикторами развития ФП определены: низкая амплитуда Р волны в I-м отведении ЭКГ (AUC 0,987; 95% ДИ 0,975-0,999; точка отсечения  $< 0,1$  мВ;  $p=0,001$ ; чувствительность 92%, специфичность 86%) и увеличение площади конечной негативной фазы Р волны в отведении  $V_1$  (AUC 0,873; 95% ДИ 0,771-0,976; точка отсечения  $> 4,75$  мВ·мс;  $p=0,001$ ). Асимптотическая значимость морфоструктурных независимых факторов риска ФП - фиброза ЛЖ (AUC 0,697; 95% ДИ 0,597-0,796;  $p=0,001$ ) и диаметра ЛП (AUC 0,696; 95% ДИ 0,594-0,798;  $p=0,001$ ) была сопоставимо менее значимой.

Для оценки вероятного риска развития ФП проведен однофакторный регрессионный анализ пропорцио-

нальных рисков Кокса, результаты регрессии представлены в табл. 5. На рис. 2 представлено схематическое изображение экспоненциального роста вероятностного риска ФП (отношение рисков (ОР) в модели однофакторной Кокс регрессии: 1,99 - 4,56 - 15,1) в зависимости от длительности Р волны и степени МПБ. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на риск развития ФП в 3,7-летнем периоде, согласно однофакторной Кокс регрессии определены факторы далеко зашедшей МПБ (ОР 15,1; 95% ДИ 6,64-34,2;  $p < 0,001$ ) и уровень аномальности морфологических и амплитудно-временных параметров Р волны с оценкой по шкале MVP  $\geq 3$  балла (ОР 17,8; 95% ДИ 7,44-42,7;  $p < 0,001$ ). Возраст, пол, наличие фиброза и индексированный объем ЛП (ОР 0,99 [0,91-1,07]  $p=0,078$ ) не подтвердили свою значимость согласно однофакторной Кокс-регрессии. Графики влияния независимых предикторов (далеко зашедшей МПБ и аномальной предсердной активации по шкале MVP  $\geq 3$  балла) на динамику функций риска ФП согласно однофакторным моделям пропорциональных рисков Кокса представлены на рис. 3.

Для разработки прогностической математической модели проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Процедура многофакторной Кокс регрессии выполнена с помощью обратного метода Вальда с пошаговым исключением факторов риска, определенных с помощью однофакторного Кокс анализа. Результаты регрессионного анализа подтвердили высокую прогностическую значимость независимого маркера ЭКГ (далеко зашедшей МПБ) в качестве предиктора ФП (ОР 5,92; 95% ДИ [2,48-14,12];  $p < 0,001$ ). В качестве значимых независимых предикторов риска развития ФП определены также низковольтная  $P_1$  волна (амплитуда  $P_1 < 0,1$  мВ) в I-м отведении ЭКГ (ОР 1,03; 95% ДИ [1,02-1,04];  $p < 0,001$ ) и площадь конечной негативной фазы Р волны в  $V_1$  (PTFV<sub>1</sub>: ОР 1,14; 95% ДИ [1,04-1,24];  $p=0,003$ ). Морфологический параметр - переднезадний диаметр ЛП (ОР 1,11 [1,06-1,16]), который продемонстрировал прогностическую значимость ( $p=0,001$ ) в

Таблица 5.

#### Результаты однофакторного Кокс регрессионного анализа первичной конечной точки

| Предикторы риска ФП                                                              | ОР (95% ДИ)         | p         |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|
| Площадь негативной конечной части Р волны в $V_1$ отведении (PTFV <sub>1</sub> ) | 1,21 (1,01-1,25)    | $< 0,001$ |
| Длительность Р волны во II-м отведении                                           | 1,01 (1,001-1,021)  | 0,035     |
| MVP шкала оценки Р волны                                                         | 1,51 (1,31-1,73)    | $< 0,001$ |
| Уровень шкалы MVP $\geq 3$ баллов                                                | 17,8 (7,44-42,7)    | $< 0,001$ |
| Длительность отрицательной фазы Р волны в отведении $V_1$                        | 1,02 (1,01-1,03)    | 0,003     |
| Амплитуда негативной фазы Р волны в отведении $V_1$                              | 25,9 (1,56-50,2)    | 0,036     |
| Амплитуда Р волны в I-м отведении ЭКГ                                            | 0,011 (0,005-0,027) | 0,012     |
| Низкий вольтаж зубца Р в I-м отведении (PI $< 0,1$ мВ)                           | 1,02 (1,012-1,029)  | $< 0,001$ |
| Длительность Р волны более 130 мс                                                | 4,56 (2,47-8,43)    | $< 0,001$ |
| Длительность Р волны более 150 мс                                                | 8,76 (2,34-19,5)    | 0,003     |
| МПБ частичная и интермиттирующая (1-2 степени)                                   | 11,6 (4,86-27,6)    | $< 0,001$ |
| МПБ далеко зашедшая (3 степень)                                                  | 15,1 (6,64-34,2)    | $< 0,001$ |
| Диаметр левого предсердия                                                        | 1,11 (1,06-1,16)    | 0,001     |

Примечание здесь и далее: ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; МПБ - межпредсердная блокада

результате однофакторного Кокс анализа, не подтвердил свои предиктивные характеристики в результате многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (ОР 1,07 [0,99-1,18],  $p=0,051$ ). Многофакторная регрессионная модель (табл. 6) продемонстрировала высокую прогностическую значимость ( $-2LL=257$ ;  $\chi^2=92,3$ ;  $p<0,001$ ) и уровень влияния идентифицированных предикторов на риск ФП, определяемый следующим математическим уравнением:  $\lambda(t) = \exp(0,131 \times \text{PTFV}_1 + 1,778 \times \text{МПБ } 3 \text{ ст. } [0/1] + 0,032 \times P_{I<0,1 \text{ мВ}} [0/1])$ , где  $\lambda(t)$  - риск развития ФП в каждый момент времени,  $[0/1]$  - бинарность признака по наличию МПБ 3 степени (0 - нет МПБ 3 ст., 1 - есть МПБ 3 ст.) и низкой амплитуды Р волны в I-м отведении ЭКГ (0 - при амплитуде  $P_{I \geq 0,1 \text{ мВ}}$ ; 1 - при  $P_{I < 0,1 \text{ мВ}}$ ).

В этой модели регрессионные коэффициенты указывают на влияние каждого предиктора на функцию риска - при увеличении значения предиктора на единицу, если значения остальных переменных неизменны, риск наступления события возрастает в  $\exp(B)$

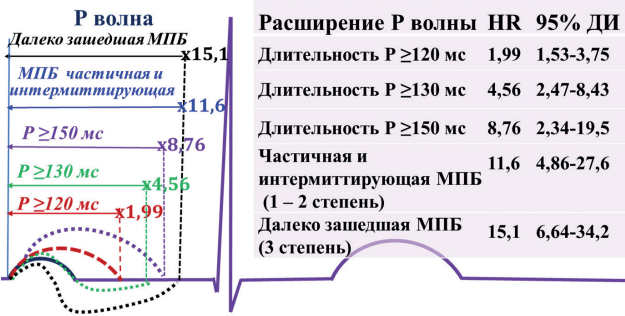


Рис. 2. Экспоненциальный рост отношения рисков (HR) в зависимости от степени МПБ по данным однофакторной Кокс регрессионной модели прогнозирования ФП.

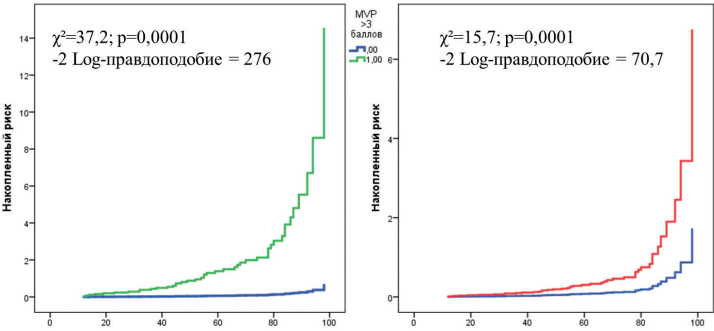


Рис. 3. Графики, демонстрирующие динамику функций риска ФП во времени согласно однофакторным моделям пропорциональных рисков в регрессии Кокса, а также влияние аномальной Р волны по шкале MVP  $\geq 3$  баллов (а) и далеко зашедшей МПБ (б).

раз. Таким образом, представленная математическая модель позволяет оценить риск развития ФП в любом временном интервале наблюдения.

В анализируемом периоде (медиана 45 мес.) у 12 пациентов (в т. ч. у 11 лиц с пароксизмальной ФП, из них 5 асимптомных) наблюдались мозговые тромбоэмболические осложнения. По данным однофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса выявлены значимые предикторы инсульта: возраст  $\geq 69$  лет, снижение амплитуды Р волны в I-м отведении ЭКГ, увеличение площади терминальной негативной фазы Р волны в отведении  $V_1$  и высокие баллы по шкале MVP. Идентифицированные факторы риска включили в многофакторный Кокс регрессионный анализ, в результате которого подтверждены независимые ассоциации электрической предсердной дисфункции с инсультом; определены два независимых предиктора инсульта: аномальная площадь терминальной негативной фазы Р волны в отведении  $V_1$  ( $\uparrow \text{PTFV}_1$ ) (ОР 1,41; 95% ДИ [1,17-1,72],  $p<0,001$ ) и высокие баллы оценки аномальности Р волны по шкале MVP (ОР 1,85; 95% ДИ [1,27-2,69],  $p=0,001$ ). Результаты Кокс регрессии представлены в табл. 7. Согласно модели регрессии ( $-2LL=62,5$ ;  $\chi^2=38,4$ ;  $p<0,001$ ) увеличение площади отрицательной фазы Р волны в отведении  $V_1$  ( $\uparrow \text{PTFV}_1$ ) и аномальная предсердная активация по данным морфологической и амплитудно-временной оценки Р волны по шкале MVP ассоциированы с увеличением вероятности развития инсульта на 58% и 62%, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Параметры Р волны отражают электромеханические и структурные нарушения в предсердиях, в связи с этим в ретроспективных и проспективных исследованиях [5-17] изучались корреляции аномальных показателей Р волны с размерами ЛП и фиброзом, с показателями деформации предсердий и strain-механикой, с эпизодами частого предсердного ритма и ФП. Так, в исследовании ARIC была обнаружена сильная связь между площадью конечной части Р-волны в отведении  $V_1$  и развитием ФП, также выявлены ассоциации пролонгированной Р волны с повышенным риском ФП и когнитивных нарушений [29].

На поверхностной ЭКГ волна Р отражает деполяризацию предсердий - потенциал действия распространяется от синоатриального узла в правом предсердии по проводящим путям и межпредсердному

Таблица 6.

Результаты многофакторного Кокс регрессионного анализа предикторов ФП

| Предикторы риска ФП                                  | B     | SD    | Вальд | p     | ОР*                  |
|------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|----------------------|
| Амплитуда Р волны менее 0,1 мВ в I-м отведении ЭКГ   | 0,032 | 0,006 | 34,35 | 0,000 | 1,033 (1,022-1,044)  |
| Площадь отрицательной фазы Р волны в отведении $V_1$ | 0,131 | 0,045 | 8,623 | 0,003 | 1,140 (1,044-1,244)  |
| Далеко зашедшая МПБ (3 степень)                      | 1,788 | 0,444 | 16,04 | 0,000 | 5,916 (2,479-14,119) |

Примечание: здесь и далее SD - стандартная ошибка; \* -  $\exp(B)$  (ДИ 95%)

пучку Бахмана к ЛП. Любые нарушения или модификации фронта деполяризации отражаются на ЭКГ в виде пролонгации Р волны. Несмотря на то, что волна Р отражает активацию обоих предсердий, на деполяризацию ЛП приходится большая часть амплитуды и длительности Р компонента (конечная фаза), поскольку ЛП имеет большую массу, чем правое предсердие.

В представленном исследовании обнаружен интересный факт - большинство выявленных независимых прогностических ЭКГ показателей связаны с пролонгацией конечной фазы Р волны, увеличением амплитуды негативной фазы Р волны в отведении  $V_1$  и снижением амплитуды Р волны  $<0,1$  мВ в I-м отведении. Вероятно, эти параметры связаны со структурным ремоделированием предсердий, которое включает как стадию гипертрофии, так и стадию дилатации. Гипертрофия обычно проявляется увеличением амплитуды, тогда как атриальная дилатация проявляется снижением амплитуды Р волны. Замедление предсердной активации характерно и для гипертрофии, и для дилатации предсердий. Так, различные типы и стадии предсердного ремоделирования миокарда могут приводить к диаметрально различным изменениям амплитуды (повышение или снижение), тогда как электрическая активация ЛП будет всегда пролонгированной независимо от типа и стадии ремоделирования ЛП, что повышает значимость и роль временных параметров Р волны и ее фазовых компонентов, зависящих от длительности активации предсердий, в прогнозировании ФП. Подтверждением этой гипотезы является высокая прогностическая значимость паттерна полной блокады пучка Бахмана - далеко зашедшей МПБ - согласно результатам многофакторного Кокс регрессионного анализа в представленном исследовании (ОР 5,92; 95% ДИ 2,48-14,12). Структурные изменения пучка Бахмана способствуют формированию механизма re-entry и развитию ФП. Полученные нами результаты согласуются с данными двух крупных многоцентровых исследований, в которых подтверждены независимые ассоциации пролонгированной Р волны с высоким риском ФП: ARIC (ОР 4,07, 95% ДИ 2,55-6,51) и Копенгагенское исследование ЭКГ (Р  $\geq 130$  мс; ОР 2,06, 95% ДИ 1,89-2,23) [29, 30].

В клинической практике удобно использовать шкалы и пороговые значения параметров для того, чтобы определить вероятность развития нежелательных осложнений и стратифицировать пациентов с высоким риском. Например, авторами A.Jadidi et al. (2018) было обнаружено, что длительность волны Р  $>150$  мс определяет высокий риск рецидива ФП после процедуры изоляции легочных вен [31]. В 2019 г B.Alexander et al. [10] впервые предложили MVP шкалу риска ФП, включающую оценку морфологии (М), вольтажа (V) и длительности Р волны (Р). Шкала MVP была разработана на основе данных анализа 676 пациентов (ср. возраст 65 лет; 68% мужчины) без предшествующей ФП, которым предстояло выполнение коронарной ангиографии. Баллы (0, 1 или 2) начислялись на основании анализа морфо-

логии Р-зубца в нижних отведениях (монофазные  $<120$  мс, монофазные  $\geq 120$  мс или двухфазные  $\geq 120$  мс), вольтажа Р в I-м отведении (Р  $>0,20$  мВ, 0,10-20 мВ или Р  $<0,10$  мВ) и длительности зубца Р (Р  $<120$  мс, 120-140 мс или  $>140$  мс). У пациентов с 5-6 баллами (высокий риск) и 3-4 баллами (промежуточный риск) частота развития ФП была значительно выше, чем у лиц с 0-2 баллами (низкий риск) [10]. В представленном нами исследовании интегральная оценка электрического ремоделирования предсердий по данным шкалы MVP также продемонстрировала хорошую прогностическую значимость: с точкой отсечения MVP  $\geq 3$  баллов для прогноза ФП (как бинарный предиктор в однофакторной Кокс регрессии) и для оценки риска развития инсульта (как дискретный предиктор в многофакторной Кокс регрессии). Полученные нами данные согласуются с результатами 5-летнего исследования Malmö Preventive Project (n=983, возраст  $70 \pm 5$  лет, 38% женщины) - в популяционной когорте пожилых лиц независимым предиктором ФП (с поправкой на пол и возраст) определена шкала MVP (порог - 4 балла; ОР 6,17; ДИ 95% 1,76-21,64) [32]. Однако в исследовании Malmö авторы M.Baturova et al. (2024) не обнаружили значимых ассоциаций между увеличением длительности Р, интервала PR, PTFV<sub>1</sub> и развитием ФП, что указывает на ограниченную ценность этих параметров Р волны в качестве универсальных предикторов риска ФП [32], в то время как вариант далеко зашедшей МПБ с двухфазной морфологией Р волны в отведениях III и aVF был наиболее распространенным типом МПБ в шведской выборке и продемонстрировал хорошую прогностическую значимость в однофакторной Кокс-модели (ОР 2,59 ДИ 95% 1,02-6,58).

#### Ограничения исследования

Представленное исследование имеет несколько ограничений: 1) исследование когортное одноцентровое и ретроспективное, несмотря на проспективность наблюдательного регистра; 2) размер выборки и сроки наблюдения относительно небольшие; 3) нельзя исключить, что некоторые пациенты с асимптомной ФП могли быть пропущены (в отсутствии имплантации и анализа событийных петлевых регистраторов). Большой размер выборки, многоцентровый подход, долгосрочное наблюдение и проспективные клинические исследования являются по-прежнему актуальными для подтверждения прогностической ценности неинвазивных атриальных предикторов ЭКГ - аномальных амплитудно-временных параметров Р волны.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования идентифицирован комплекс ЭКГ-маркеров электрической дисфункции предсердий, таких как МПБ, PTFV<sub>1</sub>, MVP

Таблица 7.

*Результаты оценки модели Кокс-регрессионного анализа предикторов инсульта*

| Предикторы инсульта | B     | SD    | Вальд | Значимость | ОР*                 |
|---------------------|-------|-------|-------|------------|---------------------|
| PTFV <sub>1</sub>   | 0,347 | 0,099 | 12,34 | 0,000      | 1,414 (1,166-1,716) |
| MVP шкала           | 0,614 | 0,193 | 10,13 | 0,001      | 1,847 (1,266-2,695) |

Примечание: PTFV<sub>1</sub> - площадь отрицательной фазы Р волны в отведении  $V_1$

шкала и низкий вольтаж Р волны, что позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском ФП и ишемического инсульта.

Данные многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса подтвердили независимые ассоциации далеко зашедшей МПБ с развитием ФП (ОР 5,92; 95% ДИ [2,48-14,12],  $p < 0,001$ ), что означает почти 6-кратное повышение риска ФП с момента развития далеко зашедшей МПБ и 85,5% вероятность раннего присоединения ФП. На основании полученных данных следует рассматривать далеко зашедшую МПБ как независимый фактор риска развития ФП и использовать этот предиктор у пациентов с повышенным тромбоэмболическим риском для динамического и более детального обследования с целью выявления предсердной тахикардии.

С мозговым тромбоэмболическим осложнением ассоциированы два предиктора риска: увеличение

площади терминальной негативной фазы Р волны в отведении  $V_1$  -  $PTFV_1$  (ОР 1,41; 95% ДИ [1,17-1,72],  $p < 0,001$ ) и аномальная Р волна по шкале MVP (ОР 1,85; 95% ДИ [1,27-2,69],  $p = 0,001$ ), что соответствует 58,5% и 65% вероятности более раннего развития инсульта у лиц с электрической предсердной дисфункцией.

Полученные данные указывают на важность учета предсердных ЭКГ паттернов в клинической практике и диктуют необходимость выявления пациентов с аномальными параметрами Р волны и атриальными предикторами риска ФП, что является приоритетной стратегией динамического наблюдения за пациентами с кардиоваскулярной патологией, имеющих популяционные и коморбидные факторы риска (ожирение, сахарный диабет, курение, апноэ сна, обструктивная болезнь легких и др.), для своевременного принятия решения о превентивном назначении антикоагулянтной терапии и выбора тактики лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hindricks G, Potpara T, Nikolaos Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42: 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Gopinathannair R., Chen LY., Chung MK., et al. Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14: e000078. <https://doi.org/10.1161/HAIE.0000000000000078>.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10): 1455-1490. <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>.
- Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the atrial myopathy underlying atrial fibrillation identifying the arrhythmogenic and thrombogenic substrate. *Circulation*. 2015;132: 278-291. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016795>.
- Rivner H, Mitrani RD, Goldberger JJ. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(2): 61-70. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.13>.
- Вайханская ТГ, Курушко ТВ, Персидских ЮА, и др. Предсердная кардиомиопатия - новая концепция с давней историей. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11): 143-158. [Vaikhanskaya TG, Kurushko TV, Persianskikh YuA, et al. Atrial cardiomyopathy - a new concept with a long history. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 143-1583942. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-3942>.
- Ciuffo L, Bruña V, Martínez-Sellés M, et al. Association between interatrial block, left atrial fibrosis, and mechanical dyssynchrony: electrocardiography-magnetic resonance imaging correlation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31: 1719-1725. <https://doi.org/10.1111/jce.14608>.
- Massó-van Roessel A, Escobar-Robledo LA, Dégano IR, et al. Analysis of the association between electrocardiographic P-wave characteristics and atrial fibrillation in the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70: 841-847. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.019>.
- Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study. *Heart Rhythm*. 2015;12: 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.09.044>.
- Alexander B, Mildren J, Hazim B, et al. New electrocardiographic score for the prediction of atrial fibrillation: the MVP ECG risk score (morphology-voltage-P-wave duration). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24: e12669. <https://doi.org/10.1111/anec.12669>.
- Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, et al. Refining prediction of atrial fibrillation risk in the general population with analysis of P-Wave axis (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2017;120: 1980-1984. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.015>.
- Rangel MO, O'Neal WT, Soliman EZ. Usefulness of the Electrocardiographic P-Wave Axis as a Predictor of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117: 100-104. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.013>.
- Вайханская ТГ, Коптюх ТМ, Фролов АВ. Предсердная электрическая дисфункция как ранний предиктор фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью. Кардиология в Беларуси. 2023; 15 (5): 599-617. [Vaikhanskaya TG, Kaptsiukh TM, Frolov AV. Atrial electrical dysfunction as an early predictor of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Cardiology in Belarus*. 2023;15 (5): 599-617. (In Russ.)] <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.15.5.001>.
- Rasmussen MU, Fabricius-Bjerre A, Kumarathurai P, et al. Common source of miscalculation and misclassification of P-wave negativity and P-wave terminal force in lead V1. *J Electrocardiol*. 2019;53: 85-88. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.01.088>.
- Escobar-Robledo LA, Bayes-de-Luna A, Lupon J, et al. Advanced interatrial block predicts new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke in patients with heart failure: The "Bayes' Syndrome-HF" study. *Int J Car-*

- diol.* 2018;271: 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2018.05.050>
16. Skov MW, Ghouse J, Kühl JT, et al. Risk prediction of atrial fibrillation based on electrocardiographic interatrial block. *J Am Heart Assoc.* 2018;7: e008247. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008247>
  17. Relander A, Hellman T, Vasankari T, et al. Advanced interatrial block predicts ineffective cardioversion of atrial fibrillation: a FinCV2 cohort study. *Ann Med.* 2021;53: 722-729. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930139>.
  18. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm.* 2015;12: 1887-1895. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.04.026>.
  19. Hernandez-Betancor I, Izquierdo-Gomez MM, Garcia-Niebla J, et al. Bayes syndrome and imaging techniques. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13: 263-273. <https://doi.org/10.2174/1573403X13666170713122600>.
  20. Вайханская ТГ, Фролов АВ. Новый клинический синдром Байеса - дефиниции, эпидемиология и клиническое значение. *Кардиология в Беларуси.* 2022;14(6): 803-813. [Vaikhanskaya TG, Frolov AV. New clinical Bayes syndrome: definitions, epidemiology and clinical significance. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(6): 803-813. (In Russ.)] <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.6.009>.
  21. Батунова МА, Платонов ПГ, Медведев ММ. Межпредсердная блокада. Вестник аритмологии. 2019;26(4): 39-46. [Baturova MA, Platonov PG, Medvedev MM. Interatrial block. *Journal of Arrhythmology.* 2019;26(4): 39-46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-39-46>.
  22. Tse G, Wong CW, Gong M. et al. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;250: 152-156.
  23. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, et al. P-Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research - A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15: e010435. <https://doi.org/10.1161/circep.121.010435>.
  24. Kreimer F, Mügge A, Gotzmann M. How should I treat patients with subclinical atrial fibrillation and atrial high-rate episodes? Current evidence and clinical importance. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(9): 994-1009. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02000-7>.
  25. Pay L, Yumurtas AÇ, Tezen O, et al. Efficiency of MVP ECG Risk Score for Prediction of Long-Term Atrial Fibrillation in Patients with ICD for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Korean Circ J.* 2023;53(9): 621-631. <https://doi.org/10.4070/kcj.2022.0353>
  26. Hayiroğlu Mİ, Çınar T, Selçuk M, et al. The significance of the morphology-voltage-P-wave duration (MVP) ECG score for prediction of in-hospital and long-term atrial fibrillation in ischemic stroke. *Journal of Electrocardiology.* 2021;69: 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.09.006>.
  27. Silvestrini TL, Burak C, Miranda-Arboleda AF, et al. New pattern of atypical advanced interatrial block. *Journal of Electrocardiology.* 2023;81: 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.08.001>.
  28. Bayés-de-Luna A, Fiol-Sala M, Martínez-Sellés M, Baranchuk A. Current ECG Aspects of Interatrial Block. *Hearts.* 2021;2(3): 419-432. <https://doi.org/10.3390/hearts2030033>.
  29. Gutierrez A, Norby FL, Maheshwari A, et al. Association of abnormal P-wave indices with dementia and cognitive decline over 25 years: ARIC-NCS (The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc.* 2019;8: e014553. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.014553>.
  30. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm.* 2015;12: 1887-1895. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.04.026>.
  31. Jadidi A, Müller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, et al. The Duration of the Amplified Sinus-P-Wave Identifies Presence of Left Atrial Low Voltage Substrate and Predicts Outcome After Pulmonary Vein Isolation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(4): 531-543. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.12.001>.
  32. Baturova MA, Cornefford G, Carlson J, et al. P-wave characteristics as electrocardiographic markers of atrial abnormality in prediction of incident atrial fibrillation - The Malmö Preventive Project. *Journal of Electrocardiology.* 2024;82125-130. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.12.003>.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТСРОЧЕННОГО НАКОПЛЕНИЯ ГАДОЛИНИЯ  
ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ  
В.В.Базылев, Р.Ю.Ушаков, С.С.Дурманов, В.А.Палькова, В.А.Карнахин  
*ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 6.*

**Цель.** Изучить влияние показателей позднего накопления гадолиния (ПНГ) в миокарде левого желудочка при магнитно-резонансной томографии (МРТ) на общую смертность и частоту аритмических событий у больных ишемической кардиомиопатией и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД).

**Материал и методы исследования.** Исследование одноцентровое ретроспективное. Проанализировано 382 истории болезни пациентов за период с 2019 по 2022 год, которым в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии был имплантирован ИКД в рамках первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Всего отобрано 74 пациента. Наблюдение путем очных осмотров и удаленного мониторинга. Оценивались конечные точки: общая летальность и аритмические события. Причину смерти устанавливали на основании медицинской базы данных «Промед». Пациенты, достигшие той или иной конечной точки, составляли группу случаев, больные, не достигшие конечной точки группу контроля.

**Результаты.** За период наблюдения зарегистрированы  $27,1 \pm 13,2$  аритмических событий у 26 пациентов (35,1%). Скончался 21 пациент (28,4%). При однофакторном регрессионном анализе наличие ПНГ, степень ПНГ (%), количество сегментов с ПНГ выступили предикторами срабатывания ИКД и общей смертности. Построены две многофакторные логистические регрессионные модели. Для определения качества регрессионной модели построены ROC кривые. Площадь под кривой составила 0,807 для срабатывания ИКД и 0,789 для смертности. Наибольшая чувствительность и специфичность метода при значении ПНГ равном и более 14% для срабатывания ИКД (чувствительность 81%, специфичность 75%) и 26% для общей смертности (чувствительность 89%, специфичность 64%).

**Выводы.** Обоснованные срабатывания ИКД (шок / антитахикардийная стимуляция) зарегистрированы у 35,1%, общая летальность составила 28,4%. Связь между срабатыванием ИКД и степенью ПНГ возникала при ПНГ > 14%. Связь между общей смертностью и степенью ПНГ возникала при ПНГ > 26%.

**Ключевые слова:** ишемическая кардиомиопатия; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; магнитно-резонансная терапия сердца; позднее накопление гадолиния; антитахикардийная стимуляция; смертность

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 18.09.2023 **Исправленная версия получена:** 01.04.2024 **Принята к публикации:** 29.04.2024

**Ответственный за переписку:** Роман Юрьевич Ушаков, E-mail: ushakov\_raman@mail.ru

В.В.Базылев - ORCID ID 0000-0001-6089-9722, Р.Ю.Ушаков - ORCID ID 0000-0002-9406-8537, С.С.Дурманов - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, В.А. Палькова - ORCID ID 0009-0005-1253-6544, В.А.Карнахин - ORCID ID 0000-0002-1815-7116

**Для цитирования:** Базылев ВВ, Ушаков РЮ, Дурманов СС, Палькова ВА, Карнахин ВА. Прогностическое значение отсроченного накопления гадолиния при магнитно-резонансной томографии сердца у больных с ишемической кардиомиопатией и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 35-43. <https://doi.org/10.35336/VA-1260>.

PROGNOSTIC VALUE OF DELAYED GADOLINIUM ENHANCEMENT ON CARDIAC MAGNETIC  
RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY AND AN IMPLANTED  
CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR

V.V.Bazylev, R.Yu.Ushakov, S.S.Durmanov, V.A.Palkova, V.A.Karnakhin  
*FSBI «National Centre of Cardiovascular Surgery» of MH RF, Russia, Penza, 6 Stasova str.*

**Aim.** To examine the impact of late gadolinium enhancement (LGE) in the left ventricular myocardium on magnetic resonance imaging (MRI) on overall mortality and the phases of arrhythmic events in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillator (ICD).

**Methods.** This was a single-center retrospective study. A total of 382 medical records of patients from the period between 2019 and 2022, who underwent ICD implantation as part of primary prevention of sudden cardiac death at National Centre of Cardiovascular Surgery, were analyzed. Seventy-four patients were selected for the study. Observation was

conducted through in-person examinations and remote monitoring. Endpoints evaluated included overall mortality and arrhythmic events. The cause of death was determined based on the “Promed” medical database. Patients who reached a specific endpoint constituted the case group, while those who did not reach any endpoint formed the control group.

**Results.** During the observation period, arrhythmic events were registered in 26 patients (35.1%), with a total of  $27.1 \pm 13.2$  events. Twenty-one patients (28.4%) deceased. In univariate regression analysis, the presence of LGE, the extent of LGE (%), and the number of segments with LGE served as predictors of ICD activation and overall mortality. Two multivariate logistic regression models were constructed. ROC curves were used to determine the quality of the regression model, with an area under the curve of 0.807 for ICD activation and 0.789 for mortality. The highest sensitivity and specificity of the method were observed with a LGE value equal to or greater than 14% for ICD activation (sensitivity 81%, specificity 75%) and 26% for overall mortality (sensitivity 89%, specificity 64%).

**Conclusion.** Substantiated ICD activations (shock/antitachycardia pacing) were observed in 35.1% of cases, and the overall mortality rate was 28.4%. The association between ICD activation and the extent of LGE occurred when LGE was  $>14\%$ . The association between overall mortality and the extent of LGE occurred when LGE was  $>26\%$ .

**Key words:** ischemic cardiomyopathy; implantable cardioverter-defibrillator; cardiac magnetic resonance therapy; late gadolinium enhancement; antitachycardia pacing; mortality

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 18.09.2023 **Revision received:** 01.04.2024 **Accepted:** 29.04.2024

**Corresponding author:** Roman Ushakov, E-mail: ushakov\_raman@mail.ru

V.V.Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722, R.Yu.Ushakov - ORCID ID 0000-0002-9406-8537, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, V.A.Palkova - ORCID ID 0009-0005-1253-6544, V.A.Karnakhin - ORCID ID 0000-0002-1815-7116

**For citation:** Bazylev VV, Ushakov RYu, Durmanov SS, Palkova VA, Karnakhin VA. Prognostic value of delayed gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy and an implanted cardioverter-defibrillator. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 35-43. <https://doi.org/10.35336/VA-1260>.

Несмотря на стратегию ранней реваскуляризации и большой выбор современных лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), около 5% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) имеют фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 35%. Именно эта категория больных имеет наибольший риск внезапной сердечной смерти (ВСС). В ряде крупных рандомизированных исследований доказана эффективность имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в отношении первичной профилактики ВСС. Снижение абсолютного риска смерти в данной группе больных по разным данным составляло от 23-31% [1-3].

Не решена проблема отбора пациентов, которые получают наибольшую пользу от имплантации ИКД, поскольку только у трети пациентов с ИКД в течение 3 лет после имплантации возникают срабатывания [4]. Остается неясным, как выявить пациентов, соответствующих текущим клиническим показаниям к терапии ИКД, но в действительности не имеющих высокого риска жизнеугрожающих аритмий.

В контексте данной проблемы в настоящее время активно изучается магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с усилением гадолиний-содержащим контрастным веществом и оценкой отсроченного контрастирования миокарда (позднее накопление гадолиния - ПНГ). Способность контрастного вещества на основе гадолиния накапливаться в фиброзной ткани, позволяет визуализировать потенциальный субстрат для жизнеугрожающих аритмий [5, 6]. В современных

клинических рекомендациях использование данного метода рекомендовано в качестве дополнительного фактора для принятия решений в пользу имплантации ИКД у больных гипертрофической (класс рекомендаций 1; уровень доказательности Б) и дилатационной кардиомиопатиях (класс рекомендаций 2А; уровень доказательности Б) [7]. Так же сообщается, что наличие зон ПНГ пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП), было ассоциировано со смертностью и большим числом аритмических событий [8]. Однако, ряд характеристик фиброзной ткани у пациентов ИКМП со сниженной ФВ изучен недостаточно, в частности, объем рубцовой ткани (ПНГ%), локализация, трансмуральность, протяженность рубцовой ткани (количество вовлеченных сегментов ЛЖ).

**Таблица 1.**

**Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=74)**

| Показатель                               | Результат      |
|------------------------------------------|----------------|
| Возраст, (лет)                           | 59,3 $\pm$ 7,0 |
| Мужчины, n (%)                           | 71 (95,9)      |
| Индекс массы тела, (кг/м <sup>2</sup> )  | 29,4 $\pm$ 4,4 |
| ХСН III-IV функционального класса, n (%) | 40 (54,1)      |
| Фибрилляция предсердий, n (%)            | 28 (37,8)      |
| Гипертоническая болезнь, n (%)           | 72 (97,3)      |
| Сахарный диабет, n (%)                   | 11 (14,9)      |

Примечание: здесь и далее ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Цель исследования: изучить влияние МРТ показателей позднего накопления гадолиния (ПНГ) на общую смертность и частоту аритмических событий у больных ишемической кардиомиопатией с ФВ не более 35% и установленным ИКД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн настоящего исследования носил характер «случай-контроль», для его проведения было получено соответствующее одобрение локального этического комитета. Мы проанализировали истории болезней пациентов, которым в период с 2019 по 2022 год был имплантирован ИКД. Всего было проанализировано 382 истории болезни, из них отобрано 74 человека.

Критерии включения:

- имплантация устройства с целью первичной профилактики ВСС;
- пациент с первичной имплантацией 1,2,3-камерного ИКД;
- ИКМП (снижение ФВ ЛЖ не более 35% у пациентов, переносивших ИМ, либо имеющих коронарное поражение без ИМ, подвергавшихся аортокоронарному шунтированию / чрескожному коронарному вмешательству);
- МРТ сердца с гадолинием менее чем за 3 месяца до имплантации;
- возможность получения данных с имплантированного устройства (регулярные очные осмотры или функционирующий удаленный мониторинг).

Критерии исключения:

- пациенты с неишемической кардиомиопатией (НИКМП);
- вторичная профилактика ВСС;
- отсутствие результатов наблюдения и не функционирующий удаленный мониторинг;
- МРТ сердца более чем за 3 месяца до имплантации;
- МРТ сердца без контрастного усиления.

Таблица 2.

*Магнитно-резонансная томографическая характеристика пациентов (n=74)*

| Показатель                        | Результат    |
|-----------------------------------|--------------|
| ПНГ положительный, n (%)          | 63 (85,1%)   |
| Степень ПНГ, %                    | 22,8 ± 11,7  |
| ФВ ЛЖ, %                          | 27,0 ± 6,3   |
| Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup>     | 142,1 ± 33,6 |
| Количество сегментов с ПНГ, n     | 7,8 ± 4,0    |
| Трансмуральный паттерн, n (%)     | 47 (63,5%)   |
| Субэндокардиальный паттерн, n (%) | 27 (36,5%)   |
| ПНГ апикальный сегмент, n (%)     | 52 (70,3%)   |
| ПНГ нижний сегмент, n (%)         | 33 (44,6%)   |
| ПНГ передний сегмент, n (%)       | 47 (63,5%)   |
| ПНГ боковой сегмент, n (%)        | 38 (51,4%)   |
| ПНГ апикальный сегмент, n (%)     | 52 (70,3%)   |

Примечание: здесь и далее ПНГ - позднее накопление гадолиния; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, КДО - конечно-диастолический объем.

Клинико-демографические показатели пациентов представлены в табл. 1, МРТ характеристики в табл. 2. Пациентам проводилась МРТ сердца с контрастированием на МР-томографе Siemens Magnetom Avanto, 1,5 Тл. Систолическую функцию ЛЖ оценивали с использованием киноизображений по короткой оси на задержке дыхания (в фазе выдоха) ретроспективно синхронизированной с ЭКГ. Толщина среза составляла 8 мм. Кино-МРТ выполнялась в стандартных проекциях (2- и 4-камерные по длинной оси и по короткой оси ЛЖ) с оценкой ФВ ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ, конечного систолического объема ЛЖ, массы миокарда ЛЖ, нарушения локальной сократимости по 17-сегментной модели ЛЖ. TR 57 мс. TE 1,21 мс. Поле зрения 376 мм. Вводился одномолярный гадолиний-содержащий контрастный препарат из расчета 0,2 мл/кг и исследование выполнялось через 2 минуты после введения контраста (раннее контрастирование) и между 10 и 20 минутами (отсроченное контрастирование). Накопление контрастного вещества (КВ) оценивалось на последовательности инверсии - восстановления, выполненной по короткой оси, охватывающей весь ЛЖ, толщина среза 8 мм. Диапазон времени инверсии от 380 до 410 мс. Наличие участков накопления контрастного вещества также подтверждалось в 2- и 4-камерных проекциях по длинной оси желудочков. Проводилась оценка локализации и количественная оценка зон отсроченного накопления контрастного вещества. Количественная оценка проводилась с использованием программного обеспечения Medis QMASS MR 7.6. Использовалась серия изображений ЛЖ по короткой оси (последовательность инверсия - восстановление - tfl psir single-shot), масса контрастированных участков определялась методом FWHM (Full Width Half Maximum), в % от массы миокарда всего ЛЖ (рис. 1).

Объем рубцовой ткани оценивался в процентах от общей массы ЛЖ. Протяженность рубцовой ткани оценивалась по количеству пораженных сегментов с ПНГ использовалась 17-сегментная модель, определенная Американской кардиологической ассоциацией. На этой модели миокард ЛЖ был разделен на пять более крупных сегментов: передний (1, 7), боковой (5, 6, 11, 12), нижний (4, 10), перегородочный (2, 3, 8, 9), и апикальный (13-17) для анализа данных (рис. 2) [9]. В зависимости от локализации рубцовой ткани выделяли: переднюю, боковую, перегородочную, апикальную, нижнюю. Паттерн ПНГ был определен как субэндокардиальный в случае поражения менее 75% толщины стенки ЛЖ и трансмуральный в случае 75% более.

Пациентам были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы Protecta VR, Protecta DR, Protecta CRT-D, Evera VR DF-1 «Medtronic»; Lumax 540 VR-T и Iforia HF-T DF-1 «BIOTRONIK SE & Co. KG». При выписке всем пациентам программировалась однозонная терапия: фибрилляция желудочков (ФЖ) 200 уд/мин, счетчик детекций 30/40 либо 24/30, 1 антитахикардийная стимуляция (АТС) во время набора заряда, шоковая терапия 6 зарядов по 40 Дж либо 35 Дж в зависимости от фирмы производителя устройств, в дальнейшем пара-

метры корректировались на усмотрение лечащего врача. Наблюдение за пациентами осуществлялось путем очных осмотров в поликлинике Центра или одной из сателлитных клиник через 3 месяца после имплантации, далее 1 раз в 6-12 месяцев на протяжении всего срока наблюдения [10]. А так же при помощи одной из сетей удаленного мониторинга Home Monitoring (Biotronik, Germany) или CareLink (Medtronic, USA) [11].

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию по основному и сопутствующим заболеваниям, согласно современным клиническим рекомендациям. Первичной конечной точкой было принято возникновение устойчивых желудочковых тахикардий / ФЖ, купированных АТС или нанесением шока (обоснованные срабатывания ИКД). Вторичной конечной точкой принята смерть от любых причин. Сведения о гибели пациента уточнялись при помощи телефонного контакта с родственниками или на основании электронной истории болезни «ПРОМЕД». По достижению первичной и вторичной конечной точек пациенты разделялись на две группы и сравнивались между собой.

#### Статистический анализ

Все клинические данные пациентов были взяты из электронных историй болезни («МедIALOG 7.10 B0119»). Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программного обеспечения SPSS версии 22 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения. Проверка на нормальность распределения 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  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки влияния процента ПНГ на общую летальность и шанс срабатывания ИКД использовался многофакторный анализ в модуле бинарной логистической регрессии. В регрессионном анализе рассматривались параметры, предикторная роль которых в возникновении конечных точек была доказана с помощью однофакторного анализа при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для построения модели применялся одномоментный метод включения переменных в уравнение. Зависимой переменной в одной из моделей являлось срабатывание ИКД, в другой общая летальность. Данные представлены достигнутым уровнем значимости (p) и 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Критический уровень значимости принят за  $< 0,05$ .

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Обоснованные срабатывания ИКД

Период наблюдения за пациентами составил  $27,1 \pm 13,2$  месяцев. За время наблюдения обоснованные срабатывания ИКД (шок/АТС) зарегистрирова-

ны у 26 пациентов (35,1%). Из них у 15 пациентов срабатывания были обусловлены пароксизмами желудочковой тахикардии, у 11 пациентов ФЖ. Необоснованные срабатывания, а также случаи, когда эндограммы эпизодов были недоступны, не включались в список. В группе срабатываний ИКД отмечался больший процент рубцовой ткани ЛЖ (соответственно 30% [27;34] и 21% [10;27],  $p=0,001$ ), а также большая протяженность рубцовой ткани, выраженная количеством пораженных сегментов ЛЖ ( $p=0,003$ ). В группе обоснованных срабатываний ИКД чаще встречалась фибрилляция предсердий (соответственно 53,8% и 29,2%  $\chi^2=4,367$ ,  $p=0,037$ ). Диагностическая значимость процента ПНГ при прогнозировании обоснованного срабатывания ИКД была оценена с помощью метода ROC-кривой. Площадь под кривой составила  $0,809 \pm 0,051$  (доверительный интервал (ДИ) 95% 0,7-0,9), было выбрано оптимальное разделяющее значение 14% (чувствительность 81% и специфичность 75%). Шанс обоснованного срабатывания увеличился на 11% при ПНГ более 14% (отношение шансов (ОШ) 1,111 ДИ 95% 1,023-1,205).

При однофакторном регрессионном анализе выявлено 4 показателя с наибольшим предикторным потенциалом: процент ПНГ, фибрилляция предсердий, количество сегментов с ПНГ, ПНГ > 14% (табл. 3). Для избежание возможной мультиколлинеарности в многофакторном анализе использовался только показатель ПНГ > 14%. Полученные данные были использованы для построения многофакторной логистической регрессионной модели с целью прогнозирования срабатывания ИКД. Построенная модель статистически значима ( $\chi^2=23,331$ ;  $p=0,001$ ). Коэффициент детерминации Найджелкера - 0,378, Хосмера-Лемешова - 0,331. Для определения качества полученной модели построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой  $0,802 \pm 0,44$  (ДИ 95%

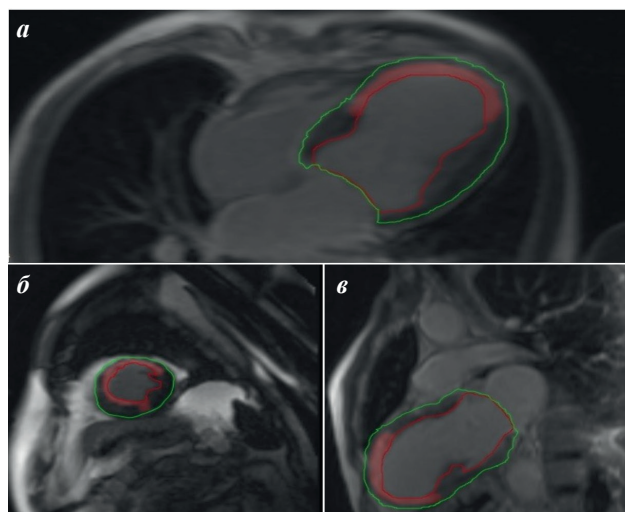
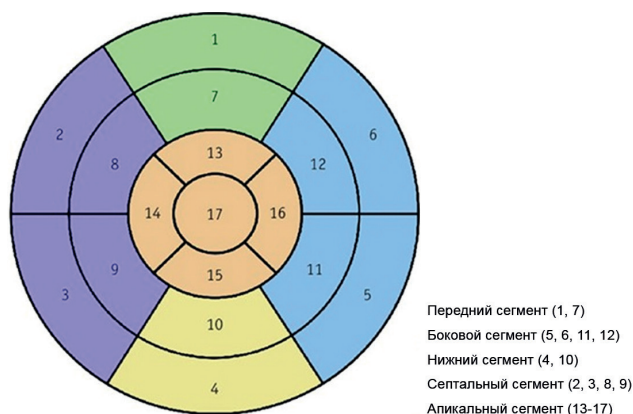


Рис. 1. Пример срезов в проекции по короткой оси (а), двухкамерной (б) и четырехкамерной (в) проекции левого желудочка, программа psir single-shot, отсроченное накопление контрастного вещества рубцовой ткани, с последующей обработкой изображения с использованием программного обеспечения Medis QMASS MR 7.6. Выделена рубцовая ткань.

0,715-0,890) чувствительность 97,6%, специфичность 78,3%. Методом Каплана-Мейера была оценена закономерность срабатывания ИКД в группах ПНГ>14% и ПНГ <14% (рис. 3).

#### Общая смертность

За время наблюдения скончался 21 пациент (28,4%), структура смертности представлена на рис. 4. В группе погибших пациентов чаще встречалась более тяжелый функциональный класс ХСН. Так же погибшие пациенты имели больший процент фиброза миокарда ЛЖ в сравнении с выжившими (31%



**Рис. 2. Сегментация левого желудочка: 17-ти сегментная модель левого желудочка, определенная Американской кардиологической ассоциацией, разделена на пять больших сегментов.**

[22;36] и 19% [10;28]  $p=0,001$ ), большее число сегментов миокарда ЛЖ с фиброзной тканью (9 [5;11] и 7 [3;9]  $p=0,029$ ). Диагностическая значимость процента ПНГ при прогнозировании обоснованного срабатывания ИКД была оценена с помощью метода ROC-кривой. Площадь под кривой составила  $0,769 \pm 0,051$  (ДИ 95% 0,67-0,89), было выбрано оптимальное разделяющее значение 26% (чувствительность 81% и специфичность 75%). Шанс обоснованного срабатывания ИКД увеличивался в 4 раза при ПНГ более 26% (ОШ 4,474 ДИ 95% 1,401-13,205). При однофакторном регрессионном анализе выявлено 4 показателя с наибольшим предикторным потенциалом: процент ПНГ, ХСН 3-4 ф.кл., количество сегментов с ПНГ, ПНГ>26% (табл. 3). При многофакторном анализе использовался только показатель ПНГ>14%. Полученные данные были использованы для построения многофакторной логистической регрессионной модели с целью прогнозирования общей смертности. Анализ предикторов представлен в табл. 4. Построенная модель статистически значима ( $\chi^2=23,438$ ;  $p=0,001$ ). Коэффициент детерминации Найджелкерка - 0,39, Хосмера-Лемешова - 0,15. Для определения качества полученной модели построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой  $0,822 \pm 0,53$  (ДИ95% 0,717-0,929) чувствительность 95%, специфичность 77,4%. Методом Каплана-Мейера была оценена выживаемость в группах ПНГ>26% и ПНГ <26% (рис. 5).

**Таблица 3.**

#### Предикторы неблагоприятных исходов, однофакторный регрессионный анализ

| Показатель                        | Электротерапия ИКД |       |             | Общая летальность |       |              |
|-----------------------------------|--------------------|-------|-------------|-------------------|-------|--------------|
|                                   | Р                  | ОШ    | ДИ 95%      | Р                 | ОШ    | ДИ 95%       |
| Возраст                           | 0,911              | 1,004 | 0,937-1,075 | 0,519             | 1,026 | 0,951-1,101  |
| Пол                               | 0,196              | 0,999 | 0,887-1,112 | 0,247             | 0,322 | 0,611-1,112  |
| Индекс массы тела                 | 0,152              | 1,086 | 0,970-1,216 | 0,982             | 0,999 | 0,890-1,122  |
| Сахарный диабет                   | 0,560              | 0,657 | 0,157-2,705 | 0,423             | 0,515 | 0,101-2,61   |
| Гипертоническая болезнь           | 0,661              | 0,532 | 0,030-8,870 | 0,498             | 0,385 | 0,25-6,445   |
| ХСН III-IV функционального класса | 0,649              | 1,255 | 0,479-3,284 | 0,016             | 3,867 | 1,236-12,097 |
| ФВ ЛЖ                             | 0,242              | 1,047 | 0,970-1,130 | 0,451             | 1,032 | 0,962-1,17   |
| Индекс КДО                        | 0,397              | 1,006 | 0,992-1021  | 0,944             | 1,001 | 0,986-1,016  |
| ПНГ >14% (>26%)*                  | 0,009              | 1,963 | 1,575-14,17 | 0,024             | 1,421 | 1,252-11,4   |
| Количество сегментов с ПНГ        | 0,002              | 1,272 | 1,074-1,507 | 0,029             | 1,183 | 1,010-1,385  |
| ПНГ количественно (%)             | 0,001              | 1,130 | 1,049-1,217 | 0,001             | 1,162 | 1,062-1,217  |
| ПНГ на передней стенке            | 0,459              | 1,174 | 0,535-4,064 | 0,727             | 1,212 | 0,418-3,512  |
| ПНГ на перегородке                | 0,159              | 2,303 | 0,736-7,206 | 0,490             | 1,223 | 0,341-1,534  |
| ПНГ на боковой стенке             | 0,865              | 0,920 | 0,354-2,390 | 0,364             | 1,475 | 0,665-2,314  |
| ПНГ на верхушке                   | 0,150              | 2,322 | 0,144-12,22 | 0,490             | 0,621 | 0,244-1,721  |
| ПНГ на нижней стенке              | 0,245              | 1,781 | 0,679-4,669 | 0,403             | 1,550 | 0,561-4,288  |
| Трансмуральный паттерн            | 0,214              | 1,939 | 0,686-5,482 | 0,051             | 3,275 | 0,965-11,005 |
| Субэндокардиальный паттерн        | 0,467              | 1,495 | 0,512-4,312 | 0,418             | 0,596 | 0,172-2,065  |
| Фибрилляция предсердий            | 0,037              | 2,833 | 1,052-7,632 | 0,621             | 0,762 | 0,264-2,202  |

Примечания: ДИ - доверительный интервал; ОШ - отношение шансов; \* - для электротерапии ИКД и общей летальности, соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данное ретроспективное исследование направлено на изучение МРТ характеристик рубца у пациентов с ИКМП и имплантированным ИКД, чтобы узнать может ли эта методика улучшить стратификацию риска жизнеугрожающих аритмий. Среди технически доступных нам МРТ показателей рубца на основании данных литературы были выбраны основные: процент ПНГ, локализация рубца, паттерн накопления контрастного вещества, протяженность, выраженная в количестве пораженных сегментов ЛЖ. Известно, что показатели процента фиброза могут варьировать в зависимости от используемого метода. Помимо визуальной оценки для анализа, существует несколько автоматических пороговых методов количественной оценки [12]. Эти методы основаны на различиях в интенсивности сигнала между фиброзным и нормальным миокардом. В одном из методов степень гиперусиления определяется с использованием различных пороговых значений SI, таких как 2, 4 или 6 стандартных отклонений (SD) выше удаленного нормального миокарда. Другой метод количественного определения, известный как полная ширина на половине максимума (FWHM), предполагает пороговое значение, равное половине максимального сигнала внутри рубца. В настоящее время не существует золотого стандарта количественной оценки ПНГ в миокарде. Предпочтение метода количественной оценки различается в зависимости от заболевания миокарда: FWHM часто

используется для ИКМ, а метод порогового значения SD часто используется для НИКМП [13-16]. В работе для количественной оценки ПНГ мы использовали метод FWHM. По данным литературы данная методика является наиболее воспроизводимой при любой этиологии поражения миокарда и позволяет использовать меньший объем необходимой выборки, по сравнению с другими [17].

В систематическом обзоре включавшем 19 исследований среди которых в 5 работах были пациенты с ИКМ, в 8 - пациенты с НИКМП и в 6 - со смешанной группой ИКМ/НИКМП, авторы пришли к выводу о прямой зависимости «степень-эффект», между количеством ПНГ и аритмическими событиями вне зависимости от этиологии КМП. Отношение шансов для ИКМП 5,05 (2,73-9,36), для общей популяции 5,62 (4,20-7,51) [18]. При проведении настоящей работы мы получили сопоставимые результаты, а именно наличие ПНГ, как и процент ПНГ коррелировали со срабатыванием ИКД. Нами получено срезовое значение процента ПНГ - 14%, что подтверждено как данными многофакторной логистической регрессии, так и методом Каплана-Мейера. В целом результаты настоящей работы дополняют данные мировой литературы, однако в ряде схожих работ авторами получены отличные значения процента ПНГ. Так, например, для больных с неишемической кардиомиопатией пороговое значение

Таблица 4.

*Предикторы неблагоприятных исходов, многофакторный регрессионный анализ*

| Показатель                  | P     | ОШ    | ДИ 95%       |
|-----------------------------|-------|-------|--------------|
| Срабатывания дефибриллятора |       |       |              |
| ПНГ >14%                    | 0,012 | 1,111 | 1,023-1349   |
| Кол-во сегментов с ПНГ      | 0,363 | 1,118 | 0,879-1,422  |
| Фибрилляция предсердий      | 0,031 | 3,563 | 1,125-11,289 |
| Общая смертность            |       |       |              |
| ХСН III-IV ф.к.             | 0,049 | 3,485 | 1,067-12,559 |
| ПНГ >26%                    | 0,008 | 1,198 | 1,045-1,566  |
| Кол-во сегментов с ПНГ      | 0,970 | 0,995 | 0,762-1,299  |

Примечание: ф.к. - функциональный класс

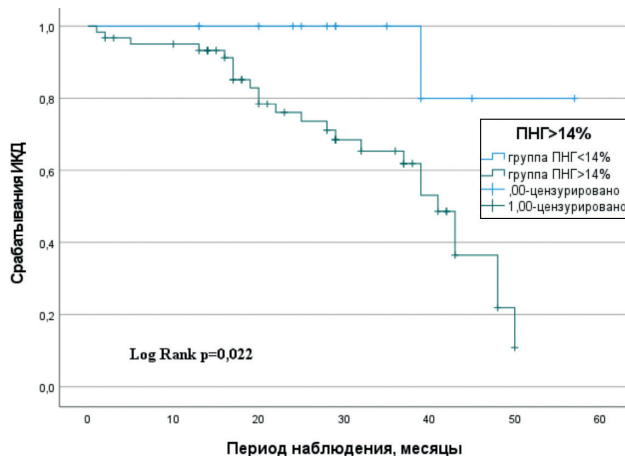


Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь срабатывания ИКД и уровня ПНГ.

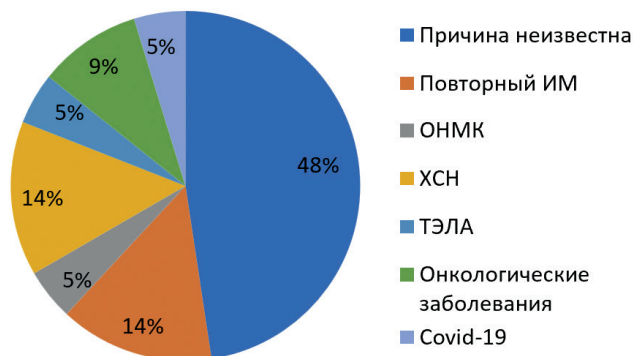


Рис. 4. Структура смертности пациентов.

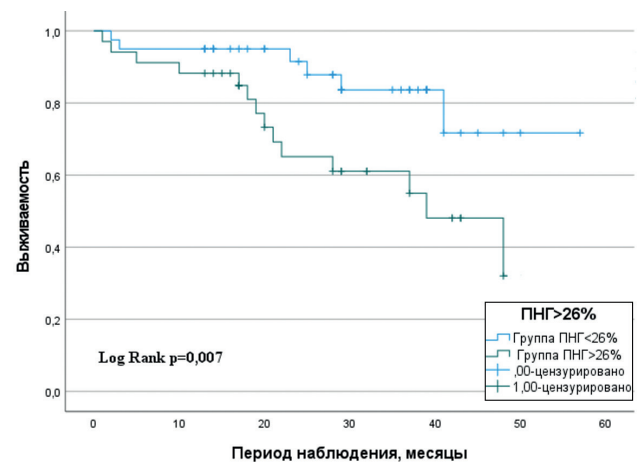


Рис. 5. Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь общей смертности и уровня ПНГ.

ПНГ, имеющие прогностическую ценность, согласно литературным данным, составляют от 1,5% [19], 8% [20] до 13% [21].

Следует более подробно остановиться на двух исследованиях со схожим дизайном из приведенного выше мета-анализа, в которых представлены значения процента ПНГ у пациентов ишемической этиологии КМП. В одном из исследований авторы заявляли о критическом значении 5% для ПНГ ЛЖ в группе ИКМП в отношении срабатывания ИКД с показателями ОШ: 6,3 (95% ДИ: от 1,4 до 28,0) [22]. В работе F.Demirel и соавт. пациенты имеющие ПНГ >11%, чаще были подвергнуты срабатываниям ИКД [23]. Данные различия, как и указывалось выше, вероятно обусловлены разницей в методах количественной оценки ПНГ, в первой работе проводилась визуальная оценка рубца, во второй метод порогового значения интенсивности сигнала.

В настоящее время имеется ограниченное количество литературы о влиянии паттерна ПНГ на риск аритмии у пациентов с ИКМП. Сообщается, что у пациентов с НИКМП субэпикардальные паттерны связаны с ВСС, а интрамуральный паттерн с общей смертностью [24]. В исследовании V.P.Halliday и соавт., интрамуральная локализация ПНГ была связана с 9-кратным увеличением риска ВСС у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ФВ ЛЖ >40% [19]. В отличие от приведенных выше работ, настоящая группа была представлена только пациентами ИКМП, в связи с этим наблюдалось 2 классических паттерна накопления контрастного вещества - трансмуральный и субэндокардиальный в соотношении 63,5% на 36,5%. Ни один паттернов не продемонстрировал влияния на смертность и терапию ИКД. Вероятно, сама по себе трансмуральность повреждения стенки ЛЖ не увеличивает риск жизнеугрожающих аритмий в сравнении с субэндокардиальным повреждением, а имеет значение факт наличия рубцовой ткани, как субстрата для re-entry. Полученные данные подтверждают результат исследований A.Barison и соавт., которые так же не обнаружили значимой связи между паттерном ПНГ и риском шока от ИКД или комбинацией шока от ИКД и сердечной смерти [21].

Локализация ПНГ в настоящей группе наблюдения не была связана ни с соответствующей терапией ИКД, ни со смертностью. Однако ряд авторов заявляют, что локализация фиброзной ткани ЛЖ может иметь большое значения для прогнозирования ритмических событий, как в группе ИКМП, так и НИКМП. В исследовании A.Barison и соавт. ПНГ перегородочной области являлся однофакторным предиктором ЖА, ПНГ боковой стенки - однофакторным предиктором летальности, а ПНГ нижней стенки - однофак-

торным предиктором обоих неблагоприятных исходов больных с НИКМП [21]. В другом исследовании у больных ИКМП наличие ПНГ в межжелудочковой перегородке было самым сильным предиктором ЖА и больших кардиальных событий (МАСЕ), авторы объясняют это вовлечением в процесс проводящей системы. Локализация ПНГ на передней стенке была самым значимым предиктором желудочковых аритмий [16]. Различия могут быть объяснены тем, что в первом исследовании изучались пациенты НИКМП, имеющие принципиально другие механизмы образования рубцовой ткани, а во втором исследовании имелись различия в отношении конечных точек, так в настоящем исследовании оценивались обоснованные срабатывания и общая летальность, а в исследовании коллег фиксировались как устойчивые, так и неустойчивые желудочковые тахикардии и перечень крупных кардиальных событий.

По результатам данного исследования мы можем сделать вывод, что пациенты с ФВ менее 35% и ПНГ более 14% потенциально могут иметь более высокий шанс возникновения жизнеугрожающих аритмий. Дальнейшее изучение может позволить индивидуализировать подходы к вопросам первичной профилактики ВСС, что особенно важно в условиях ограниченного количества данных устройств. Так же мы видим, что пациенты с объемом фиброза ЛЖ превышающим 26% в отдаленном периоде несмотря на имплантацию ИКД имеют худший прогноз.

#### Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести ретроспективный характер, небольшой размер выборки. Методика определения ПНГ позволяет верифицировать только локальный фиброз, в то время как диффузно фиброзированный миокард верифицировать проблематично, чем может быть объяснено отсутствие фиброза у 15% наших пациентов. Этого можно избежать путем использования более современных программ сканирования и постпроцессионной обработки, таких как T1-T2 картирование, определение объема внеклеточного пространства (ECV). Так же в настоящем исследовании не оценивались перинфарктные (или «серые») зоны, не оценивались значения энтропии рубцовой ткани.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании обоснованные срабатывания ИКД (шок/АТС) зарегистрированы у 35,1%, общая летальность составила 28,4%. Связь между срабатыванием ИКД и степенью ПНГ возникала при ПНГ >14%. Связь между общей смертностью и степенью ПНГ возникала при ПНГ >26%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Schrage B, Uijl A, Benson L, et al. Association Between Use of Primary-Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Mortality in Patients With Heart Failure: A Prospective Propensity Score-Matched Analysis From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation*. 2019;140(19): 1530-1539. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043012>.
2. Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *European Heart Journal*. 2020;41(36): 3437-3447. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa226>.
3. 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>.
4. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110(25): 3760-3765. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7>.
  5. Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., и соавт. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;(1):172-179. [Ilov N.N., Palnikova O.V., Stompel D.R., et al. Risk stratification of sudden cardiac death in patients with heart failure: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;(1):172-179 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
  6. Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4776. [Golukhova E.Z., Aleksandrova S.A., Berdibekov B.Sh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4776. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4776>
  7. 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>.
  8. Шлевков Н.Б., Жамбеев А.А., Гаспарян А.Ж., и соавт. «Особенности фиброзного поражения миокарда, ассоциированные с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями у больных постинфарктным кардиосклерозом и неишемической кардиомиопатией». *Терапевтический архив*. 2018;90(9): 42-47. [Shlevkov N.B., Zhambayev A.A., Gasparian A.Zh., et al. «Characteristic of fibrotic myocardial lesions associated with life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathies». *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(9): 42-47. (In Russ.)].
  9. 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):539-542. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
  10. Попылькова О.В., Дурманов С.С., Базылев В.В. Опыт работы сети «спутниковых клиник» в системе удаленного мониторинга за пациентами с имплантированными кардиовертерами дефибрилляторами. *Анналы аритмологии*. 2016;13(3): 183-188. [Popyl'kova O.V., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Experience of the satellite clinics network in the system of remote monitoring of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Journal "Annaly aritmologii"*. 2016;13(3): 183-188 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2016.3.7>
  11. Трунова О.С., Дурманов С.С., Базылев В.В. Влияние удаленного мониторинга работы имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора на качество жизни пациентов. *Вестник аритмологии*. 2019;26(1):17-23. [Trunova O.S., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Influence of remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator on the quality of life of patients. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(1): 17-23 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25760/VA-2019-95-17-23>
  12. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>.
  13. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Comparison of myocardial fibrosis quantification methods by cardiovascular magnetic resonance imaging for risk stratification of patients with suspected myocarditis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2019;21(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0520-0>.
  14. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(12): 2383-2389. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.020>.
  15. van der Velde N, Hassing HC, Bakker BJ, et al. Improvement of late gadolinium enhancement image quality using a deep learning-based reconstruction algorithm and its influence on myocardial scar quantification. *European Radiology*. 2021;31(6): 3846-3855. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07461-w>.
  16. Tat E, Ball C, Camren GP, et al. Impact of late gadolinium enhancement extent, location, and pattern on ventricular tachycardia and major adverse cardiac events in patients with ischemic vs. non-ischemic cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9: 1026215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1026215>.
  17. Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011;4(2): 150-156. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.11.015>.
  18. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2016;9(9): 1046-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>
  19. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2019;12(8 Pt 2): 1645-1655. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.015>.
  20. Shin DG, Lee HJ, Park J, et al. Pattern of late gadolinium enhancement predicts arrhythmic events in patients

with non-ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2016;222: 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.122>.

21. Barison A, Aimo A, Mirizzi G, et al. The extent and location of late gadolinium enhancement predict defibrillator shock and cardiac mortality in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2020;307: 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.028>.

22. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(5): 408-420.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.070>.

23. Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(2): 392-399. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.132>.

24. Acosta J, Fernández-Armenta J, Borràs R, et al. Scar Characterization to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: The GAUDI-CRT Study. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2018;11(4): 561-572. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.021>.

ЛАЗЕРНАЯ КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ЗОН ПРЕДСЕРДНЫХ ГАНГЛИОНАРНЫХ СПЛЕТЕНИЙ:  
ВЛИЯНИЕ НА ИНДУЦИРУЕМОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОЦЕНКА РИСКА  
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПИЩЕВОДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Д.Вахрушев, Э.И.Кондори Леандро, Л.Е.Коробченко, Л.Б.Митрофанова, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.

**Цель.** Изучить потенциальную применимость транскатетерной лазерной абляции для деструкции зон преимущественного расположения предсердных ганглионарных сплетений (ГС), а также оценить безопасность данной методики в отношении риска повреждения пищевода.

**Материал и методы исследования.** Работа состояла из двух этапов: (1) в эксперименте *ex vivo* проводилась оценка риска повреждения пищевода при лазерной абляции эндокардиальной поверхности дорсальной (задней) стенки левого предсердия (ЛП); было использовано 3 органокомплекса свиней, включающие сердце, легкие и пищевод; (2) эксперименты *in vivo* проводились для оценки влияния лазерной катетерной абляции зон предсердных ГС на индуцируемость фибрилляции предсердий (ФП) - включены 13 свиней ландрас (средний вес  $38,8 \pm 1,2$  кг).

*Ex vivo*: выполнялись воздействия мощностью 15 Ватт различной длительности с термосканированием стенки ЛП, внутренней и наружной частей пищевода с помощью тепловизионной камеры; затем выполнялось макроскопическое исследование органокомплекса.

*In vivo*: до и после катетерной лазерной абляции (15 Вт) зон ГС правого предсердия и межпредсердной перегородки оценивался эффективный рефрактерный период и индуцируемость ФП путем высокочастотной стимуляции предсердий (33 Гц, 2 мин). После эвтаназии и извлечения сердца и легких единым блоком проводилось микроскопическое исследование очагов лазерных повреждений.

**Результаты.** *Ex vivo* эксперимент: в двух случаях было выявлено повреждение эндокарда ЛП при времени воздействия 30 с. Повреждение пищевода наблюдалось при воздействии >30 с. с приростом температуры >11 °С. В эксперименте *in vivo* нанесено 78 лазерных воздействий (в среднем,  $6 \pm 1$  на одно животное) на дорсальной стенке правого предсердия и в межпредсердной перегородке. Эффективный рефрактерный период предсердий не изменился ( $183 \pm 20$  мс до абляции и  $186 \pm 18$  мс после абляции,  $P=0,99$ ).

До абляции ФП была индуцирована у 12 из 13 животных (92%). После абляции ФП индуцирована у 7 животных (54%) ( $P=0,03$ ). Была выявлена тенденция к снижению длительности ФП после проведения лазерной абляции зон ГС (до абляции медиана длительности аритмии 18 [5; 141] с, после абляции - 2 [0; 14] с,  $P=0,06$ ). Трансмуральное повреждение миокарда наблюдалось у 46% животных. Повреждений внесердечных структур не выявлялось.

**Выводы.** Лазерная абляция на дорсальной (задней) стенке ЛП мощностью 15 Вт менее 30 с. не приводит к существенному нагреву и повреждению стенки пищевода *ex vivo*. Транскатетерная лазерная абляция зон ГС предсердий осуществима и снижает индуцируемость ФП, при этом не наблюдается изменений эффективного рефрактерного периода предсердий после абляции из правого предсердия.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; радиочастотная абляция; лазерная абляция; экспериментальное исследование.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 27.10.2023 **Исправленная версия получена:** 18.11.2023 **Принята к публикации:** 29.11.2023

**Ответственный за переписку:** Александр Дмитриевич Вахрушев, E-mail: [advakhrushev@gmail.com](mailto:advakhrushev@gmail.com)

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

А.Д.Вахрушев - ORCID ID 0000-0003-0116-7753, Э.И.Кондори Леандро - ORCID ID 000-0003-3246-5948, Л.Е.Коробченко - ORCID ID 0000-0001-7185-0983, Л.Б.Митрофанова - ORCID ID 0000-0003-0735-7822, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

**Для цитирования:** Вахрушев АД, Кондори Леандро ЭИ, Коробченко ЛЕ, Митрофанова ЛБ, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Лазерная катетерная кардионейроабляция: новый метод воздействия для лечения брадиаритмий и фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 44-53. <https://doi.org/10.35336/VA-1209>.

LASER CATHETER ABLATION OF ATRIAL ZONES WITH GANGLIONATED PLEXI:  
IMPACT ON ATRIAL FIBRILLATION INDUCIBILITY AND THE RISK OF ESOPHAGEAL DAMAGE  
IN EXPERIMENTAL SETTINGS

A.D.Vakhrushev, E.I.Condori Leandro, L.E.Korobchenko, L.B.Mitrofanova, D.S.Lebedev, E.N.Mikhailov  
FSBI «Almazov NMRC» of MH RF, Russia, Saint Petersburg, 2 Akkuratova str.

**Aim.** To study the potential applicability of transcatheter laser ablation for the destruction of atrial ganglionated plexi (GP) zones and the safety of this technique in relation to inadvertent esophageal damage.

**Methods.** This was a two-stage investigation: (1) *ex vivo* experiments: the risk of esophageal damage during ablation on the dorsal (posterior) left atrial (LA) wall was assessed; three swine organ complexes were used, which included the heart, lungs and esophagus; (2) *in vivo* experiments assessing the effects of laser catheter ablation of GP zones on the inducibility of atrial fibrillation (AF) and changes in atrial effective refractory period - included 13 landrace pigs (average weight  $38.8 \pm 1.2$  kg).

*Ex vivo*: laser catheter ablations were performed from the endocardial surface of the LA towards the esophagus with a power of 15 watts of varying duration; ablation was performed under thermal scanning of the LA and esophagus; then a macroscopic examination of the myocardial and esophageal walls was performed.

*In vivo*: before and after catheter laser ablation (15 W) of the GP zones in the right atrium and atrial septum, atrial ERP was assessed with programmed stimulation, and AF induction with high-frequency (33 Hz, 2 min) stimulation was evaluated. At the end of the experiment, the animals were euthanized, and the heart and lungs were collected in a single unit.

**Results.** *Ex vivo* experiments: in two cases, damage to the endocardium of the LA was detected at an exposure time of 30 s. Damage to the esophagus was observed with a longer exposure time ( $> 30$  seconds) with a  $11.3$ - $15.4^{\circ}\text{C}$  increase in temperature. In the *in vivo* experiments, 78 laser applications ( $6 \pm 1$  in one swine) were delivered to the posterior wall of the right atrium and atrial septum.

Atrial effective refractory period was not altered after ablation ( $183 \pm 20$  ms vs  $186 \pm 18$  ms,  $P=0.99$ ). At the baseline, AF was induced in 12 out of 13 animals (92%). After ablation, AF was induced in 7 animals (54%) ( $P=0.03$ ). There was a trend toward a decrease in the duration of AF after laser ablation of GP zones ( $18$  [5; 141] vs.  $2$  [0; 14] s after ablation,  $P=0.06$ ). Transmural damage was observed in 46% of the hearts. No damage to extra-cardiac structures was detected.

**Conclusion.** *Ex vivo*, laser ablation on the dorsal (posterior) wall of the LA with a power of 15 W and duration  $< 30$  s does not lead to visible damage to the esophagus. Laser ablation of atrial GP zones is feasible and reduces the inducibility of AF. No change in atrial effective refractory period is detected following GP zones ablation, when performed from the right atrium.

**Key words:** atrial fibrillation; radiofrequency ablation; laser ablation; experimental study

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 27.10.2023 **Revision received:** 18.11.2023 **Accepted:** 29.11.2023

**Corresponding author:** Alexandr D. Vakhrushev, E-mail: advakhrushev@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.

A.D.Vakhrushev - ORCID ID 0000-0003-0116-7753, E.I.Condori Leandro - ORCID ID 000-0003-3246-5948, L.E.Korobchenko - ORCID ID 0000-0001-7185-0983, L.B.Mitrofanova - ORCID ID 0000-0003-0735-7822, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N.Mikhailov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

**For citation:** Vakhrushev AD, Condori Leandro E.I., Korobchenko L.E., Mitrofanova L.B., Lebedev D.S., Mikhailov E.N. Laser catheter ablation of atrial zones with ganglionated plexi: impact on atrial fibrillation inducibility and the risk of esophageal damage in experimental settings. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 44-53. <https://doi.org/10.35336/VA-1209>.

Дисбаланс автономной нервной системы вносит значительный вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. При артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности патофизиологические механизмы связаны с чрезмерной активацией симпатической нервной системы и снижением парасимпатической активности [1]. В развитии и поддержании таких нарушений сердечного ритма, как фибрилляция предсердий, дисфункция синусового узла, дисфункция атриовентрику-

лярного (AB) соединения, значительную роль играет изменение тонуса парасимпатической нервной активности [2].

Ганглионарные сплетения (ГС), преимущественно расположенные на эпикардальной поверхности предсердий, в жировых подушках левого и правого предсердий, вовлечены в патофизиологию фибрилляции предсердий (ФП), и их деструкция была предложена в качестве потенциального метода профилактики рецидива аритмии [3]. В 2011 году L.Calo и соавт. в

клиническом исследовании у пациентов с «вагусной» пароксизмальной ФП провели абляцию ганглионарных сплетений правого предсердия без изоляции легочных вен и продемонстрировали эффективность у 70% пациентов [4].

Повышенный парасимпатический тонус, оказывающий угнетающее действие на автоматизм синусового узла и АВ проводимость может быть компенсирован на органном уровне путем деструкции ганглионарных сплетений и нервных окончаний [5]. Попытки целенаправленной коррекции парасимпатических влияний с помощью катетерных радиочастотных воздействий известны под названием кардионейроабляции [6]. В настоящее время кардионейроабляция не имеет формальных показаний к применению, однако интенсивно изучается ее роль в профилактике рецидивов ФП, коррекции дисфункции синусового узла, АВ блокад и даже в лечении вазовагальных обмороков [5, 7].

Текущий подход к транскатетерной кардионейроабляции включает воздействие на нервные окончания и предсердные ганглии как в правом предсердии (в местах скоплений - задне-септальная область правого предсердия, жировая подушка в области между предсердиями), так и в левом предсердии (ЛП) (возле устьев легочных вен и в межпредсердной борозде) [3].

Помимо часто используемой радиочастотной абляции, изучается применение иных способов деструкции миокарда и нервных элементов (ультразвуковая, химическая, электропорация). Также перспективным методом термической абляции является лазерное воздействие. Главными преимуществами лазерной энергии являются: возможность фокусирования энергии, формирование наибольшей температуры воздействия глубже поверхности аппликации, что позволяет вызвать деструкцию более глубоких целевых структур с минимальным коллатеральным повреждением эндокарда или интимы сосудов [8, 9].

Целью данной экспериментальной работы явилось изучение возможности применения лазерного катетерного воздействия для кардионейроабляции, а также оценка безопасности лазерной абляции на дорсальной (задней) стенке ЛП с точки зрения риска повреждения пищевода.

Термическое повреждение пищевода является наиболее грозным осложнением абляций в ЛП за счет риска формирования предсердно-пищеводного свища, летальность составляет 85% [10]. В связи с этим, одной из задач исследования было определение потенциального риска повреждения стенки пищевода при лазерных аппликациях в предсердиях вблизи его хода. У свиней пищевод расположен в непосредственной близости дорсальной стенки ЛП, как и у людей. Однако абляции *in vivo*

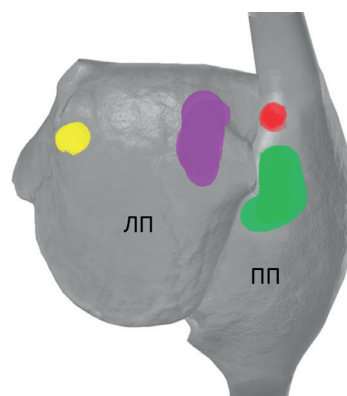
в ЛП существенно затруднены в виду анатомических особенностей. Проведение исследования *ex vivo* позволяет стандартизировать оценку термического повреждения, а также нанести аппликации в предсердии непосредственно напротив вентральной стенки пищевода.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Условия проведения эксперимента лазерной абляции миокарда *ex vivo*

Эксперимент *ex vivo* включал имитацию транскатетерной абляции в ЛП на дорсальной стенке ЛП (эквивалент задней стенки ЛП у человека) с оценкой риска потенциального повреждения пищевода.

Для изучения температурных эффектов лазерных аппликаций на миокард ЛП со стороны эндокардиальной поверхности и потенциального сопутствующего повреждения пищевода во время лазерной абляции на дорсальной стенке ЛП было использовано три органокомплекса свиней (сердце, легкие и пищевод), полученные в одном из сельскохозяйственных



**Рис. 1.** Схематическое изображение расположения ганглионарных сплетений (ГС) сердца у свиней [11], где ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; желтый цвет - левопредсердное ГС; фиолетовый цвет - заднее ГС; красный цвет - вентральное ГС правого предсердия; зеленый цвет - ГС правого предсердия.



**Рис. 2.** Пример высокочастотной стимуляции (В 1-2) и индукции фибрилляции предсердий, где зеленым цветом изображены стандартные отведения поверхностной ЭКГ, белым цветом - эндограммы с десятиполюсного диагностического электрода, установленного в проксимальную часть коронарного синуса.

предприятий. Органоконструкции были помещены в контейнер для экспериментальной процедуры. Для проведения эксперимента был использован источник лазерной энергии (длина волны 1064 нм; Medilas D, Dornier Medtech, Весслинг, Германия) и прототип управляемого лазерного орошаемого катетера (СМТС, Москва, Россия) диаметром 8,5 Fr. На стенде фиксировались нижняя и верхняя полые вены, и через переднюю стенку ЛП выполнялся вертикальный разрез для прямой визуализации дорсальной стенки; пищевод размещался за дорсальной стенкой ЛП в его типичном анатомическом положении. Выполнялся продольный разрез от верхней трети до нижней трети пищевода по его дорсальной стенке для наблюдения и измерения температуры на поверхности слизистой оболочки вентральной стенки пищевода. Для измерения температуры тепловизионная камера Flir E6 (Flir, Швеция) была установлена на расстоянии 30 см. Протокол абляции включал воздействие мощностью 15 Вт, орошение со скоростью 40 мл/мин, аппликации длительностью 15, 30, 45, 60 и 75 секунд. Параметры абляции были подобраны на основании предыдущих исследований в эксперименте [12, 13]. В начале и конце каждой аппликации проводилось тепловое сканирование ЛП, внутренней и наружной частей пищевода с помощью тепловизионной камеры, а также макроскопическая оценка повреждения предсердного миокарда, трансмуральности повреждения, оценка повреждения пищевода.

#### **Условия проведения эксперимента лазерной абляции миокарда у свиней (*in vivo*)**

В предыдущих экспериментальных условиях показано, что трансептальная пункция и манипуляции в ЛП у свиней существенно ограничены и ассоциированы с высоким риском осложнений ввиду малого расстояния между межпредсердной перегородкой и задней (дорсальной) стенкой ЛП [14]. В нашей работе при катетерной абляции зон ганглионарных сплетений (эксперимент *in vivo*) мы ограничивались воздействиями в правом предсердии в анатомических зонах концентрации ГС. Схематическое изображение расположения зон наибольшей концентрации ГС предсердий у свиней представлено на рис. 1 [11].

Экспериментальные операции проводились на 13 свиньях линии Ландрас (средний вес животных составил  $38,8 \pm 1,2$  кг). Экспериментальное исследование было одобрено Комитетом по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России. Процедуры были острыми, то есть животные выводились из эксперимента в конце операции. Все процедуры выполнялись в экспериментальной операционной, оборудованной передвижной флюороскопической установкой (BV Endura, Philips, Нидерланды), а также системой нефлюороскопической навигации «Биоток Unity» (Биоток, Томск, Россия). Седация осуществлялась с помощью внутримышечного введения 1,5 мл раствора Золетила 100 (Virbac, Франция), после чего выполнялся периферический венозный доступ к подкожной ушной вене. Затем выполнялась интубация трахеи и проводилась ин-

вазивная вентиляция легких (аппарат WATO EX-35, Mindray, Китай) со следующими параметрами:  $\text{FiO}_2$  - 0,3, дыхательный объем - 10 мл/кг, положительное давление конца выдоха - 6 см. вод. ст. Поддержание анестезии осуществлялось с использованием 1% изофлюрана (Baxter, Пуэрто Рико). Выполнялась пункция и канюляция правой бедренной артерии и правой бедренной вены. В область бедренной вены устанавливался многоцелевой управляемый интродьюсер Flexcath диаметром 12 F (Medtronic, Ирландия) и гемостатический интродьюсер диаметром 7 F (Avanti, Cordis, США). В правую бедренную артерию устанавливался гемостатический интродьюсер диаметром 7 F (Avanti, Cordis, США). После выполнения сосудистых доступов внутривенно вводился раствор гепарина (B. Braun, Германия) в дозе 300 Ед/кг. Проводился контроль уровня активированного времени свертывания крови каждые 30 минут, целевой уровень составлял  $\geq 250$  секунд.

Для проведения эндокардиального электрофизиологического исследования использовалась система «Биоток» (Томск, Россия) с встроенным программируемым электрокардиостимулятором. В область правой бедренной вены через короткий гемостатический интродьюсер диаметром 7 F вводился 10-полюсный неуправляемый электрофизиологический катетер Webster (Biosense Webster, США), который под флюороскопическим контролем позиционировался в область коронарного синуса. Эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий измеряли по принятой в клинической практике методике, а именно: с помощью десятиполюсного диагностического электрода, установленного в коронарный синус, на миокард предсердий наносится серия из восьми электрических импульсов с одинаковой амплитудой и частотой. Затем девятый импульс наносится с постепенным уменьшением временного интервала до тех пор, пока не будет зарегистрировано отсутствие ответа миокарда предсердий на импульс. Цикл дополнительного, девятого импульса, при котором миокард предсердий не ответил на электрический импульс, считается ЭРП предсердий. Затем, в течение 2-х минут, с использованием высокочастотной электрической стимуляции предсердий (33 Гц) проводилась стимуляция предсердий с целью индукции ФП (рис. 2). При выключении стимуляции фиксировался факт индукции ФП и измерялось время, в течение которого продолжалась ФП. В случае, если ФП не купировалась самостоятельно в течение 5 минут, проводилось восстановление синусового ритма с применением наружной бифазной электрической кардиоверсии (200 Дж).

#### **Транссосудистая лазерная абляция зон предсердных ганглионарных сплетений правого предсердия**

После восстановления синусового ритма в полость правого предсердия через управляемый интродьюсер, установленный в правой бедренной вене, вводился прототип фиброоптического катетера для лазерной абляции (СМТС, Россия), который был подключен к генератору лазерной энергии (Medilas D, Гер-

Таблица 1.

Измерение температуры во время лазерной абляции и оценка поражения пищевода

|                                              | Органокомплекс 1 |      |      |      |      |      |  | Органокомплекс 2 |      |      |      |      |      |  | Органокомплекс 3 |      |      |      |      |      |  |
|----------------------------------------------|------------------|------|------|------|------|------|--|------------------|------|------|------|------|------|--|------------------|------|------|------|------|------|--|
|                                              | 0                | 15   | 30   | 45   | 60   | 75   |  | 0                | 15   | 30   | 45   | 60   | 75   |  | 0                | 15   | 30   | 45   | 60   | 75   |  |
| Длительность абляции, с                      |                  |      |      |      |      |      |  |                  |      |      |      |      |      |  |                  |      |      |      |      |      |  |
| Температура в левом предсердии, °С           | 17               | 32,2 | 30   | 26,4 | 36,3 | 36,5 |  | 10,8             | 22,8 | 33,7 | 41,4 | 44,3 | 40,3 |  | 14,2             | 28,2 | 35,2 | 39,2 | 29,1 | 48,6 |  |
| Температура во внутренней части пищевода, °С | -                | 26,9 | 25,8 | 29,5 | 30,8 | 32,8 |  | -                | 23,7 | 25,6 | 30,7 | 33,5 | 27,6 |  | -                | 19,5 | 28,1 | 26,4 | 33,8 | 36,5 |  |
| Температура в наружной части пищевода, °С    | 18,4             | 21   | 38,5 | 28   | 39,7 | 41,8 |  | 20               | 28,1 | 32,6 | 36,4 | 34,3 | 32,3 |  | 15               | 24,2 | 34   | 32,5 | 32,1 | 39,8 |  |
| Повреждение левого предсердия                | -                | Нет  | Нет  | Нет  | Нет  | Да   |  | -                | Нет  | Да   | Да   | Да   | Да   |  | -                | Нет  | Да   | Да   | Да   | Да   |  |
| Трансмуральное повреждение левого предсердия | -                | Нет  | Нет  | Нет  | Нет  | Да   |  | -                | Нет  | Да   | Да   | Да   | Да   |  | -                | Нет  | Нет  | Нет  | Нет  | Да   |  |
| Коллатеральное повреждение пищевода          | -                | Нет  | Нет  | Нет  | Нет  | Да   |  | -                | Нет  | Нет  | Да   | Да   | Да   |  | -                | Нет  | Нет  | Нет  | Нет  | Да   |  |

Таблица 2.

Электрофизиологические показатели до и после проведения лазерной абляции ганглионарных сплетений

| № животного | Вес, кг | ЭРПП до абляции, мс | ДФП до абляции, с | ЭИТ | ВВСП до абляции, с | Число аблаций, п | ЭРПП после аблации, мс | ДФП после аблации, с | ЭИТ | ВВСП после аблации, с |
|-------------|---------|---------------------|-------------------|-----|--------------------|------------------|------------------------|----------------------|-----|-----------------------|
| 1           | 39,2    | 170                 | 300               | Да  | -                  | 6                | 190                    | -                    | -   | -                     |
| 2           | 37      | 150                 | 5                 | Нет | 6                  | 6                | 150                    | 5                    | Нет | 6                     |
| 3           | 37,3    | 190                 | -                 | -   | -                  | 6                | 180                    | 60                   | Нет | 61                    |
| 4           | 39,6    | 160                 | 28                | Нет | 29                 | 5                | 170                    | -                    | -   | -                     |
| 5           | 39      | 170                 | 20                | Нет | 21                 | 7                | 190                    | -                    | -   | -                     |
| 6           | 38,8    | 150                 | 300               | Да  | -                  | 6                | 150                    | 100                  | Нет | 101                   |
| 7           | 40,8    | 200                 | 141               | Нет | 142                | 6                | 200                    | 7                    | Нет | 8                     |
| 8           | 37,9    | 200                 | 300               | Да  | -                  | 6                | 200                    | 300                  | Нет | -                     |
| 9           | 39,5    | 200                 | 4                 | Нет | 5                  | 6                | 200                    | 2                    | Нет | 3                     |
| 10          | 40,8    | 200                 | 14                | Нет | 15                 | 6                | 200                    | 14                   | Нет | 15                    |
| 11          | 39,5    | 200                 | 3                 | Нет | 4                  | 6                | 200                    | -                    | -   | -                     |
| 12          | 37,6    | 200                 | 5                 | Нет | 6                  | 6                | 200                    | -                    | -   | -                     |
| 13          | 37,5    | 200                 | 18                | Нет | 19                 | 6                | 200                    | -                    | -   | -                     |

Примечания: ЭРПП - эффективный рефрактерный период предсердий; ДФП - длительность фибрилляции предсердий; ЭИТ - электроимпульсная терапия; ВВСП - время восстановления синусового ритма.

мания). Под контролем нефлюороскопической навигационной системы «Биоток» катетер устанавливался в область перехода дорсальной стенки ПП в межпред-

сердную перегородку, после чего наносилась серия лазерных воздействий на расстоянии 4-6 мм между абляционными точками с использованием следующих параметров: 15 Ватт, 30 секунд, скорость орошения 40 мл/мин. Абляция проводилась с использованием лазерной энергии с непрерывным излучением длиной волны 1064 нм. После лазерной абляции миокарда проводился повтор протокола индукции ФП.

#### Патоморфологическое исследование

В конце эксперимента проводилась эвтаназия животных с помощью внутривенного введения раствора летальной дозы калия хлорида. После наступления биологической смерти осуществлялся забор сердца и легких единым блоком. Препарат фиксировался в 10% растворе забуференного формалина для дальнейшего макроскопического и гистологического исследований. Гистологическое исследование проводилось по стандартным протоколам с использованием окрашивания парафиновых срезов гематоксилином и эозином. Морфометрический анализ проводился с использованием анализатора изображений LeicaApplicationSuite V 4.5.0 и LeicaScope (Германия).

#### Статистический анализ

База данных была создана в программе MS Excel. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета STATISTICA 12 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, США). Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения; медианы, 25% и 75% квартилей - в случае распределения, отличающегося от Гауссовского. Для анализа различий

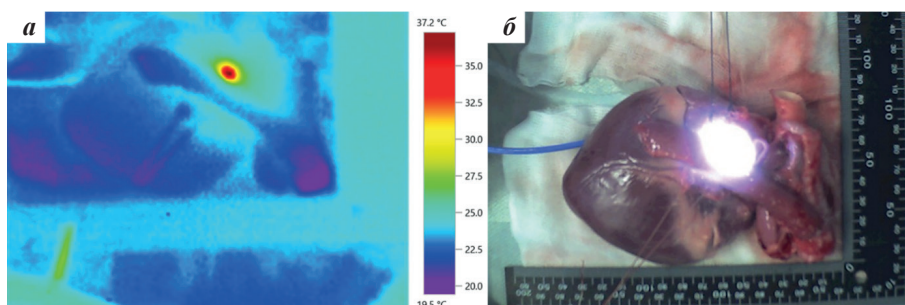


Рис. 3. Термографическая регистрация изменения температуры препарата сердца свиньи во время применения лазерной энергии с использованием тепловизионной камеры, где максимальная температура в месте контакта 37,2 °С (а - термографическое изображение контакта лазерного катетера с препаратом сердца свиньи, б - нанесение лазерного воздействия на заднюю стенку левого предсердия).

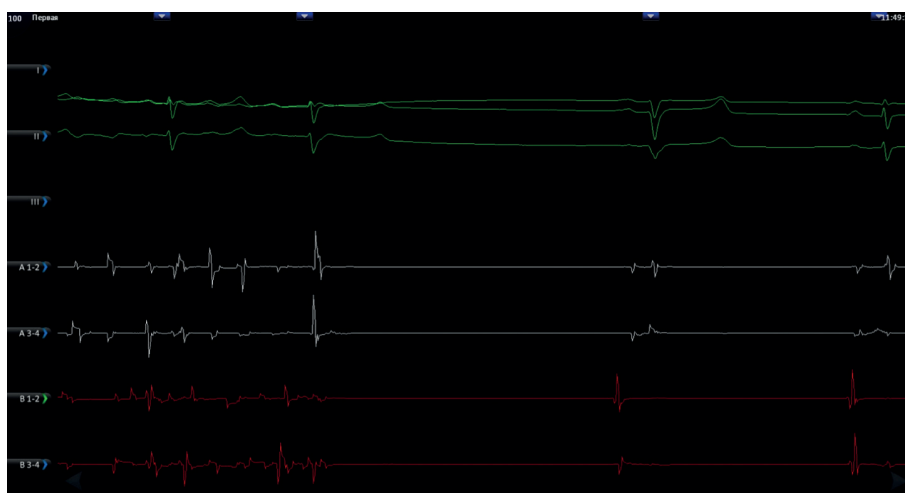


Рис. 4. Восстановление синусового ритма после индукции фибрилляции предсердий у свиньи №1 с использованием высокочастотной электрокардиостимуляции после лазерной кардионейроабляции, где А 1-2 и А 3-4 - запись эндограмм с диагностического электрода, установленного в коронарный синус; аВ1 1-2 - запись эндограммы с абляционного электрода.

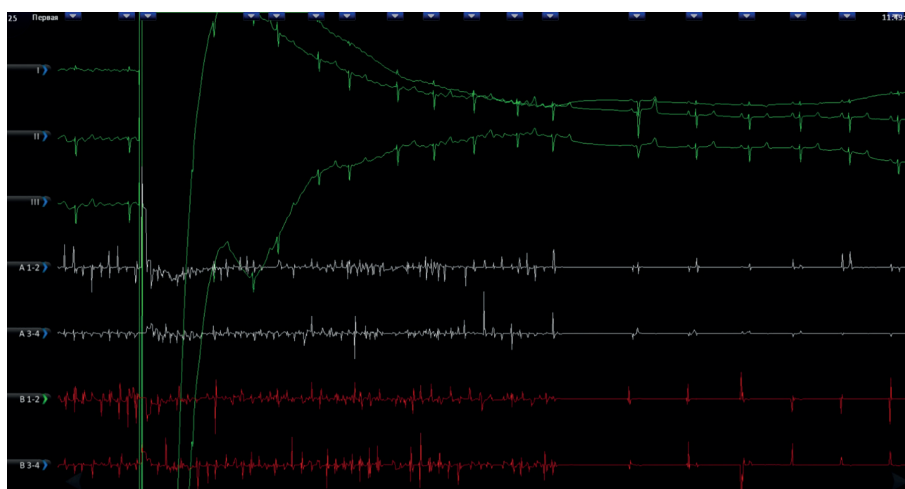


Рис. 5. Попытка восстановления синусового ритма с помощью электрической кардиоверсии при устойчивом пароксизме фибрилляции предсердий, вызванном высокочастотной электрокардиостимуляцией, где А 1-2, А 3-4 - запись эндограмм с абляционного электрода, В 1-2 и В 3-4 - запись эндограмм с диагностического электрода, установленного в коронарный синус.

показателей с таким распределением применялся тест Манна-Уитни или Вилкоксона, для показателей с нормальным распределением - t-критерий. Для категориальных переменных проводился анализ Хи-квадрат. Различия считались значимыми при значении  $P < 0,05$ .

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Результаты лазерной абляции *ex vivo*

Всего было нанесено 15 аппликаций на дорсальной стенке ЛП. После аппликаций длительностью 15 секунд не наблюдалось видимых повреждений миокарда, но при аппликациях 30 секунд выявлялись повреждения стенки предсердия в образцах № 2 и № 3 (табл. 1). Трансмуральное повреждение миокарда и повреждение пищевода были достигнуты в органном комплексе № 2 после 30, 45, 60 и 75 секунд при температуре, которая варьировала от 32,3 °C до 36,4 °C с внешней стороны пищевода (зарегистрирован прирост температуры во время абляции на 11,3-15,4 °C по сравнению с исходной); а в органном комплексе № 3 трансмуральное повреждение миокарда и повреждение пищевода наблюдались только после 75 секунд аппликации с достижением температуры на наружной вентральной стороне пищевода 39,8 °C (прирост температуры на 18,8°C). При абляции стенки ЛП среднее максимальное повышение температуры составило 27,8 °C при длительности воздействия 75 секунд, а минимальное повышение - на 13°C при воздействии в течение 15 секунд. Также наблюдалось значительное повышение температуры на 15 ( $P=0,004$ ), 30 ( $P=0,025$ ) и 75 ( $P=0,024$ ) секундах воздействия; напротив, статистически значимого повышения температуры не наблюдалось на 45 ( $P=0,076$ ) и 60 ( $P=0,057$ ) секундах. Значительное повышение температуры на поверхности пищевода наблюдалось

в конце каждой лазерной аппликации на секундах 30 ( $P=0,018$ ), 45 ( $P=0,028$ ), 60 ( $P=0,013$ ) и 75 ( $P=0,036$ ). На 15-й секунде не наблюдалось статистически значимого повышения температуры ( $P=0,083$ ). Максимальный прирост температуры составил +20 °C на 75-й секунде (рис. 3).

#### Индукция острой ФП, транссосудистая лазерная абляция ганглионарных сплетений

При высокочастотной стимуляции предсердий индукция ФП была достигнута в 92% случаев, у 12 из 13 экспериментальных животных (табл. 2). Наименьшая длительность индуцируемой ФП составила 4 секунды (животное №11, рис. 4). Максимальная длительность эпизода ФП >300 секунд наблюдалась у трех животных (животные №№ 1; 6; 8) (рис. 5), купирована электрической кардиоверсией (200

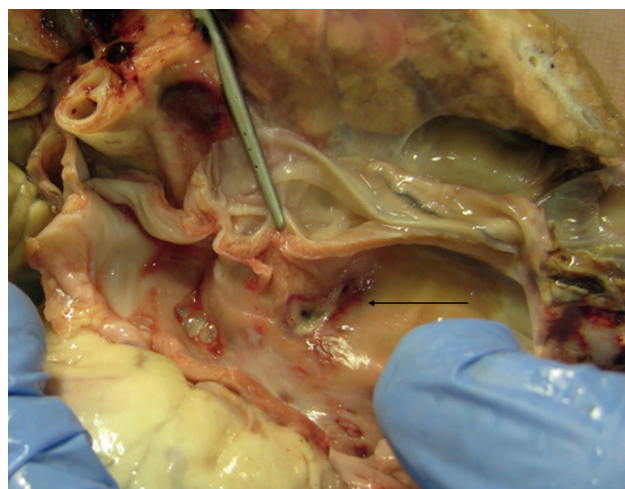


Рис. 6. Точка абляции после нанесения лазерного воздействия по задней стенке правого предсердия с некрозом черного цвета в центре (отмечено стрелкой).

Таблица 3.

#### Макро- и микроскопическая картина после лазерной абляции ганглионарных сплетений

| №  | ПСО | РПМ, мм | ТП  | ПНГ | Микроскопическая характеристика                                                                               |
|----|-----|---------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Нет | 2x2     | Нет | -   | -                                                                                                             |
| 2  | Нет | 1x2     | Нет | -   | -                                                                                                             |
| 3  | Нет | 10x6    | Да  | Нет | Коагуляционный некроз, трансмиокардиальный отек                                                               |
| 4  | Нет | 5x5     | Нет | Да  | Коагуляционный некроз эндотелия                                                                               |
| 5  | Нет | 2x1     | Нет | Нет | Повреждение миокарда, точечный некроз                                                                         |
| 6  | Нет | -       | Нет | Нет | Интрамуральное коагуляционное повреждение КМЦ                                                                 |
| 7  | Нет | 3x2     | Нет | Нет | Трансмуральные повреждения: коагуляционный некроз КМЦ с кровоизлиянием, очаги отложения фибрина               |
| 8  | Нет | 5x4     | Да  | Нет | Интрамуральное коагуляционное повреждение КМЦ с массивным кровоизлиянием                                      |
| 9  | Нет | 12x4    | Да  | Нет | Коагуляционный некроз эндокарда и субэндокардиальных КМЦ                                                      |
| 10 | Нет | 3x2     | Да  | Нет | Наложение фибрина из эндокарда, внутримиеокардиальное кровоизлияние с мелкоочаговым некрозом мышечных волокон |
| 11 | Нет | 3x3     | Да  | -   | -                                                                                                             |
| 12 | Нет | 4x2     | Нет | Нет | Интрамуральные коагуляционные изменения в КМЦ                                                                 |
| 13 | Нет | 1x1     | Да  | -   | -                                                                                                             |

Примечания: ПСО - повреждение соседних органов; РПМ - размер повреждения миокарда, мм; ТП - трансмуральность повреждения; ПНГ - повреждение нервных ганглиев.

Дж). У девяти животных время самостоятельного восстановления синусового ритма составляло от 4-х до 142 секунд (15 [6; 21]). Среднее значение ЭРП предсердий составило  $183 \pm 20$  мс. Во время лазерной абляции зон предсердных ГС у всех животных был стойкий синусовый ритм. Всего было выполнено 78 лазерных воздействий ( $6 \pm 1$  лазерных аппликаций на 1 животного) на дорсальной стенке правого предсердия и в межпредсердной перегородке. При повторной попытке индукции у 6 экспериментальных животных (46%) ФП не была индуцирована ( $P=0,03$  в сравнении с исходной индукцией). У 7 (53%) ФП была спровоцирована, у шестерых из них синусовый ритм восстановился самостоятельно. У одной свиньи (№8) продолжительность ФП составляла 300 секунд, после чего была проведена электрическая кардиоверсия. Была выявлена тенденция к снижению длительности ФП после абляции зон предсердных ГС (18 [5; 141] секунд до абляции против 2 [0; 14] секунды после абляции,  $P=0,06$ ). ЭРП предсердий после проведения лазерной абляции составил  $186 \pm 18$  мс, без статистически значимой разницы в сравнении с исходным значением ( $P=0,99$ ).

#### Патоморфологическое исследование

У 12 из 13 экспериментальных животных наблюдались повреждения эндокарда, которые были представлены в виде пятен коричневого цвета неправильной формы или кровоизлияний, расположенных по дорсальной стенке правого предсердия и межпредсердной перегородке (рис. 6, табл. 3). Трансмуральное повреждение наблюдалось в 46% обследованных комплексов органов сердца (табл. 3). Коллатерального повреждения соседних органов не было выявлено. Микроскопическое исследование было проведено у 10 экспериментальных животных, всего было проанализировано 107 фрагментов стенок предсердия. У животного №4 наблюдался коагуляционный некроз ганглионарного сплетения с интрамуральным расположением, у остальных экспериментальных животных ганглионарные сплетения и нервные волокна были визуальными интактными. Повреждения, наблюдаемые в миокарде предсердий, варьировали от кровоизлияния с фибрином, коагуляционного некроза до интрамуральных коагуляцион-

ных изменений в кардиомиоцитах, представленных вакуолизацией и «комковатым» разложением цитоплазмы с кровоизлияниями (рис. 7).

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе нашего исследования выявлено, что при мощности аппликаций 15 Вт на задней (дорсальной) стенке ЛП риск повреждения пищевода существенно увеличивается при воздействии  $\geq 30$  секунд. Одновременно мы предполагаем, что более короткие воздействия могут быть относительно безопасными ввиду отсутствия нагрева стенки пищевода и ограниченного нагрева эпикардальной поверхности предсердия. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку термометрия проводилась в условиях комнатной температуры препаратов, что отличается от температуры тканей в реальных клинических условиях катетерной абляции. Также мы оценивали термическое повреждение в условиях острого эксперимента, без анализа потенциальных отсроченных эффектов на микроциркуляцию стенки пищевода, способных приводить к вторичным трофическим повреждениям стенки пищевода в отдаленном периоде [15].

В данной работе впервые продемонстрировано использование лазерной технологии для кардионейроабляции с эффектом снижения индуцируемости ФП. Ранее многократно демонстрировалась возможность модификации автономной нервной регуляции при радиочастотной эндокардиальной абляции. Аппликации радиочастотным током в области расположения ГС предсердий приводили к акселерации синусового ритма, а также улучшению АВ проводимости [16].

Для более точного определения расположения ГС применялась высокочастотная стимуляция с картирующего электрода для оценки замедления синусового ритма в ответ на электрическую активацию ганглиев. Однако такой подход зачастую приводил к индукции фибрилляции предсердий во время стимуляции и не являлся высокоспецифичным. В связи с этим, был предложен подход к абляции анатомических зон предсердий с наибольшей концентрацией ГС [17-19].

Лазерные источники энергии широко используются в медицине в качестве методов воздействия для различных лечебных и диагностических подходов [8]. В настоящее время возможно производство оптоволоконного малого диаметра, способного проводить достаточную мощность для медицинских транссосудистых вмешательств [9]. Оптоволоконные лазеры потенциально применимы для абляционного воздействия и имеют преимущества по сравнению с другими методами абляции. Во-первых, доступны волоконно-оптические лазеры с высокой средней мощностью ( $>40$  Вт), лазерный поток может быть сфокусирован, а также коллимирован для селективного воздействия. При этом воздействие может быть лучше титровано, а общее время необходимого воздействия может меньше, чем при радиочастотной или ультразвуковой абляции. Во-вторых, лазерное воздействие позволяет создать значимый температурный градиент существенно глубже поверхности аппликации, что позволяет индуци-

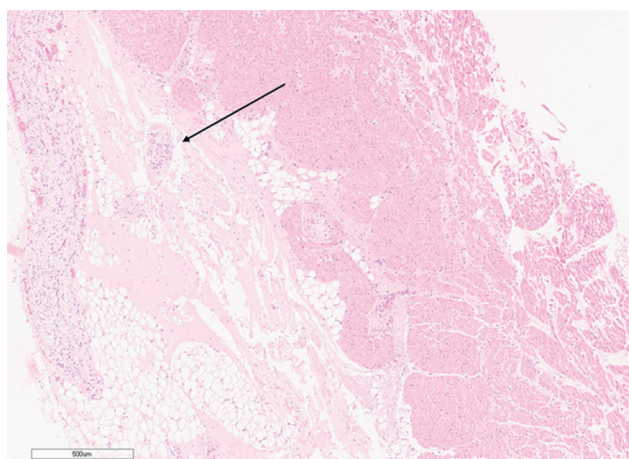


Рис. 7. Коагуляционный некроз нервного ганглия в зоне абляции у свиньи №4 (стрелка).

ровать некроз в глубоко расположенных структурах, например, в жировых подушках на эпикардиальной поверхности предсердий. Более того, длина волны лазерного излучения, используемая в нашей работе, обладает достаточной проникающей способностью для абляции структур на субэпикардиальной поверхности. Избирательность повреждения тканей при использовании разной длины волны лазерного источника исследовалась ранее [20]. Тем не менее, остаются недостаточно изученными характер повреждения в зоне воздействия и реакция окружающих тканей.

Еще один способ инактивации передачи нервного импульса в парасимпатических нервных ганглиях предсердий - введение ботулотоксина. Клиническое применение препарата представляется многообещающим, но в исследованиях пока не продемонстрированы воспроизводимые результаты [21-23].

Новым методом воздействия является применение пульсового электрического поля, которое приводит к электропорации и гибели клеток миокарда в зоне воздействия. Потенциальным преимуществом этой методики в сравнении с традиционными методами (радиочастотной, лазерной абляцией, криоабляцией) является отсутствие серьезных термических повреждений прилежащих структур, прежде всего - пищевода и диафрагмального нерва. В недавно проведенном исследовании изучалось влияние электропорации на длительность ЭРП предсердий в качестве метода повреждения ГС предсердий в хроническом эксперименте [24]. Измерение ЭРП проводилось до и после абляции при стимуляции из области устья коронарного синуса. Было выявлено, что абляция ГС вызвала среднее острое удлинение ЭРП предсердий на 80 мс. Однако, через 4 месяца после абляции ЭРП предсердий укорачивался, что может быть объяснено реиннервацией [25]. Сходные результаты были получены в другом хроническом экспериментальном исследовании у собак, где проводилась абляция ГС в правом предсердии [26]. В нашем исследовании, с учетом отсутствия выраженных повреждений самих ГС при микроскопическом исследовании, данный эффект может быть связан с функциональным нарушением ганглиев, а также вероятным повреждением нервных отростков в толще миокарда.

Лазерная энергия представляет собой альтернативу радиочастотной абляции, данный подход способен

вызвать более глубокое повреждение по сравнению с другими способами абляции [13]. Учитывая малое расстояние между пищеводом и задней (дорсальной в случае экспериментальных животных) стенкой ЛП, риск термического повреждения пищевода вследствие радиочастотной абляции с последующим развитием предсердно-пищеводного свища составляет до 0,4% [10]. В экспериментах *in vivo* мы не наблюдали повреждения окружающих структур, не было выявлено случаев развития тампонады после лазерного воздействия.

#### Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести следующие: не проводился отсроченный анализ повреждения нервных ганглиев, так как данное экспериментальное исследование было острым и, в первую очередь, оценивались электрофизиологические параметры миокарда предсердий; объем выборки препаратов *ex vivo* был ограниченным, однако достаточным для определения длительности аппликаций, достаточной для существенного риска термического повреждения пищевода. Следует отметить, что не выполнялся контроль температуры с помощью интрамуральных термосенсоров в стенке предсердия, жировой ткани и стенке пищевода, однако температура поверхности пищевода измерялась во время и после воздействия непрерывно с помощью тепловизионной камеры, а в анализ были включены максимальные значения температуры. Также ограничения исследования включали отсутствие электрофизиологического картирования нервных ганглиев, мы использовали анатомический подход при определении целевых зон абляции; также не проводился анализ физиологических параметров активности автономной нервной системы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте на крупных животных катетерные лазерные аппликации в проекции зон предсердных ГС приводят к снижению индуцируемости ФП. В эксперименте *ex vivo* нанесение лазерных аппликаций на дорсальной (задней) стенке ЛП мощностью 15 Вт и длительностью более 30 секунд может приводить к значимому повышению температуры на поверхности пищевода, однако более короткие воздействия не приводят к изменению температуры пищевода в проекции аппликаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19): 1747-1762. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.015>.
2. Martin P. The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction. *Circulation research*. 1977;41(5): 593-599.
3. Шабанов ВВ, Романов АБ, Туров АН, и др. Пятилетний опыт использования радиочастотной абляции ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2010;61(61): 5-10. [Shabanov VV, Romanov AB, Turov AN, et al. Five year experience of radiofrequency ablation of ganglionic plexuses in the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2010;61(61): 5-10. (In Russ.)]
4. Calò L, Rebecchi M, Sciarra L, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(1): 22-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964262>.
5. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, et al. Simplified Cardioneuroablation in the Treatment of Reflex Syncope, Functional AV Block, and Sinus Node Dysfunction. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2016;39(1): 42-53. <https://doi.org/10.1111/pace.12756>.
6. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneu-

- roablation”- new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.10.003>.
7. Hu F, Zheng L, Liu S, et al. The impacts of the ganglionated plexus ablation sequence on the vagal response, heart rate, and blood pressure during cardioneuroablation. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2021;233: 102812. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102812>.
8. Peng Q. Lasers in medicine. *Reports on Progress in Physics*. 2008;71: 056701.
9. Gerstenfeld EP. Have lasers finally found their niche in interventional cardiology? *Heart*. 2012;98: 525-527. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-30135>.
10. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(22): 2724-2726. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131866.44650.46>.
11. Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, et al. Porcine intrinsic cardiac ganglia. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*. 2003;271(1): 249-258. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10030>.
12. Кондори Леандро ЭИ, Вахрушев АД, Коробченко ЛЕ, и соавт. Острые эффекты лазерной абляции миокарда в эксперименте ex-vivo и in vivo. *Вестник аритмологии*. 2021;28(1): 47-54. [Condori Leandro HI, Vakhrushev AD, Korobchenko LE, et al. Acute effects of laser myocardial ablation in ex vivo and in vivo. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(1): 47-54. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-47-54>
13. Vakhrushev AD, Condori Leandro HI, Goncharova NS, et al. Laser renal denervation: A comprehensive evaluation of microstructural renal artery lesions. *Anatomical record*. 2023;306(9): 2378-2387. <https://doi.org/10.1002/ar.25068>.
14. Hořda MK, Hořda J, Koziej E, et al. Porcine heart interatrial septum anatomy. *Annals of anatomy, Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 2018;217: 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.01.002>.
15. Han HC, Ha FJ, Sanders P, et al. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*. 2017;10(11): e005579. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005579>.
16. Sikorska A, Pilichowska-Paszkiel E, Zuk A, et al. Acceleration of sinus rhythm following ablation for atrial fibrillation: A simple parameter predicting ablation efficacy. *Kardiologia Polska*. 2019;77: 960-965. <https://doi.org/10.33963/KP.14847>.
17. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6: 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.018>.
18. Aksu T, Guler T, Mutluer F, et al. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;54: 177-188. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0421-4>.
19. John L, Mullis A, Payne J, et al. Fractionated mapping of the ganglionated plexi for cardioneuroablation. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2021;12: 4473-4476. <https://doi.org/10.19102/icrm.2021.120405>.
20. Sagerer-Gerhardt M, Weber HP. Open-irrigated laser catheter ablation: influence of catheter-tissue contact force on lesion formation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015;42(2): 77-81. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-9977-4>.
21. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery-one-year follow-up of a randomized pilot study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8:1334-1341. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003199>.
22. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: Three-year follow-up of a randomized study. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 172-177. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.019>.
23. Waldron NH, Cooter M, Haney JC, et al. Temporary autonomic modulation with botulinum toxin type A to reduce atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.021>.
24. O'Brien B, Reilly J, Coffey K, et al. Cardioneuroablation using epicardial pulsed field ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2023;10(6): 238. <https://doi.org/10.3390/jcdd10060238>.
25. Thurber C, Sneider D, Sauer W, et al. Recurrent vasovagal syncope following successful cardioneuroablation. *Heart Rhythm Case Reports*. 2023;8: 465-468. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2022.04.001>.
26. Wang X, Zhang M, Zhang Y, et al. Long-Term effects of ganglionated plexi ablation on electrophysiological characteristics and neuron remodeling in target atrial tissues in a canine model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(5): 1276-1283. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002554>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1206>

<https://elibrary.ru/LOJAOF>

# СОЧЕТАНИЕ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА С СИНДРОМОМ ЛОИСА-ДИТЦА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**М.А.Парфененко, Г.М.Раджабова, Д.С.Цибульская, Н.В.Виноградова, М.А.Школьников, В.Ю.Воинова**  
**НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ**  
**им. Н.И.Пирогова МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Талдомская 2.**

*Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка - наследственная кардиомиопатия, частая причина внезапной сердечной смерти у детей и молодых взрослых. Синдром Лоиса-Дитца - редкое наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся аневризмой аорты и других крупных артерий, патологической извитостью артерий и гипермобильностью суставов, связанное с патогенными вариантами в генах, кодирующих белковые компоненты TGF- $\beta$  сигнального пути. Представляем случай сочетания двух вышеупомянутых наследственных заболеваний у пробанда с комплексным и быстро прогрессирующим поражением сердечно-сосудистой системы.*

**Ключевые слова:** аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; синдром Лоиса-Дитца; болезни соединительной ткани; наследственные болезни сердца; дети

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 09.05.2023 **Исправленная версия получена:** 15.01.2024 **Принята к публикации:** 07.03.2024

**Ответственный за переписку:** Парфененко Мария Алексеевна, E-mail: masha.parfenenko@student.msu.ru

М.А.Парфененко - ORCID ID 0000-0001-5384-5902, Г.М.Раджабова - ORCID ID 0000-0003-2008-9017, Д.С.Цибульская - ORCID ID 0000-0001-9145-7097, М.А.Школьников - ORCID ID 0000-0001-7115-0186, В.Ю.Воинова - ORCID ID 0000-0001-8491-0228

**Для цитирования:** Парфененко МА, Раджабова ГМ, Цибульская ДС, Виноградова НВ, Школьников МА, Воинова ВЮ. Сочетание аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка с синдромом Лоиса-Дитца: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 54-61. <https://doi.org/10.35336/VA-1206>.

# COMBINATION OF ARRYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY WITH LOEYS-DIETZ SYNDROME: CASE REPORT

**M.A.Parfenenko, G.M.Radzhabova, D.S.Tsybulskaya, N.V.Vinogradova, M.A.Shkolnikova, V.Yu.Voinova**  
**Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National**  
**Research Medical University, Russia, Moscow, 2 Taldomskaya str.**

*Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a hereditary cardiomyopathy - a common cause of sudden cardiac death in children and young adults. Loeys-Dietz syndrome is an ultra-rare connective tissue disorder characterized by aneurysms of the aorta and other large arteries, arterial tortuosity, and joint hypermobility and is associated with pathogenic variants in genes encoding protein components TGF- $\beta$  pathway. We present a rare case of a two-abovementioned genetic disorders combination in a proband with a complex and rapidly progressive cardiovascular syndrome.*

**Key words:** arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; Loeys-Dietz syndrome; connective tissue disorders; heritable cardiovascular disorders; children

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 09.05.2023 **Revision received:** 15.01.2024 **Accepted:** 07.03.2024

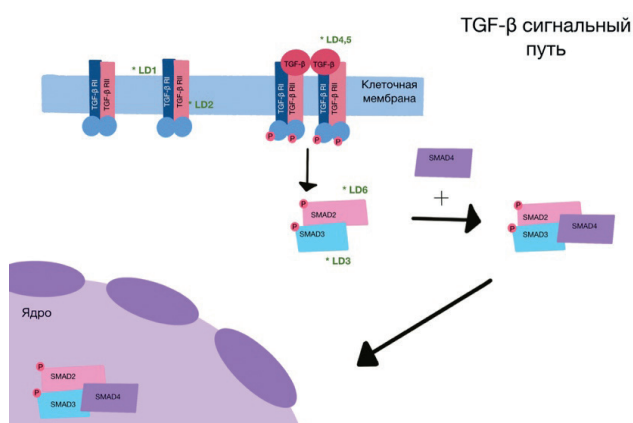
**Corresponding author:** Parfenenko Maria, E-mail: masha.parfenenko@student.msu.ru

М.А.Парфененко - ORCID ID 0000-0001-5384-5902, G.M.Radzhabova - ORCID ID 0000-0003-2008-9017, D.S.Tsybulskaya - ORCID ID 0000-0001-9145-7097, M.A.Shkolnikova - ORCID ID 0000-0001-7115-0186, V.Yu.Voinova - ORCID ID 0000-0001-8491-0228

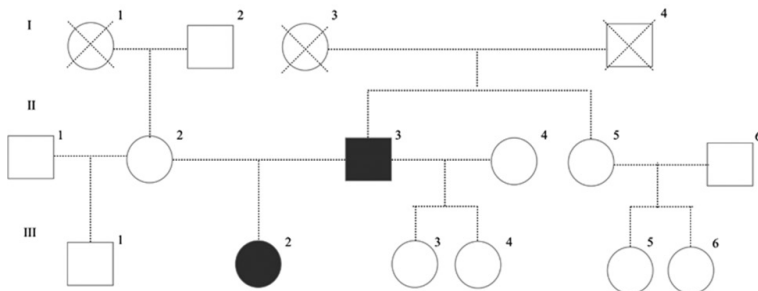
**For citation:** Parfenenko MA, Radzhabova GM, Tsybulskaya DS, Vinogradova NV, Shkolnikova MA, Voinova VYu. Combination of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with Loeys-Dietz syndrome: case report. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(2): 54-61. <https://doi.org/10.35336/VA-1206>.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) - наследственное заболевание с преимущественным поражением правого желудочка - распространённая причина внезапной сердечной смерти (ВСС) у детей и молодых взрослых. Нередко именно ВСС является первой клинической манифестацией заболевания. Частота встречаемости АКПЖ - предположительно 1 на 2000-5000 человек, при этом у мужчин заболевание выявляется в два раза чаще и протекает тяжелее [1]. АКПЖ, как правило, манифестирует в возрасте 30-40 лет, крайне редко - у детей в возрасте до 10 лет [2].

При АКПЖ участки миокарда замещаются фиброзно-жировой тканью, что становится причиной развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, возникают зоны гипокинезии. В 50% случаев АКПЖ



**Рис. 1. TGF-β сигнальный путь. Взаимодействие лиганда (TGF-β) с рецепторными белками TGFBR1 и TGFBR2 приводит к фосфорилированию белков семейства SMAD. Эти белки образуют комплекс, который проникает в ядро, где регулирует экспрессию генов мишеней TGF-β сигнального пути. Зеленым отмечены типы синдрома Лоиса-Дитца, связанные с патогенными вариантами в генах, кодирующих белки данного сигнального пути.**



**Рис. 2. Родословная пробанда (III2). II1 - умерла в возрасте 52 лет от рака молочной железы, I2 - артериальная гипертензия после 60 лет и грыжа межпозвоночных дисков в поясничном отделе, I3 - умерла в возрасте 53 лет, перенесла 2 операции по замене митрального клапана и имела рак поджелудочной железы в анамнезе, I4 - артериальная гипертензия и болезнь сердца неуточненная, умер в возрасте 50 лет. II2 - умеренная гипермобильность суставов и гиперрастяжимость кожи, открытое овальное окно, в анамнезе - доброкачественное одностороннее новообразование молочной железы, I3 - длительно текущая артериальная гипертензия, II5 - ожирение и артериальная гипертензия, III5 - ожирение, III6 - ожирение.**

клинически дебютирует именно развитием фатальной желудочковой тахикардии и ВСС [3]. Предположительно, значимую роль в прогрессирующей дегенерации миокарда играет процесс апоптоза, а также нарушение формирования межклеточных контактов [4].

В течении АКПЖ выделяют 4 стадии: клинически не идентифицируемая (структурные нарушения миокарда минимальны или отсутствуют, клинических проявлений нет); аритмическая (нарастают нарушения ритма сердца); правожелудочковая сердечная недостаточность (прогрессирующее замещение кардиомиоцитов фиброзно-жировой тканью сопровождается нарушением сократительной способности миокарда) и стадия бивентрикулярной сердечной недостаточности (поражение межжелудочковой перегородки, формирование аневризм, возникновение фибрилляции предсердий). Последняя стадия клинически схожа с тяжелой дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), поэтому при диагностике АКПЖ на поздних стадиях необходима дифференциальная диагностика с ДКМП [5].

Как правило, развитие АКПЖ связано с патогенными вариантами в одном из восьми генов - *PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *DES*, и *PLN* [6], наиболее часто, с дисфункцией генов десмосомных белков, в частности гена *PKP2*, патогенные варианты в котором являются причиной около половины всех случаев АКПЖ [7]. Ген *PKP2* (OMIM: 602861) кодирует плакофиллин-2, который является стабилизирующей частью соединения между цитоскелетом и кадгеринами на мембранах мышечных клеток. Структурные аномалии этого белка приводят к диссоциации десмоплакина и накоплению в цитоплазме аномальных белковых комплексов и, впоследствии, к нарушению формирования миокарда. Нарушение экспрессии *PKP2* приводит также к снижению тока натрия и замедлению проведения сигнала в кардиомиоцитах, что способствует развитию аритмии [8]. Для патогенных вариантов в гене *PKP2* характерна неполная пенетрантность [9]. Среди других генов, связанных с развитием АКПЖ, стоит отметить ген *TGFB3*, который кодирует белок TGF-β3 - лиганд TGF-β сигнального пути. Варианты в нетранслируемом участке данного гена были обнаружены у девяти родственников из одной семьи с АКПЖ и еще 40 здоровых членов этой семьи. Полученные данные указывали на то, что гиперэкспрессия *TGFB3* приводит к развитию АКПЖ, однако конкретный молекулярный механизм, лежащий в основе этой дисрегуляции экспрессии не был определен. [10]

Синдром Лоиса-Дитца (СЛД) - заболевание соединительной ткани, которое было впервые описано в 2005 году Б.Л.Лоисом, Г.С.Дитцем и соавторами. Основными клиническими проявлениями, отмеченными в работе, были: аневризма аорты и других крупных артерий, патологическая извитость артерий, гипермобильность суставов, расщелина нёба, раздвоение небного язычка и гипертелоризм глаз. На момент описания с СЛД были ассоциированы патогенные

варианты в генах *TGFBR1* и *TGFBR2*, кодирующих рецепторы к трансформирующему фактору роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [11].

В настоящее время известно 6 различных типов СЛД, каждый из которых связан с патогенными вариантами в генах, белковые продукты которых участвуют в TGF- $\beta$  сигнальном пути (рис. 1). TGF- $\beta$  сигнальный путь назван по названию белка TGF- $\beta$  и необходим для регуляции пролиферации и дифференцировки клеток как в эмбриогенезе, так и в постнатальном периоде [12].

Третий тип СЛД (OMIM: 613795), также известный как синдром аневризмы-остеоартрита (далее СЛД3), связан с патогенными вариантами в гене *SMAD3* (OMIM: 603109), кодирующем одноименный белок [13]. Белок SMAD3 (Mothers against decapentaplegic homolog 3) входит в семейство SMAD и является белком-мессенджером в TGF- $\beta$  сигнальном пути [14]. Патогенные варианты в гене *SMAD3* приводят к дисрегуляции TGF- $\beta$  сигнального пути в ткани аорты, что и является причиной возникновения основных клинических признаков заболевания, таких как аневризма аорты, расслоение аорты, недостаточность аортального клапана, пролапс митрального клапана с регургитацией и др. С дисрегуляцией TGF- $\beta$  сигнального пути также связана другая, более известная болезнь соединительной ткани - синдром Марфана, для которой характерны аналогичные нарушения в тканях сердечно-сосудистой системы. Также, в связи с присутствием деформации грудной клетки, сколиоза и гипермобильности суставов, повышенной эластичности кожи, склонности к возникновению стрий и шрамов, частому образованию гематом, СЛД3 имеет клиническое сходство с ещё одной болезнью соединительной ткани - синдромом Элерса-Данло, в первую очередь - с сосудистым типом. Поэтому при постановке клинического диагноза СЛД3 рекомендуется проведение дифференциальной диагностики с вышеупомянутыми болезнями соединительной ткани.

Фенотип СЛД3 отличается от других типов синдрома ранним началом остеоартрита, затрагивающего преимущественно суставы нижних конечностей, а также более поздней манифестацией [15]. Среди других клинических проявлений можно выделить долихостеномелию, дегенерацию межпозвонковых дисков, спондилолистез и спондилез, фибрилляцию предсердий, гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), пупочную и паховую грыжи; пролапсы прямой кишки, матки, мочевого пузыря; мальокклюзию, высокое нёбо и арахнодактилию.

#### Описание клинического случая

Пробанд, девочка, от первой беременности (рис. 2). Родилась на сроке гестации 41 неделя, с массой 4500 г и длиной тела 59 см. Раннее психомоторное развитие в рамках нормы. В возрасте 5 лет: после перенесенной респираторной инфекции с длительной гипертермией впервые аускультативно были выявлены шумы в области сердца, пролапс митрального клапана, одышка при физической нагрузке. Информация о клинических данных, полученных в период жизни пробанда с 5 до 11 лет, не сохранилась. При эхокардио-

графии, проведенной впервые в возрасте 11 лет, была выявлена дилатация полости левого предсердия (ЛП). По данным 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторирования (ХМ) имели место тахикардия в течение суток, а также одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), всего 622 за сутки. В возрасте 12 лет по данным ХМ отмечена отрицательная динамика в виде появления полиморфизма экстрасистол, парных экстрасистол и неустойчивой желудочковой тахикардии, в том числе полиморфной с ЧСС до 162 уд./мин. В возрасте 13 лет отмечено нарастание представленности эктопической активности до 8720 ЖЭС за сутки, сохранился полиморфизм экстрасистол, парные ЖЭС и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Впервые обследована нами в возрасте 14 лет. Пробанд жаловалась на колющие ощущения в области сердца при волнении, одышку и повышенную утомляемость при умеренной физической нагрузке, а также на ощущения перебоев в работе сердца 2-3 раза в неделю, длящиеся по 5-10 минут, сопровождающиеся нехваткой воздуха и проходящие самостоятельно. Синкопальных и пресинкопальных состояний не отмечалось. На ЭКГ зарегистрированы синусовый ритм с ЧСС 70-75 в мин, отклонение электрической оси сердца влево, одиночные полиморфные ЖЭС, эпизоды бигеминии, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, замедление внутрижелудочкового проведения, интервал QTc = 439-443 мс. При эхокардиографии на фоне синусового ритма с ЧСС 62-73 в мин и частых ЖЭС имела место минимальная аортальная регургитация, дилатация фиброзного кольца (ФК) (2.42Z), пролапс митрального клапана, уплотнение створок и дилатация ФК (2.48Z), умеренная митральная регургитация, легкая трикуспидальная регургитация, легкая легочная регургитация, дилатация ФК (2.22Z), тенденция к дилатации ствола легочной артерии. Выявлены: умеренная дилатация ЛП, умеренная дилатация ЛЖ,



Рис. 3. Фото пробанда: гипермобильность суставов (а), плоско-вальгусная установка стоп (б), нарушение осанки (в).

размеры правых камер - в пределах нормы, нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ, глобальная систолическая функция ЛЖ незначительно снижена (фракция выброса ЛЖ по Simpson 49%), систолическая функция правого желудочка сохранена.

При ХМ - желудочковая эктопическая активность в виде 25191 одиночных полиморфных ЖЭС в среднем количестве 1169 в час, в том числе вставочных, эпизоды по типу би- и тригеминии, 1607 парных мономорфных и полиморфных ЖЭС, 62 эпизода желудочкового полиморфного ускоренного ритма / пароксизмов неустойчивой желудочковой полиморф-

ной тахикардии с ЧСС=89-238 в мин длительностью 1-7 секунд, 3 пароксизма желудочковой неустойчивой мономорфной тахикардии с ЧСС=151-226 в мин (по 3 QRS). Всего зарегистрировано 28634 эктопических желудочковых комплекса за сутки (24% комплексов QRS), дневной циркадный тип аритмии. При проведении нагрузочного предмил-теста на третьей минуте 1 ступени зарегистрирована неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия из 4 QRS с ЧСС 230 в мин. Пробанду проводился подбор антиаритмической терапии: кардиоселективным  $\beta$ 1-адреноблокатором атенололом в сочетании с препаратом класса IC

пропафеноном с выраженной положительной динамикой в виде уменьшения представленности экстрасистолы более, чем в 4 раза - до 5642 одиночных и 98 парных полиморфных ЖЭС, эпизодами по типу бигеминии, в среднем 246 в час (6% комплексов QRS), уменьшения числа и продолжительности эпизодов желудочковой тахикардии, а также ЧСС в залпах (1 пароксизм желудочковой мономорфной тахикардии длительностью 4 QRS с ЧСС 136 в мин, 4 пароксизма желудочковой полиморфной тахикардии длительностью 3-4 QRS с ЧСС 87-147 в мин). Назначена терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента периндоприлом и антагонистом альдостерона спиронолактоном.

В возрасте 15 лет при контрольном обследовании пробанд предъявляет жалобы на повышенную утомляемость, низкую толерантность к физическим нагрузкам, слабость и периодическую сонливость. Синкопы отрицает, однако отмечает единичный эпизод головокружения, сопрово-

Таблица 1.



Рис. 4. Пример аритмии из заключения холтеровского мониторирования электрокардиограммы пробанда.

#### Результаты секвенирования генома пробанда

| Ген   | Ассоциированное заболевание (номер фенотипа OMIM) | Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)                                                                   | Зиготность (тип наследования) | Частота |
|-------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|
| PKP2  | АКПЖ, тип 9 (609040)                              | 12:g.32896507A>C<br>ENST00000070846.10: c.223+2T>G                                                       | Гетерозигота (доминантный)    | 0       |
| SMAD3 | Синдром Лойса-Дитца, тип 3 (613795)               | 15:g.67165336_67165337dup<br>ENST00000327367.9:<br>c.484_485dup ENSP00000332973.4:<br>p.Asn163LysfsTer24 | Гетерозигота (доминантный)    | 0       |

Примечание: здесь и далее АКПЖ - аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка

ждавшегося выраженной брадикардией и артериальной гипотонией. Получает терапию пропранололом, атенололом, периндоприлом и спиронолактоном с коррекцией доз по весу и данным обследования.

Показатели массы тела и роста более 97 перцентилей (масса - 80,6 кг, рост - 177 см, индекс массы тела - 25,73 кг/м<sup>2</sup>). Физическое развитие высокое, дисгармоничное за счет избытка массы. Обращали на себя внимание нарушение осанки по сколиотическому типу и небольшая воронкообразная деформация грудной клетки. Также отмечались следующие клинические признаки: высокое нёбо, нарушение прикуса - была проведена ортодонтическая коррекция, гиперрастяжимость и мраморность кожи, выраженная вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная установка стоп и гипермобильность суставов - 9/9 баллов по Бейтону (рис. 3). На момент осмотра, остеоартрит, спондилолистез, спондилез и другие патологии костной ткани не отмечались. Наблюдались: гепатомегалия, гиперинсулинизм, а также малые аномалии развития, такие как трезубец, сандалевидная щель и умеренная клинодактилия пятых пальцев кистей.

По данным ЭКГ имеют место замедление атрио-вентрикулярной проводимости, нарушение внутрижелудочкового проведения, нарушение процессов реполяризации в виде сглаженных зубцов T в стандартных и усиленных отведениях. Небольшое удлинение интервала QT (в клино положении QTc = 438 мс, в ортостазе QTc = 475 мс).

По результатам эхокардиографии: сохраняется пролапс митрального клапана с умеренной митральной недостаточностью, легкая трикуспидальная недостаточность, легкая пульмональная недостаточность, незначительная дилатация ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ незначительно снижена, отмечается нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ (гипокинез переднесептальной области). Объем ЛП по верхней границе нормы. Размеры правых камер в пределах нормы, при этом имеется аневризматическое выбухание передней стенки правого желудочка в проекции средней трети с истончением миокарда до 2 мм.

При ХМ зарегистрировано замедление внутрижелудочкового проведения, а также полиморфная ЖЭС - одиночная (всего 4262), парная (всего 83), 2 эпизода неустойчивой полиморфной тахикардии из 3 QRS с ЧСС 100-117 уд в мин. Определен смешанный циркулярный тип аритмии.

По результатам магнитно-резонансной томографии: створки митрального клапана уплотне-

ны, утолщены, отмечается пролапс передней створки в полость ЛП на 8-10 мм. Также определяется смещение крепления задней створки митрального клапана в полость ЛП на 13 мм, со «скручиванием» базального сегмента на 7 мм и гиперкинезом; митральная регургитация 32 мл, фракция регургитации 26%. Передняя стенка ПЖ толщиной до 3-4 мм. В приточной части ПЖ отмечается участок «выбухания» стенки с признаками дискинезии. Отмечается гипо- и дискинез по задне-боковому сегменту ЛЖ с повышением трабекулярности на уровне средней трети, а также увеличение внеклеточного объема миокарда ЛЖ по задне-боковому, заднему, задне- и передне-перегородочным сегментам ЛЖ на среднем уровне. В отсроченные фазы контрастирования отмечается накопление контрастного вещества по трабекулярной части ЛЖ по задне-боковому сегменту ЛЖ на уровне средней трети по типу фиброэластоза. Также отмечается субэпикардальное накопление контрастного вещества по задне-боковому и заднему сегментам ЛЖ на базальном уровне - изменения не ишемического генеза. Объем фиброзно-измененного миокарда ЛЖ около 3-4%.

У пробанда имеется хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA (одышка при нагрузке, эпизоды головокружения). В связи с наличием у пробанда сформировавшегося в раннем возрасте комплексного кардиофенотипа, в сово-

Таблица 2.

**Клинические проявления, наблюдаемые у пробанда, и их связь с синдромом ЛД тип 3 и АКПЖ**

| Клиническое проявление                    | СЛД, тип 3 | АКПЖ, тип 9 | Другое |
|-------------------------------------------|------------|-------------|--------|
| Желудочковые экстрасистолы                | -          | +           | -      |
| Желудочковая тахикардия                   | -          | +           | -      |
| Удлинение интервала QT                    | -          | +           | -      |
| Расширение комплекса QRS                  | -          | +           | -      |
| Аневризматическое выбухание ПСПЖ          | -          | +           | -      |
| Дилатация фиброзных колец*                | +          | -           | -      |
| Сколиоз                                   | +          | -           | -      |
| Воронкообразная деформация грудной клетки | +          | -           | -      |
| Дилатация ЛП и ЛЖ                         | +          | -           | -      |
| Нарушение локальной сократимости ЛЖ       | -          | +           | -      |
| Высокое нёбо                              | +          | -           | -      |
| Нарушение прикуса                         | +          | -           | -      |
| Гиперрастяжимость кожи                    | +          | -           | -      |
| Вальгусная деформация коленных суставов   | +          | -           | -      |
| Вальгусная установка стоп                 | +          | -           | -      |
| Гипермобильность суставов                 | +          | -           | -      |
| Гепатомегалия                             | -          | -           | +      |
| Гиперинсулинизм                           | -          | -           | +      |
| Малые аномалии развития <sup>&amp;</sup>  | -          | -           | +      |

Примечание: СЛД - синдром Лоиса-Дитца; ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка; \* - аортального, митрального и легочного клапанов с ассоциированной регургитацией; ЛП - левое предсердие; ЛЖ - левый желудочек; <sup>&</sup> - сандалевидная щель, трезубец, клинодактилия пятых пальцев кистей.

купности с внекардиальными проявлениями, проведено секвенирование генома в качестве исследования первой линии. Обнаружены два ранее не описанных в литературе генетических варианта в двух различных генах - PKP2 и SMAD3 - оба в гетерозиготном состоянии (табл. 1).

Вариант в гене PKP2 расположен в 1-м из 13 интронов гена (транскрипт ENST00000070846.10) и приводит к разрушению донорного сайта сплайсинга - с.223+2T>G. Патогенные варианты в гене PKP2 приводят к развитию АКПЖ, тип 9. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1, с большой вероятностью приводит к нарушению сплайсинга согласно предсказаниям компьютерных алгоритмов (SpliceAI, ada, rf) и потере функции соответствующей копии гена. Вариант был классифицирован как вероятно патогенный согласно критериям Американского Колледжа Медицинской Генетики и Геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) [17]. Критериями, свидетельствовавшими в пользу патогенности данного варианта, были: PVS1 (вариант, приводящий к потере функции в гене, где потеря функции - описанный механизм возникновения заболевания), PM2 (вариант не встречается в популяционной выборке).

Вариант в гене SMAD3 - расположен в 3-м из 9 экзонов гена (транскрипт ENSP00000332973.4) и является дупликацией двух нуклеотидов с.484\_485, приводящей к сдвигу рамки считывания и образованию кодона преждевременной терминации синтеза белка (p.Asn163LysfsTer24). Патогенные варианты в гене SMAD3 приводят к развитию СЛДЗ. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1, с большой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена. Вариант был классифицирован как вероятно патогенный согласно критериям ACMG [17]. Критериями, свидетельствовавшими в пользу патогенности данного варианта, были: PVS1 (вариант, приводящий к потере функции в гене, где потеря функции - описанный механизм возникновения заболевания), PM2 (вариант не встречается в популяционной выборке).

Для уточнения патогенности вариантов была проведена проверка их статуса наследования при помощи анализа сегрегации вариантов в семье пробанда методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Было установлено, что оба варианта были унаследованы от отца пробанда (недоступен для клинического обследования), который со слов матери пробанда с молодого возраста имел неуточненные патологии сердечно-сосудистой системы. Также со слов матери известно, что оба родителя отца пробанда имели заболевания сердечно-сосудистой системы, которые послужили причиной смерти в возрасте до 55 лет.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пробанда с признаками поражением сердечно-сосудистой системы обнаружены два ранее не описанных в литературе вероятно патогенных варианта в ге-

терозиготном состоянии - один в гене PKP2 и один в гене SMAD3.

Вариант в гене SMAD3 представляет собой дупликацию в 3 экзоне двух нуклеотидов с.484\_485, которая приводит к сдвигу рамки считывания и образованию кодона преждевременной терминации трансляции (p.Asn163LysfsTer24). В тех случаях, когда генетические варианты, расположенные не в последнем (или в некоторых случаях не в предпоследнем) экзоне, приводят к синтезу кодона преждевременной терминации трансляции, мРНК, экспрессируемая с такого аллеля, подвергается нонсенс опосредованному распаду - механизму «контроля качества» мРНК. Кодоны ранней терминации распознаются в процессе первой трансляции мРНК и запускают нуклеолитические пути распада мРНК [18]. Поскольку вариант в гене SMAD3 у пробанда расположен в 3 экзоне из 9, мРНК-продукт, экспрессируемый с этого аллеля, с высокой вероятностью будет подвергаться нонсенс-опосредованному распаду.

Вариант в гене PKP2, расположенный в 1 интроне, приводит к разрушению донорного сайта сплайсинга с.223+2T>G, что с высокой вероятностью приводит к сдвигу рамки считывания и образованию кодона преждевременной терминации трансляции вследствие нарушения сплайсинга мРНК с таким вариантом также с высокой вероятностью будет подвергаться нонсенс-опосредованному распаду. Варианты, приводящие к возникновению кодона ранней терминации, такие как некоторые варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, нонсенс-варианты и некоторые варианты, приводящие к нарушению сплайсинга, суммарно составляют 70-90% всех вариантов, ассоциированных с развитием АКПЖ [19]. Поражение ЛЖ встречается у 18% с АКПЖ типа 9, реже, чем при других типах АКПЖ [7]. Однако поражение миокарда ЛЖ в виде его гипертрофии встречается у части пациентов с СЛДЗ [20]. Вероятно, именно сочетание у пробанда двух заболеваний привело к тому, что АКПЖ манифестировала с активным вовлечением ЛЖ.

Согласно Падуанским диагностическим критериям 2020 года, получено два больших критерия АКПЖ: неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса; частая ЖЭС (рис. 4). Помимо этого, имеется один неполный большой критерий - аневризма ПЖ без диастолической дисфункции и дилатации ПЖ. Имеются также два малых критерия: продолжительность конечной активации QRS >55 (60 мс). На основании молекулярно-генетического исследования и информации о наличии у отца ребенка патологии сердца имеется высокая вероятность АКПЖ у отца девочки.

Помимо этого, имеется два больших критерия левожелудочкового варианта аритмогенной кардиомиопатии - дилатация и снижение фракции выброса ЛЖ в анамнезе, с улучшением на фоне кардиопротективной терапии; накопление контрастного вещества по трабекулярной части ЛЖ по задне-боковому сегменту ЛЖ на уровне средней трети по типу фиброзласто́за, а также три малых: инверсия зубцов Т в левых грудных от-

ведениях ранее на ЭКГ в положении лежа (в настоящее время на фоне проводимой терапии в положении лежа не регистрируется), инверсия зубца Т в левых грудных отведениях стоя и после нагрузки, частая ЖЭС, неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса. Таким образом, диагностирована АКПЖ с бивентрикулярным поражением [21]. Удлинение интервала QT, присутствующее у пробанда, не входит в клинические критерии АКПЖ, но нередко ассоциируется с АКПЖ и может быть обусловлено структурными аномалиями миокарда [22].

Стоит отметить, что как для АКПЖ, так и для СЛДЗ более характерна манифестация во взрослом возрасте - после 30 лет. У нашего пробанда первые проявления заболевания сердца были обнаружены, по-видимому, с возраста 5 лет. Следует отметить наличие клинических проявлений, нехарактерных ни для синдрома ЛДЗ, ни для АКПЖ (табл. 2). Мы полагаем, что в основе столь раннего и атипичного дебюта АКПЖ у пробанда с высокой вероятностью лежит молекулярная связь между продуктами генов *SMAD3* и *PKP2*.

В пользу этого свидетельствует описание нескольких случаев развития фенотипа АКПЖ типа 1, связанного с патогенными вариантами в гене *TGFβ3*, приводящими к гиперэкспрессии гена лиганда TGF-β сигнального пути и последующей дисрегуляции сигнализации, что предположительно вызывает дисфункцию десмосом, в состав которых входит плакофиллин-2 [10, 23]. То есть нарушение сигнализации по TGF-β сигнальному пути у пациента с уже существующими структурными аномалиями десмосомных белков может способствовать усугублению десмосомной дисфункции в миокарде и ускорению поражения ткани сердца. Таким образом, увеличение сигнализации по TGF-β сигнальному пути, возникающее в результате дисфункции одного аллеля гена *SMAD3* также

дополнительно оказывает отрицательное влияние на функционирование десмосом. Помимо этого, низкий уровень экспрессии плакофилина-2 приводит к повышению экспрессии гена *TGFβ1*, кодирующего белок TGF-β1 - один из лигандов TGF-β сигнального пути [24]. То есть, дисфункция одного аллеля гена *PKP2* дополнительно нарушает сигнализацию по TGF-β сигнальному пути.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Секвенирование генома выявило у пробанда с комплексным фенотипом, включающим фенотип АКПЖ и фенотип СЛДЗ, два ранее не описанных в литературе вероятно патогенных варианта в гетерозиготном состоянии - один в гене *PKP2* и другой в гене *SMAD3*, ассоциирующиеся с синдромами АКПЖ и СЛДЗ, соответственно. Поскольку продукты этих генов объединены в одном и том же молекулярном пути, сочетание вариантов в генах *SMAD3* и *PKP2* вероятно может приводить к усилению патологического эффекта друг друга, и таким образом - к формированию более тяжелого фенотипа и более ранней манифестации, чем ожидалось бы в изолированных случаях носительства тех же генетических вариантов. Также заслуживает внимания возникновение клинических проявлений, не характерных для каждого из данных заболеваний в отдельности. Пробанд нуждается в наблюдении в экспертном медицинском центре по системе мониторинга с участием специалистов - детских кардиологов и генетиков.

## Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность благотворительному фонду медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни» и медико-генетической лаборатории EVOGEN за возможность проведения пробанду секвенирования генома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3): 437-446. <https://doi.org/10.1161/CIRC-GENETICS.114.001003>.
2. Te Riele ASJM, James CA, Calkins H, Tsatsopoulou A. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Pediatric Patients: An Important but Underrecognized Clinical Entity. *Front Pediatr*. 2021;9: 750916. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.750916>.
3. Митрофанова ЛБ, Рыбакова МГ. Причины и механизмы внезапной сердечной смерти у детей. Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(6): 43-49. [Mitrofanova LB, Rybakova MG. Prichiny i mekhanizmy vnezapnoi serdechnoi smerti u detei. *Sud Med Ekspert*. 2021;64(6): 43-49. (In Russ)] <https://doi.org/10.17116/sudmed20216406143>.
4. Li KHC, Bazoukis G, Liu T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) in clinical practice. *J Arrhythm*. 2017;34(1): 11-22. <https://doi.org/10.1002/joa3.12021>.
5. Elias Neto J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D) - What We Have Learned after 40 Years of the Diagnosis of This Clinical Entity [published correction appears in *Arq Bras Cardiol*. 2019 Feb;112(2):214]. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1): 91-103. <https://doi.org/10.5935/abc.20180266>.
6. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(4): 533-553. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.12.002>.
7. Biernacka EK, Borowiec K, Franaszczyk M, et al. Pathogenic variants in plakophilin-2 gene (PKP2) are associated with better survival in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Appl Genetics*. 2021;62: 613-620. <https://doi.org/10.1007/s13353-021-00647-y>.
8. Sato PY, Musa H, Coombs W, et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res*. 2009;105(6): 523-526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.201418>.
9. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilat-

- ed or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23): 1872-1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.0449341>.
10. Nattel S, Schott JJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and mutations in transforming growth factor beta3 gene regulatory regions: a breakthrough?. *Cardiovasc Res*. 2005;65(2):302-304. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.11.023>
11. Loeys, B, Chen J, Neptune E, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37: 275-281. <https://doi.org/10.1038/ng1511>.
12. Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH "Smad regulation in TGF-beta signal transduction". *Journal of Cell Science*. 2001;114(24): 4359-69. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.24.4359>.
13. van de Laar, I., Oldenburg, R., Pals, G. et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43:121-126. <https://doi.org/10.1038/ng.744>.
14. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- $\beta$  Signaling. *Biomolecules*. 2020;10(3):487. <https://doi.org/10.3390/biom100304>.
15. Loughborough WW, Minhas KS, Rodrigues JCL, et al. Cardiovascular Manifestations and Complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics*. 2018;38(1):275-286. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170120>.
16. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-446. <https://doi.org/10.1161/CIRC-GENETICS.114.001003>.
17. 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. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.3>.
18. Lejeune F. Nonsense-Mediated mRNA Decay, a Finely Regulated Mechanism. *Biomedicines*. 2022;10(1):141. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010141>.
19. Zhang K, Cloonan PE, Sundaram S, et al. Plakophilin-2 truncating variants impair cardiac contractility by disrupting sarcomere stability and organization. *Sci Adv*. 2021;7(42):eabh3995. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh3995>.
20. Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2022;362:158-167. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.05.065>.
21. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>.
22. Haapalahti P, Viitasalo M, Kaartinen M, et al. Electrocardiographic ventricular repolarization during cardiovascular autonomic function testing in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(6):375-382. <https://doi.org/10.1080/14017430802192337>.
23. Juan Tamargo, TGF $\beta$ 3 mutations cause arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and open the door to understanding the biological role of TGF $\beta$ 3 (where there's a will, there's a way): EXPERT'S PERSPECTIVE, *Cardiovascular Research*, 2012;96(2):188-190. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs231>.
24. Dubash AD, Kam CY, Aguado BA, et al. Plakophilin-2 loss promotes TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK-dependent fibrotic gene expression in cardiomyocytes. *J Cell Biol*. 2016;212(4):425-438. <https://doi.org/10.1083/jcb.201507018>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1282><https://elibrary.ru/NOBJKP>

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ МАРФАНА:  
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**В.В.Пресова, Е.К.Кульбачинская, В.В.Березницкая**  
*НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ*  
*им. Н.И.Пирогова МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Талдомская 2.*

*Продemonстрировано тяжелое течение заболевания у больной 13 лет с синдромом Марфана и нарушением сердечного ритма - полиморфной желудочковой экстрасистолцией, постоянно-возвратной желудочковой тахикардией, резистентной к широкому спектру антиаритмических препаратов. Проведен анализ причин развития желудочковых тахикардий и их вклада в прогноз больных с синдромом Марфана. Сформулированы выводы относительно выбора тактики лечения у данной группы пациентов.*

**Ключевые слова:** синдром Марфана; желудочковая экстрасистолция; желудочковая тахикардия; кардиомиопатия; *FBNI*; фибриллин-1; пропранолол; амиодарон

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 08.11.2023 **Исправленная версия получена:** 08.02.2024 **Принята к публикации:** 07.03.2024

**Ответственный за переписку:** Пресова Виктория Вадимовна, E-mail: victoria-209@yandex.ru

В.В.Пресова - ORCID ID 0009-0004-1607-1417, Е.К.Кульбачинская - ORCID ID 0000-0003-4214-6078, В.В.Березницкая - ORCID ID 0000-0002-2119-169X

**Для цитирования:** Пресова ВВ, Кульбачинская ЕК, Березницкая ВВ. Желудочковые нарушения сердечного ритма у ребенка с синдромом Марфана: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 62-67. <https://doi.org/10.35336/VA-1282>.

VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN A CHILD WITH MARFAN SYNDROME: CASE REPORT

**V.V.Presova, E.K.Kulbachinskaya, V.V.Bereznitskaya**  
*Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, 2 Taldomskaya str.*

*We present a severe disease progression observed in a 13-year-old patient diagnosed with Marfan syndrome and associated cardiac rhythm disorders, including polymorphic ventricular premature contractions and persistent ventricular tachycardia resistant to a wide range of antiarrhythmic medications. We conducted an analysis of contemporary perspectives on the etiology of ventricular tachyarrhythmias and their impact on the prognosis of patients with Marfan syndrome. Conclusions were drawn regarding the selection of treatment strategies for this specific patient population.*

**Key words:** Marfan syndrome; ventricular premature contractions; ventricular tachycardia; cardiomyopathy; *FBNI*; fibrillin-1; propranolol; amiodarone

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 08.11.2023 **Revision received:** 08.02.2024 **Accepted:** 07.03.2024

**Corresponding author:** Presova Viktoriya, E-mail: victoria-209@yandex.ru

V.V.Presova - ORCID ID 0009-0004-1607-1417, E.K.Kulbachinskaya - ORCID ID 0000-0003-4214-6078, V.V.Bereznitskaya - ORCID ID 0000-0002-2119-169X

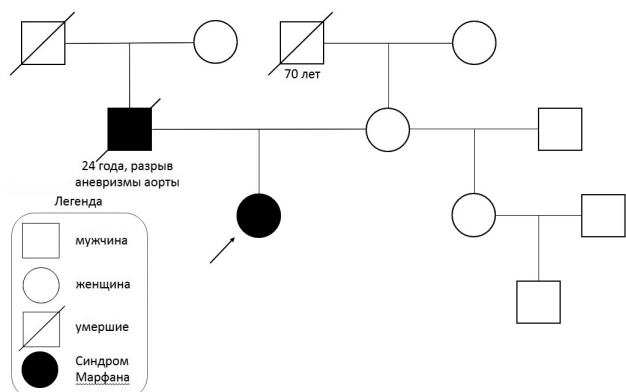
**For citation:** Presova VV, Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. Ventricular arrhythmias in a child with Marfan syndrome: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 62-67. <https://doi.org/10.35336/VA-1282>.

Синдром Марфана - редкое наследственное ауто-сомно-доминантное заболевание соединительной ткани, приводящее преимущественно к аномалиям сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем, к поражению органа зрения [1]. Частота встречаемо-

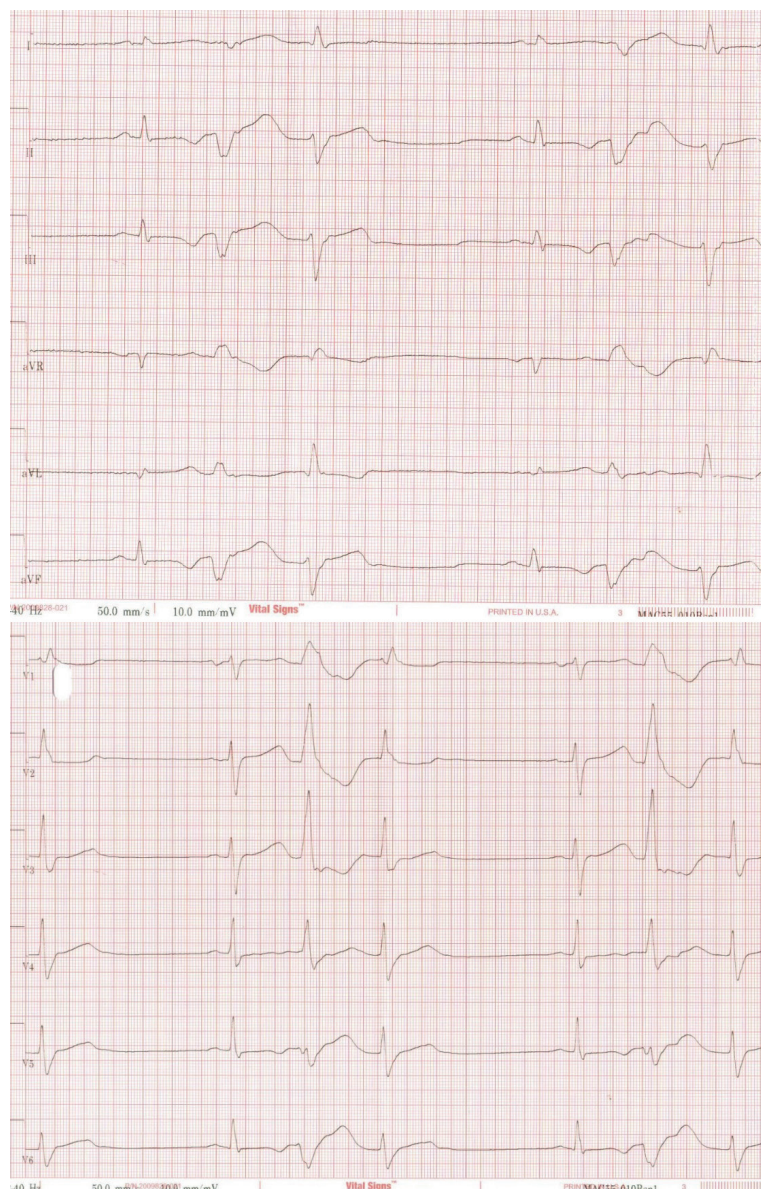
сти синдрома Марфана по разным данным составляет 1:5000-20000 человек [2, 3]. Молекулярно-генетической основой заболевания являются мутации в гене *FBNI*, которые выявляются в 70-93% случаев [4]. Белок фибриллин-1 является основным структурным

компонентом микрофибрилл, в норме обеспечивая сократимость и эластичность соединительной ткани. По причине нарушения структуры данного белка у людей с синдромом Марфана соединительная ткань становится более растяжимой и менее прочной [5].

На сегодняшний день считается, что патология сердечно-сосудистой системы является основным



**Рис. 1. Графическое изображение родословной пробы.**



**Рис. 2. Фрагмент записи ЭКГ.**

определяющим фактором продолжительности жизни пациентов с синдромом Марфана [6]. Наиболее частыми нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы являются расширение восходящего отдела аорты, пролапс митрального клапана и дилатация легочной артерии [7]. Если расширение восходящей части аорты достоверно связано с развитием таких жизнеугрожающих состояний, как расслоение и разрыв стенки аорты, то вклад желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) в прогноз больных с синдромом Марфана в настоящее время не до конца изучен. Так, в исследовании Anji T. Yetman и коллег было показано, что смерть вследствие аритмогенных событий имела место в 4% случаев, а наличие ЖНРС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом для пациентов [8]. Однако по данным других работ неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) не является однозначным предиктором внезапной сердечной смерти (ВСС) [9, 10].

Считается общепринятым, что предрасполагающим фактором к развитию ЖНРС у больных с синдромом Марфана являются оперативные вмешательства на сердце, гемодинамическая перегрузка левого желудочка (ЛЖ) [11, 12]. Увеличение размера ЛЖ и повышение уровня NT-proBNP достоверно коррелирует с вероятностью развития ЖНРС [8-10, 13]. Однако, наряду с признанием сердечной недостаточности как причины развития ЖНРС, накапливается всё больше данных, свидетельствующих о возможном первичном поражении миокарда у больных с синдромом Марфана (специфическая кардиомиопатия у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью, которая обусловлена ремоделированием миокарда вследствие дисрегуляции TGF- $\beta$  и гемодинамической нагрузки, воздействующей на структурно неполноценную соединительную ткань), способствующем развитию аритмий [11, 12, 14, 15]. Например, по результатам исследования А.С.Рудой и др., включающего 23 пациента с синдромом Марфана, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечены признаки развития кардиомиопатии: снижение систолической функции желудочков сердца, увеличение времени изоволюмического расслабления, развитие диастолической дисфункцией ЛЖ [16].

Выбор объема и вида терапии у больных с синдромом Марфана при наличии ЖНРС в настоящее время является затруднительной задачей. По данным ряда исследований медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) может быть неэффективной, и необходимо рассмотрение вопроса о целесообразности имплантации кардиовертера-дефибрилятора с целью предотвращения развития жизнеугрожающих аритмогенных событий [11]. Представленный клинический случай демонстрирует развитие тяжелых ЖНРС в детском возрасте

те у больной с синдромом Марфана, без предшествующих кардиохирургических вмешательств.

### Описание клинического случая

Из анамнеза известно, что девочка от 7 беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии легкой степени, имела место угроза прерывания беременности в III триместре. Роды срочные, самостоятельные, период адаптации протекал благоприятно. Наследственный анамнез отягощен, отец погиб от разрыва аневризмы аорты в возрасте 24 лет, ретроспективно был установлен диагноз «синдром Марфана». Медицинская родословная представлена на рис. 1.

При осмотре педиатром в возрасте 3-х лет у ребенка был выслушан систолический шум на верхушке сердца, в связи с чем рекомендована консультация кардиолога. При проведении ЭхоКГ выявлены признаки миксоматозной дегенерации створок митрального клапана, расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы до 3 см. Была назначена терапия бисопрололом 0,1 мг/кг/сут.

В возрасте 5 лет, когда появились жалобы на нарушение зрения, в связи с наличием фенотипических особенностей, отягощенным семейным анамнезом, ребенок проходил обследование в условиях стационара, где был установлен диагноз «синдром Марфана». По данным ЭхоКГ отмечались пограничные размеры желудочков сердца, умеренная недостаточность митрального клапана, расширение корня и восходящей части аорты. Назначена комплексная терапия метопрололом, спиронолактоном, ингибиторами РААС. При динамическом обследовании в многопрофильном стационаре выявлены нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата в виде сколиоза, плоскостопия, уплощения грудной клетки. Врачом-офтальмологом был диагностирован подвывих хрусталика.

Впервые нарушение ритма сердца в виде редкой мономорфной желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) зарегистрировано при плановом обследовании по данным холтеровского мониторирования в возрасте 9 лет, и стремительно прогрессировало с увеличением представленности и плотности эктопической активности. Так, в возрасте 10 лет, представленность желудочковой эктопии составила 38%, при этом регистрировалась полиморфная ЖЭ, а также редкие пробежки неустойчивой ЖТ и удлинение интервала QTc до 545 мс. Проводился подбор ААТ с последовательной оценкой эффективности таких препаратов как бисопролол, соталол, атенолол, пропафенон в возрастных дозировках. Наилучший терапевтический эффект был достигнут на фоне приема пропафенона 10 мг/кг/сут, однако, через не-

сколько лет после начала приема, отмечалось истощение эффекта препарата, в связи с чем пропафенон был заменен на лапаконитина гидробромид, который, в свою очередь, был отменен через полгода после начала приема в связи с возобновлением эктопии.

В возрасте 13 лет девочка впервые поступила в детское кардиологическое отделение нарушений сердечного ритма НИКИ педиатрии и детской хирургии. Предъявляла жалобы на нарушение зрения, периодически - боли в спине, в остальном самочувствие не страдало. При объективном осмотре: физическое развитие высокое, телосложение астеническое с дефицитом массы тела относительно роста, кифосколиоз, плоскостопие, арахнодактилия, эктопия зрачков, асимметричная деформация грудной клетки, высокое небо. При аускультации сердца выслушивался систолический шум на верхушке сердца 2/6 баллов, ЧСС - 51 уд/мин, АД - 95/55 мм рт.ст. Общий анализ крови и общий анализ мочи без особенностей. В биохимическом исследовании крови обращало на себя внимание умеренное повышение уровня натрийуретического пептида до 140 пг/мл (норма <100 пг/мл), КФК-МБ до 2,3 нг/мл (норма до 2,0). На ЭКГ- синусовая брадикардия, полиморфная ЖЭ, удлинение интервала QTc до 481 мс (рис. 2). По данным холтеровского мониторирования: синусовый ритм, показатели средней ЧСС в пределах нормы (91/74/78 уд/мин). Неоднородность процессов реполяризации с периодически выраженным зубцом U. Зарегистрирована желудочковая эктопическая активность в виде одиночных, парных полиморфных ЖЭ (предположительно из ЛЖ), коротких пароксизмов поли- и мономорфной ЖТ с ЧСС до 176 уд/мин с общей представленностью желудочковой эктопии 43,3%. Средний скорректированный QT интервал за сутки 453 мс.

По данным тредмил-теста на протяжении всего времени исследований регистрировалась полиморфная ЖЭ, неустойчивая полиморфная ЖТ на восстановлении (рис. 3), а также удлинение интервала QTc (466 мс / 467 мс / 480 мс в исходе, на максимуме нагрузки и вос-



Рис. 3. Неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия при проведении тредмил-теста.

становлении, соответственно). По данным ЭхоКГ визуализировалось расширение основания аорты (3,8Z), восходящей аорты (2,45Z), синусов Вальсальвы (3,5Z), позднедиастолическая аортальная регургитация 1+ (рис. 4). Расширение полости ЛЖ (конечно-диастолический объем 138-142 мл (N для веса и роста до 102 мл), индекс конечно-диастолического объема до 86 мл/м<sup>2</sup> (N для веса и роста до 75 мл/м<sup>2</sup>), конечно-диастолический диаметр 61-62 мм (Z-score 2,92)), отмечалась относительно небольшая толщина миокарда нижней, задней и боковой стенок (до 4 мм), микродивертикулы в основании крепления папиллярных мышц задней группы, рассыпной тип строения папиллярных мышц (множество тонких мышечных пучков), переходящих в пристеночную трабекулярность на уровне средних и верхушечных сегментов, повышение трабекулярности. Дилатация фиброзного кольца митрального клапана (2,94Z), миксоматоз и пролабирование створок митрального клапана до 9-11 мм, регургитация умеренная (рис. 5). Трикуспидальная регургитация тяжелая. Фракция выброса ЛЖ по Тейхольцу 58% (на нижней границе нормы), диастолическая функция обоих желудочков не нарушена.

Назначена комбинированная ААТ ателололом (0,8 мг/кг/сутки) и амиодароном в дозе 6,8 мг/кг/сутки (400 мг в сутки). При контрольном холтеровском

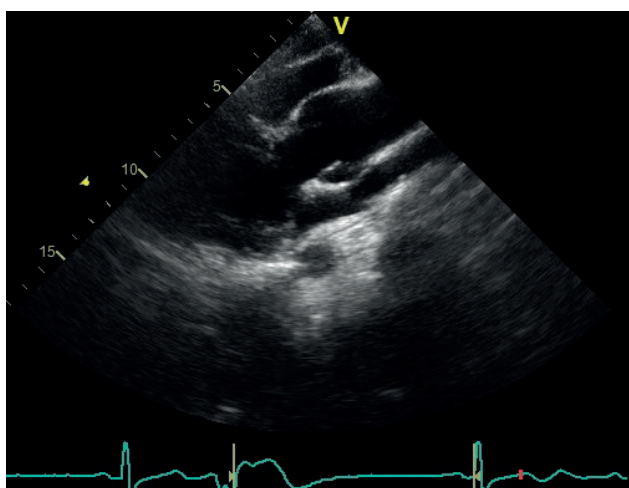


Рис. 4. Эхокардиограмма в В-режиме: расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы.

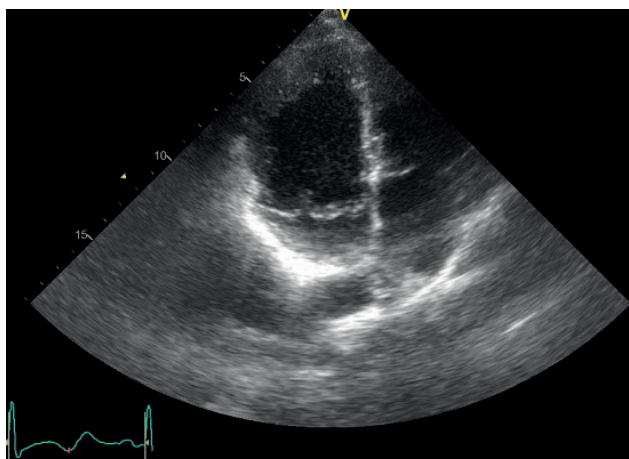


Рис. 5. Эхокардиограмма в В-режиме: пролапс митрального клапана.

мониторировании выявлено снижение эктопической активности до 9%, но в связи с удлинением интервала QTc до 505 мс, расцененным как вторичные изменения на фоне ААТ, доза амиодарона снижена до 3,4 мг/кг/сутки (200 мг в сутки). При проведении холтеровского мониторирования через полгода после назначения комбинированной ААТ была продемонстрирована низкая эффективность проводимой ААТ, в связи с чем назначен бета-адреноблокатор неселективного действия пропранолол 1 мг/кг/сутки, на фоне приема которого в течение полугода от начала терапии сохранялась умеренная положительная динамика в виде отсутствия неустойчивой ЖТ.

Больной проведено молекулярно-генетическое исследование, были исследованы таргетные области клинического экзема человека. В экзоне 43 гена FBN1 выявлен нуклеотидный вариант с.5279\_5284delinsTACCC в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания p.Y1760Lfs\*133, расцененный как вероятно патогенный.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дилатация и расслоение корня аорты остаются основными причинами смерти у пациентов с синдромом Марфана, а сердечная недостаточность и ВСС, обусловленная жизнеугрожающими ЖНРС, рассматриваются как дополнительные факторы [11]. При анализе исследований последних десятилетий было отмечено, что смертность, ассоциированная с поражением аорты, снижается вследствие усовершенствования подходов к диагностике и лечению, а значимость сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца возрастают [12].

При отсутствии перенесенных оперативных вмешательств на сердце, наличие ЖНРС, как правило, ассоциируется с расширением камер сердца. Специалистами выдвинуты предположения о возможности использования в качестве предикторов риска развития ЖНРС таких показателей, как увеличение размеров ЛЖ и повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида. В материалах D.Y.Mah и соавт. у пациентов с ЖНРС отмечен более высокий показатель конечно-диастолического размера ЛЖ (с оценкой по Z-score), в 83% случаев сопровождающийся ЭхоКГ признаками митральной регургитации [13]. Тем не менее, гемодинамическая перегрузка изолированно не может объяснить наличие структурных изменений сердца у ряда больных. Так, в исследовании A.T.Yetman и соавт. также определена достоверная связь между развитием ЖНРС и расширением камер сердца, однако, митральная недостаточность наблюдалась только у 21% пациентов [8]. Исходя из результатов нескольких исследований можно сделать вывод о значимой роли специфической кардиомиопатии Марфана в генезе расширения полостей сердца и снижении систолической функции, и, следовательно, в развитии нарушений сердечного ритма [11, 12, 14, 17].

В представленном клиническом случае у пациентки отсутствовала выраженная митральная регургитация, которая могла бы объяснить дилатацию полостей, что позволило рассматривать именно специ-

фическую кардиомиопатию Марфана у данного ребенка как основную причину дилатации. В биохимическом исследовании крови отмечалось повышение мозгового натрийуретического пептида до 140 пг/мл, что выделяется рядом авторов как достоверный предиктор развития ЖНРС. Несмотря на то, что существуют исследования, посвященные данному вопросу, точное определение порогового значения proBNP остается нерешенной задачей [9, 18]. В проспективном исследовании В.А.Hoffmann и соавт., включающем 77 больных с синдромом Марфана со средним периодом наблюдения 3 года, выявлена достоверная взаимосвязь между повышением уровня NT-proBNP более 214,3 пг/мл и риском развития аритмогенных событий, таких как ВСС, ЖТ, фибрилляция желудочков или аритмогенный обморок [9].

Подбор ААТ у больных с синдромом Марфана в настоящее время является затруднительной задачей. В нашем клиническом наблюдении эктопическая активность была устойчива к широкому спектру препаратов, в том числе к комбинированной ААТ. Кроме того, наличие удлиненного интервала QTc значительно ограничивает применение ААТ, повышая риски развития проаритмогенных эффектов терапии. Низкая эффективность применения бета-адреноблокаторов с целью подавления ЖНРС у больных с синдромом Марфана была показана ранее в работе А.Т.Yetman и коллег [8, 11].

Проблема целесообразности имплантации кардиовертера-дефибриллятора у больных с синдромом Марфана и ЖНРС опирается на стратификацию риска ВСС вследствие аритмогенных причин. Результаты исследований по изучению взаимосвязи между наличием желудочковой эктопии и развитием ВСС противоречивы. Так, в наблюдении А.Т.Yetman и соавт., включающем 70 пациентов с синдромом Марфана со средним периодом наблюдения 6 лет, было показано, что желудочковая эктопия (ЖЭ и неустойчивая ЖТ) была независимым фактором риска ВСС, а 4% пациентов погибли вследствие развития жизнеугрожающих нарушений ритма [8]. Также в пользу неблагоприятного прогноза у больных с синдромом Марфана при регистрации желудочковой эктопии свидетельствуют данные, полученные на основании анализа национальной базы данных

пациентов, наблюдающихся в условиях стационара, за 10 лет (с 2004 по 2015 гг.). В исследование включено 12079 пациентов, в том числе 1691 пациент в возрасте до 18 лет. ЖТ встречалась только в 1,7% случаев, но у этих пациентов отмечен самый высокий уровень смертности в стационаре - 5,3% [19].

Наравне с признанием желудочковой эктопии у больных с синдромом Марфана в качестве независимо-го предиктора развития ВСС, существует противоположная точка зрения, опирающаяся на результаты как ретроспективных, так и проспективных исследований. Так, в работе В.А.Hoffmann и соавт., включающей 77 пациентов, а также в работе А.Аydin и соавт., включающей 80 пациентов, при попытке применения наличия ЖНРС в качестве критерия риска ВСС, достоверной связи не получено. Таким образом, вопрос стратификации риска возникновения ВСС у больных с признаками ЖНРС остается открытым и требует дальнейшего изучения [9, 10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с синдромом Марфана требуется тщательный мониторинг нарушений сердечного ритма, в том числе и у лиц без предшествующего кардиохирургического вмешательства. Определение генеза ЖНРС требует детального анализа данных обследования в динамике. Наличие ЖНРС может быть обусловлено имеющимися структурными изменениями миокарда желудочков (наличие микродивертикулов, неоднородность структуры миокарда с зонами истончения и т.д.) в тех случаях, когда предположительная локализация желудочковой эктопии совпадает с зоной изменений миокарда. Если имеется взаимосвязь между прогрессированием дилатации полостей желудочков, увеличением уровня NT-proBNP, снижением сократительной функции миокарда и желудочковой эктопией следует рассмотреть специфическую кардиомиопатию Марфана как причину нарушения сердечного ритма. Дальнейшие исследования необходимы для разработки алгоритмов ведения больных с синдромом Марфана и ЖНРС, стратификации риска развития ВСС и определению показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора в данной группе пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник MSD. Профессиональная версия. Синдром Марфана. Дата обращения 05-05-2023. Доступно по ссылке: <https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/педиатрия/заболевания-соединительной-ткани-у-детей/синдром-марфана>. [MSD Directory. Professional version. Marfan syndrome. Date of access: 05/05/2023. (In Russ.)].
2. Coelho SG, Almeida AG. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Síndrome de Marfan revisitada - da genética à clínica. Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(4): 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.008>.
3. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, et al. Publisher Correction: Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1): 3. Published 2022 Jan 17. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00338-w>.
4. Redmond JM. Chapter 8 - Genetic Basis of Aortic Disease. In: *New Approaches to Aortic Diseases from Valve to Abdominal Bifurcation* (Editor(s): Țintoiu IC, Ursulescu A, Elefteriades JA, Underwood MJ, Droc I). Academic Press 2018: 91-100, ISBN 9780128099797, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809979-7.00008-0>.
5. Трисветова Е.Л. Клиническая диагностика фибриллопатий (тип 1). Российский кардиологический журнал. 2013;(2): 89-93. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-89-93>. [Trisvetova E.L. Clinical diagnostics of fibrillinopathies (type 1). *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2):89-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-89-93>.
6. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348: 185-206. <https://doi.org/10.1007/978-3-030->

80614-9\_8.

7. Vanem TT, Böker T, Sandvik GF, et al. Marfan syndrome: Evolving organ manifestations-A 10-year follow-up study. *Am J Med Genet A*. 2020;182(2): 397-408. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61441>.
8. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death?. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2): 329-332. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02699-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02699-2).
9. Hoffmann BA, Rybczynski M, Rostock T, et al. Prospective risk stratification of sudden cardiac death in Marfan's syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;167(6): 2539-2545. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.036>.
10. Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S, et al. Observational cohort study of ventricular arrhythmia in adults with Marfan syndrome caused by FBN1 mutations. *PLoS One*. 2013;8(12): e81281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081281>.
11. Muiño-Mosquera L, De Wilde H, Devos D, et al. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):300. Published 2020 Oct 23. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01581-8>.
12. Demolder A, von Kodolitsch Y, Muiño-Mosquera L, De Backer J. Myocardial Function, Heart Failure and Arrhythmia in Marfan Syndrome: A Systematic Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10): 751. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100751>.
13. Mah DY, Sleeper LA, Crosson JE, et al. Frequency of Ventricular Arrhythmias and Other Rhythm Abnormalities in Children and Young Adults With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;122(8): 1429-1436. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.006>.
14. Hetzer R, Siegel G, Delmo Walter EM. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2): 561-568. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv073>.
15. Лунева ЕБ, Малев ЭГ, Коршунова АЛ и др. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. *Педиатр*. 2016;7(4): 96-101. [Luneva EB, Malev EG, Korshunova AL et al. Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus. *Pediatrician*. 2016;7(4): 96-101 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/ped7496-101>.
16. Рудой АС, Урываев АМ. Кардиомиопатия при синдроме Марфана. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сборник научных трудов. 2016;6: 89-92 [Rudoj AS, Ury'vaev AM. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *BSMU at the forefront of medical science and practice: a collection of scientific papers*. 2016;6: 89-92 (In Russ.)].
17. Meijboom LJ, Timmermans J, van Tintelen JP, et al. Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation. *Am J Cardiol*. 2005;95(6): 795-797. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.11.042>.
18. Schaeffer BN, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, et al. Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(12): 1054-1063. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0873-9>.
19. Wafa SEI, Chahal CAA, Sawatari H, et al. Frequency of Arrhythmias and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients With Marfan Syndrome: A Nationwide Inpatient Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17): e024939. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024939>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1290><https://elibrary.ru/NOVPJQ>

ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ДИАФРАГМАЛЬНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТА  
С ОДНОКАМЕРНЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ  
И.О.Репников, О.П.Евсеева, А.Е.Евтушенко, Е.В.Маслова, М.В.Ахобадзе, Д.И.Перчаткин  
СПбГБУЗ «Городская Покровская больница», Россия, Санкт-Петербург, пр. Большой В.О., д. 85.

В статье приведено клиническое наблюдение пациента с эпизодами стимуляции диафрагмы после непреднамеренной имплантации электрода для стимуляции правого желудочка в среднюю вену сердца. Описаны способы ранней диагностики этого осложнения и технические приемы для его профилактики.

**Ключевые слова:** стимуляция диафрагмального нерва; коронарный синус; средняя вена сердца; электрокардиостимулятор; желудочковый электрод

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 17.11.2023 **Исправленная версия получена:** 01.04.2024 **Принята к публикации:** 29.04.2024

**Ответственный за переписку:** Репников Илья Олегович, E-mail: repnik-off@mail.ru

И.О.Репников - ORCID ID 0000-0002-8092-7222, О.П.Евсеева - ORCID ID 0009-0006-3894-8886, А.Е.Евтушенко - ORCID ID 0000-0001-9002-8530, Е.В.Маслова - ORCID ID 0000-0001-5621-695X, М.В.Ахобадзе - ORCID ID 0000-0003-4920-1789, Д.И.Перчаткин - ORCID ID 0000-0003-2865-7760

**Для цитирования:** Репников ИО, Евсеева ОП, Евтушенко АЕ, Маслова ЕВ, Ахобадзе МВ, Перчаткин ДИ. Эпизодическая стимуляция диафрагмального нерва у пациента с однокамерным электрокардиостимулятором: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 68-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1290>.

TRANSIENT PHRENIC NERVE STIMULATION IN A PATIENT WITH SINGLE CHAMBER PACEMAKER:  
CASE REPORT

I.O.Repnikov, O.P.Evseeva, A.E.Evtushenko, E.V.Maslova, M.V.Akhobadze, D.I.Perchatkin  
*Pokrovskaya Municipal Hospital, Russia, Saint Petersburg, 85 VO Bolshoy ave.*

The article presents a clinical observation of a patient with episodes of phrenic nerve stimulation after inadvertent permanent ventricular pacing from the middle cardiac vein. The methods of early diagnosis of this complication and techniques for its prevention are described.

**Key words:** phrenic nerve stimulation; coronary sinus; middle cardiac vein; pacemaker; ventricular lead

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 17.11.2023 **Revision received:** 01.04.2024 **Accepted:** 29.04.2024

**Corresponding author:** Repnikov Ilya, E-mail: repnik-off@mail.ru

I.O.Repnikov - ORCID ID 0000-0002-8092-7222, O.P.Evseeva - ORCID ID 0009-0006-3894-8886, A.E.Evtushenko - ORCID ID 0000-0001-9002-8530, E.V.Maslova - ORCID ID 0000-0001-5621-695X, M.V.Akhobadze - ORCID ID 0000-0003-4920-1789, D.I.Perchatkin - ORCID ID 0000-0003-2865-7760

**For citation:** Repnikov IO, Evseeva OP, Evtushenko AE, Maslova EV, Akhobadze MV, Perchatkin DI. Transient phrenic nerve stimulation in a patient with single chamber pacemaker: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 68-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1290>.

Стимуляция диафрагмы встречается примерно в 30% случаев при имплантации кардиостимуляторов, однако преимущественно наблюдается при имплантации устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) вследствие эпикардального расположения электрода для стимуляции левого желудочка и его близости к левому диафрагмальному нерву [1]. Описаны также случаи непреднамеренного позиционирования электрода для стимуляции правого желу-

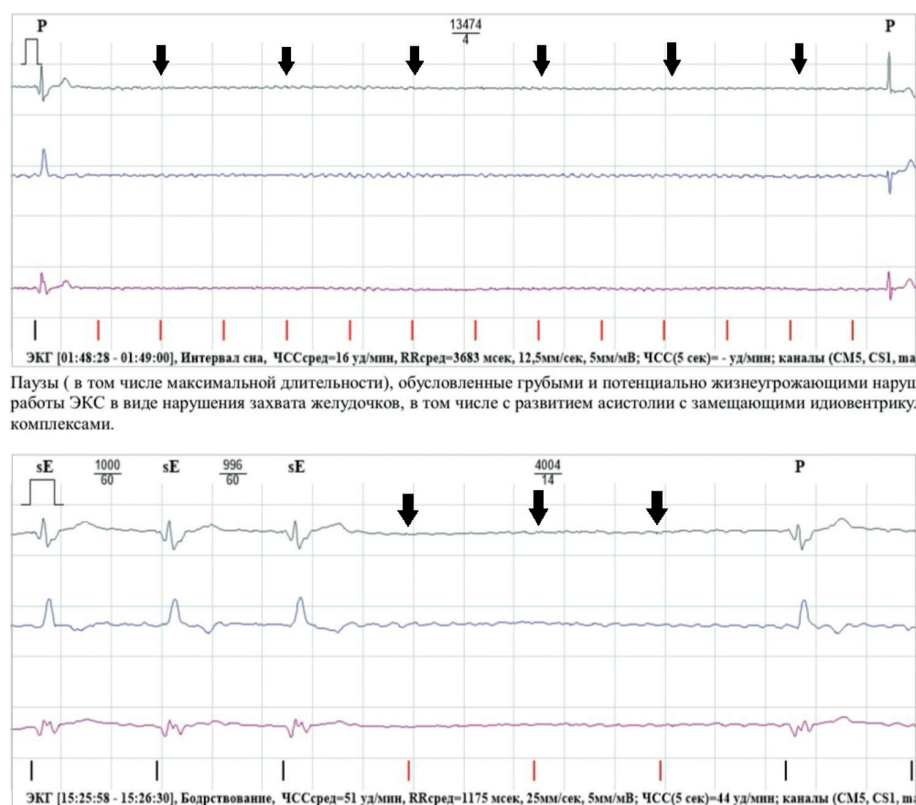
дочка (ПЖ) в ветви коронарного синуса (КС), особенно часто в среднюю вену сердца (СВС, middle cardiac vein), ход которой рентгеноскопически напоминает типичное расположение электрода в верхушке ПЖ [2]. Стимуляция диафрагмы в этом случае также возможна, если левый диафрагмальный нерв расположен в анатомической близости к СВС.

Это осложнение обычно не приводит к нарушениям гемодинамики, однако может вызвать значимое снижение качества жизни пациента, вызывая повторяющиеся эпизоды пульсации в левом подреберье (иногда только при определенном положении тела) [3]. Использование различных технических приемов, а также тщательный рентгенологический и электрокардиографический (ЭКГ) контроль во время имплантации позволяют предупредить позиционирование желудочкового электрода в КС и избежать развитие диафрагмальной стимуляции. Нами представлено клиническое наблюдение пациента с эпизодической стимуляцией диафрагмы в течение 16 лет после непреднамеренной имплантации ПЖ электрода в СВС.

Мужчина 70 лет поступил в экстренном порядке в палату интенсивной терапии отделения сердечно-

сосудистой хирургии с жалобами на приступы головокружения вне связи с физической нагрузкой, потери сознания до поступления в стационар он отрицал. В анамнезе у пациента с 2000 года постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. В 2001 году ему была выполнена абляция атриовентрикулярного соединения с имплантацией однокammerного электрокардиостимулятора (ЭКС) в режиме VVI (ЭКС-300). В 2004 году в связи с «выходом из строя электронной схемы» проведена замена ЭКС (ЭКС-300). В 2007 году повторно выявлено нарушение работы ЭКС (повышение порога стимуляции по желудочковому электроду), в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован в стационар, где было выполнено перепрограммирование ЭКС с повышением амплитуды импульса. Однако на следующий день задокументирован «отказ ЭКС», налажена временная электрокардиостимуляция и проведена замена ЭКС (модель Sigma SSR303, Medtronic, USA) и желудочкового электрода (модель Polyrox PX-60-BP, Biotronik, Germany). Со слов пациента, сразу после операции он отметил пульсацию в левом подреберье, о чем сообщил лечащему врачу. Была снижена амплитуда импульса без попыток репозиции электрода, после чего ощущение пульсации стало реже, однако сохранялось на протяжении дальнейшего наблюдения (в основном в ночное время) вплоть до момента поступления в наш стационар. С этими жалобами пациент неоднократно обращался к неврологам, которые установили диагноз астенического невроза.

В январе 2016 года пациенту проведена замена ЭКС в связи с критическим истощением батареи, имплантирован ЭКС SENSIA SR (Medtronic,



**Рис. 1.** Фрагмент холтеровского мониторингирования с неэффективной стимуляцией желудочков. Стрелками указаны неэффективные желудочковые стимулы.



**Рис. 2.** Электрокардиограмма пациента при поступлении. Эффективная стимуляция желудочков. Морфология QRS по типу полной блокады правой ножки пучка Гиса.

USA). Послеоперационное программирование ЭКС не выявило нарушений функции имплантированного электрода, по документам порог стимуляции составил  $<1$  В. В связи с появлением эпизодов головокружения в октябре 2023 г, пациенту амбулаторно выполнено холтеровское мониторирование, которое выявило эпизоды неэффективной стимуляции желудочков с паузами до 13,5 с (рис. 1), в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован в наш стационар.

При анализе ЭКГ при поступлении обращала на себя внимание морфология QRS по типу полной блокады правой ножки пучка Гиса с шириной QRS 200 мс (рис. 2), что позволило заподозрить стимуляцию левого желудочка. Программирование ЭКС в палате интенсивной терапии выявило повышение порога стимуляции до 2,5 В, при этом амплитуда импульса в настройках ЭКС составляла также 2,5 В. Таким образом, эпизоды неэффективной стимуляции желудочков были связаны с отсутствием безопасного запаса по амплитуде (при хроническом пороге стимуляции рекомендован двукратный запас). Функция автоматического определения порога стимуляции была запрограммирована в режим монитора; при попытке установить автоматическое отслеживание порога стимуляции, после тестирования захвата, включение этой функции аппаратом не рекомендовано.

Повышение амплитуды импульса до безопасного уровня 5,0 В (2х), привело к появлению стимуляции диафрагмы в области левого подреберья, которое пациент уже испытывал с определенной периодичностью с 2007 года. Прогностический срок службы батареи ЭКС после вновь запрограммированных параметров составил  $<2$  месяцев, поэтому было принято решение о замене ЭКС и желудочкового электрода.

Операция проведена по экстренным показаниям, учитывая зависимость пациента от ЭКС и дискомфорт от постоянной стимуляции диафрагмы. Рентгеноскопия в задне-передней (РА) и левой боковой (LAO) проекциях выявила позиционирование желудочкового электрода в ветви КС - СВС (рис. 3). Электрод был мобилизован, однако

извлечь его простой тракцией на стилете не удалось. В условиях отсутствия систем для экстракции электродов и риска повреждения КС, от дальнейших попыток извлечения электрода решено воздержаться. Пациенту имплантирован новый электрод в межжелудочковую перегородку с удовлетворительными параметрами стимуляции (амплитуда электрограммы желудочков 16,1 мВ, порог стимуляции 0,6 В). Подключен новый ЭКС Reply SR (Microport CRM-Sorin, China).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Ощущения пульсации в левом подреберье полностью исчезли. На ЭКГ, выполненный в 1 сутки после операции - эффективная желудочковая стимуляция с морфологией QRS по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса (рис. 4). Пациент выписан на 4 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленном клиническом случае у пациента возникла постоянная пульсация в левом подреберье в раннем послеоперационном периоде после замены ЭКС с имплантацией нового желудочкового электрода. Для купирования этого симптома была применена тактика снижения амплитуды импульса, которая, однако, не позволила полностью избавиться от стимуляции диафрагмы. Пульсация появлялась преимущественно по ночам (вероятно, при определенном положении тела пациента), что в итоге вынудило пациента обратиться к неврологу. Установлен диагноз астенического невроза,

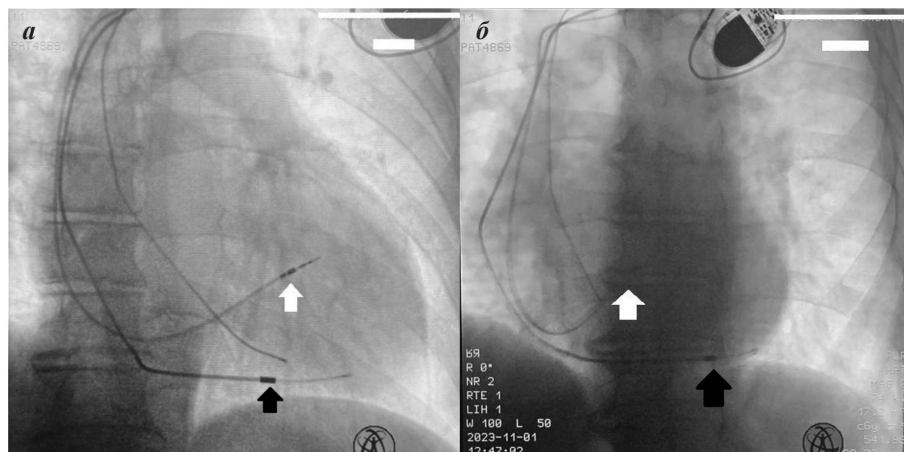


Рис. 3. Интраоперационная рентгеноскопия в задне-передней, РА (а) и левой косой проекции, LAO (б). Черными стрелками указан электрод в средней вене сердца (СВС). Белыми стрелками обозначен вновь имплантированный электрод в межжелудочковой перегородке.

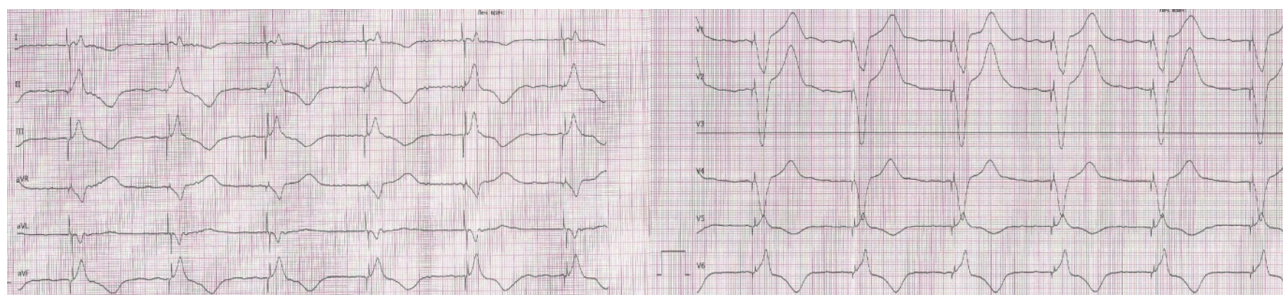
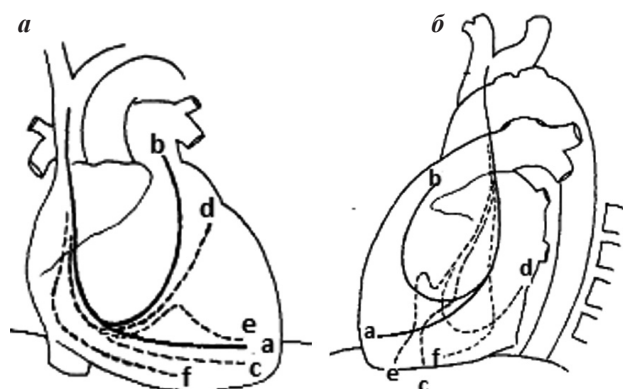


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента в 1 сутки после операции. Эффективная стимуляция желудочков. Морфология QRS в отведении V1 по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса.

который, очевидно, имел вполне определенную соматическую причину. Однако детального поиска причин диафрагмальной стимуляции, по всей видимости, не проводилось, так как при плановых программированиях ЭКС пульсация диафрагмы не воспроизводилась (в повседневной практике стимуляция высоким током при программировании не выполняется). Параметры электрода (порог стимуляции, импеданс) также были в пределах нормы.

Стимуляция диафрагмы после имплантации кардиостимулятора не относится к жизнеугрожающим осложнениям, однако она может существенно снизить качество жизни пациента. Это осложнение может возникнуть после имплантации электрода в верхушку ПЖ, когда, по причине анатомической близости верхушки ПЖ к левому куполу диафрагмы и относительно небольшой толщины стенки ПЖ, происходит захват мышцы диафрагмы стимулом с ПЖ электрода, а также при непреднамеренном позиционировании электрода в одной из ветвей КС. В последнем случае возможна электрическая стимуляция левого диафрагмального нерва, проходящего вдоль левой боковой поверхности перикарда, импульсом с расположенного эпикардially желудочкового электрода. Как правило, это осложнение возможно распознать интраоперационно при маневре стимуляцией током высокой амплитуды (10 В) и провести репозицию электрода в альтернативную позицию ПЖ (например, межжелудочковую перегородку).

Непреднамеренное попадание электрода в ветви КС возможно вследствие анатомических причин. КС находится в предсердно-желудочковой борозде ближе к предсердию и является продолжением большой вены сердца; его началом считается место впадения косой вены сердца (вены Маршалла), также в него впадают задняя, средняя и малая вены сердца. Средняя вена сердца располагается вдоль задней межжелудочковой борозды и получает венозную кровь от обоих желудочков. В большинстве случаев устье СВС располагается рядом с устьем КС. Во время процедуры имплантации



**Рис. 5.** Схематическое расположение электродов в задне-передней (а) и латеральной (б) рентгеновских проекциях. Сплошной линией обозначены электроды: а - в верхушке правого желудочка, б - в легочной артерии. Пунктирными линиями обозначены электроды: с - в средней вене сердца, д - в большой вене сердца, е - в задней вене сердца, ф - в малой вене сердца [5].

при несоблюдении определенных правил, описанных ниже, желудочковый электрод может непреднамеренно оказаться в СВС, что может быть вовремя не распознано, так как анатомический ход СВС напоминает позицию электрода в верхушке правого желудочка при рентгенографии в задне-передней (РА) проекции (рис. 5) [4, 5].

Избежать этого осложнения можно при соблюдении определенных технических приемов:

- проведение желудочкового электрода через трикуспидальный клапан с использованием «петли» путем выведения стилета из дистальной части электрода либо с использованием J-образного стилета, обычно входящего в комплект с электродом (этим маневром уменьшается риск попадания электрода в устье КС, которое может быть расширено по разным причинам, и далее в одну из его ветвей;
- выведение желудочкового электрода в выходной тракт ПЖ, с последующей его тракцией (при этом электрод «спускается» к верхушке ПЖ, чем подтверждается свободный ход электрода в полости ПЖ);
- интраоперационное использование различных рентгеновских проекций (RAO, LAO) для подтверждения позиции электрода;
- анализ ЭКГ в 12-ти отведениях (на фоне стимуляции желудочков) во время или сразу после имплантации для оценки морфологии стимулированного QRS (особенно в отведении V1);
- в сомнительных случаях выполнение эхокардиографии после имплантации ЭКС, которая позволяет выявить отсутствие электрода в правом желудочке и заподозрить его неправильное позиционирование [6].

В нашем клиническом случае причиной стимуляции диафрагмы, по всей видимости, являлась стимуляция диафрагмального нерва электродом, расположенным в СВС, хотя нельзя исключить и прямую стимуляцию левого купола диафрагмы. Если обратиться к конструкции имплантированного электрода с пассивной фиксацией (Polyrox PX-60-BP, Biotronik, Germany), можно отметить, что расстояние между дистальным концом электрода и его кольцом увеличено и составляет 31 мм [7]. Согласно информации производителя, эта конструкция улучшает чувствительность к желудочковым потенциалам. Однако стимуляция при этом также осуществлялась в биполярном режиме, что в случае увеличенного расстояния между биполярными контактами может приводить к деполяризации большей поверхности миокарда с возможным захватом прилежащих структур (левого купола диафрагмы). При нахождении такого электрода в СВС, как в нашем случае, риск захвата диафрагмального нерва более «широким» электрическим полем также увеличивается.

Из особенностей конструкции этого электрода можно выделить и фрактальное покрытие дистального конца для снижения порога стимуляции (стероидное покрытие у электрода отсутствует). Тем не менее, повышение порога стимуляции все же произошло через 16 лет после имплантации, что в итоге привело к установке истинной причины стимуляции диафрагмы, беспокойшей пациента в течение длительного периода, и успешному ее устранению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стимуляция диафрагмы нередкое осложнение после имплантации ЭКС, которое доставляет пациенту значимый дискомфорт и ухудшает качество жизни. Од-

ной из ее причин является непреднамеренное позиционирование электрода в одной из ветвей КС, чаще всего СВС. Своевременная диагностика этого осложнения позволяет выполнить раннюю репозицию электрода и избежать ухудшения качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Goetze S, Defaye P, Bauer A, et al. Phrenic nerve stimulation in CRT patients and benefits of electronic lead repositioning: the ERACE trial. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38: 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10840-013-9811-9>.
2. Chen TE, Wang CC, Satish OS, et al. Electrocardiographic features of ventricular pacing lead in the middle cardiac vein vs. right ventricular apex in a patient with persistent left superior vena cava. *J Electrocardiology*. 2007;40: 531-533 <https://doi:10.1016/j.jelectrocard.2007.05.016>.
3. Biffi M, Exner D, Crossley G, et al. Occurrence of phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy patients: the role of left ventricular lead type and placement site. *Europace*. 2013;15: 77-82. <https://doi:10.1093/europace/eus237>.
4. Chen M, Wu Z, Liu Z, et al. Inadvertent malposition of a permanent ventricular lead into the middle cardiac vein was misdiagnosed as lead perforation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27: e12949. <https://doi.org/10.1111/anec.12949>.
5. Shettigar UR, Loungani RR, Smith CA. Inadvertent permanent ventricular pacing from the coronary vein: An electrocardiographic, roentgenographic, and echocardiographic assessment. *Clinical Cardiology*. 1989;12: 267-274. <https://doi.org/10.1002/clc.4960120508>.
6. Topaloglu, S., Bayraktar, F., Okten, S., et al. Inadvertent placement of pacemaker lead into the middle cardiac vein. *Herz*. 2015; 0: 734-737. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4134-x>.
7. Доступно по ссылке (available from): [https://www.transmedpharma.com/wp-content/uploads/2021/03/BIOTRONIK\\_Product-Catalog\\_CRM.pdf](https://www.transmedpharma.com/wp-content/uploads/2021/03/BIOTRONIK_Product-Catalog_CRM.pdf).

<https://doi.org/10.35336/VA-1311><https://elibrary.ru/NUVBGT>

# КРИБАЛЛОННАЯ ИЗОЛЯЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПРИ НАЛИЧИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЛЕВОЙ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЕ И АТРЕЗИИ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Н.М.Кузнецов<sup>1</sup>, Е.А.Артюхина<sup>1,2</sup>, А.Ш.Ревивили<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В.Вишневого» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

*Представлен клинический случай криобаллонной абляции легочных вен у пациента с фибрилляцией предсердий с врожденным пороком сердца: персистирующая левая верхняя полая вена, атрезия верхней полой вены. Описаны методы исследования на предоперационном этапе, позволяющие заранее спланировать операцию, с учетом особенностей впадения магистральных вен в сердце, а также подчеркиваются некоторые технические особенности проведения операции криобаллонной абляции.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; криобаллонная абляция; персистирующая левая верхняя полая вена; атрезия верхней полой вены

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 20.12.2023 **Исправленная версия получена:** 19.01.2024 **Принята к публикации:** 14.03.2024

**Ответственный за переписку:** Кузнецов Никита Михайлович, E-mail: kuzniksur03@gmail.com

Н.М.Кузнецов - ORCID ID 0000-0003-3503-3067, Е.А.Артюхина - ORCID ID 0000-0001-7065-0250, А.Ш.Ревивили - ORCID ID 0000-0003-1791-9163

**Для цитирования:** Кузнецов НМ, Артюхина ЕА, Ревивили АШ. Криобаллонная изоляция легочных вен при наличии персистирующей левой верхней полой вены и атрезии верхней полой вены: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): e1-e4. <https://doi.org/10.35336/VA-1311>.

# CRYOBALLOON ISOLATION OF PULMONARY VEIN IN PATIENT WITH PERSISTENT LEFT SUPERIOR VENA CAVA AND ATRESIA OF THE RIGHT SUPERIOR VENA CAVA: CASE REPORT

**N.M.Kuznetsov<sup>1</sup>, E.A.Artukhina<sup>1,2</sup>, A.Sh.Revishvili<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>FSBI "A.V.Vishnevskiy NMRC of Surgery" of the MH RF, Russia, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.;<sup>2</sup>FSBEI APE "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the MH RF, Russia, Moscow, 2/1 Barrikadnaya str, buil.1.

*A clinical case of cryoballoon ablation of pulmonary veins in a patient with atrial fibrillation with congenital heart disease: persistent left superior vena cava, atresia of the superior vena cava. The methods of investigation at the pre-operative stage are described, which allow to plan the operation in advance, taking into account the peculiarities of the confluence of the main veins into the heart, and also some technical features of cryoballoon ablation surgery are emphasized.*

**Key words:** atrial fibrillation; cryoballoon ablation; persistent left superior vena cava, atresia of the superior vena cava

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 20.12.2023 **Revision received:** 19.01.2024 **Accepted:** 14.03.2024

**Corresponding author:** Kuznetsov Nikita, E-mail: kuzniksur03@gmail.com

N.M.Kuznetsov - ORCID ID 0000-0003-3503-3067, E.A.Artukhina - ORCID ID 0000-0001-7065-0250, A.Sh.Revishvili - ORCID ID 0000-0003-1791-9163

**For citation:** Kuznetsov NM, Artukhina EA, Revishvili ASh. Cryoballoon isolation of pulmonary vein in patient with persistent left superior vena cava and atresia of the right superior vena cava: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): e1-e4. <https://doi.org/10.35336/VA-1311>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - самая распространенная аритмия среди всего населения мира. «Золотой стандарт» катетерного лечения - изоляция легоч-

ных вен (ИЛВ), для которой применяются методики радиочастотной и криобаллонной абляции (КБА) ЛВ. Для этой процедуры осуществляется трансвенозный до-

ступ в правое предсердие (ПП) с последующей транс-септальной пункцией для проведения абляционных катетеров в левое предсердие (ЛП).

При аномалиях впадения магистральных сосудов в сердце стандартный протокол операции подвергается изменениям, приводит к нестандартным ситуациям и затрудняет проведение процедуры ИЛВ. Наиболее частым вариантом аномалий сосудов, обеспечивающих приток к сердцу, является персистирующая левая верхняя полая вена (ПЛВВП), которая встречается в 2-5% случаев врожденных пороков сердца [1]. Согласно систематическому обзору и мета-анализу, посвященному пренатальной эхокардиографии (ЭхоКГ), данная аномалия встречается в 0,2-0,6% в общей популяции [2]. Стоит отметить, что подобный врожденный порок сердца клинически никак не проявляется и зачастую является случайной находкой во время обследования.

Образование ПЛВВП является следствием нарушения процесса облитерации левой передней кардиальной вены, которая через большую сердечную вену и коронарный синус дренируется в правое предсердие. Коронарный синус в таких случаях расширен. Чаще всего левая полая вена является добавочной. В таких случаях ширина правой и левой верхних полых вен может быть различной: при наличии между ними сообщения основная - правая верхняя полая вена чаще шире, а при отсутствии сообщения обе вены обычно одинаковой ширины. Наряду с отсутствием облитерации левой передней кардиальной вены может наблюдаться правосторонняя облитерация этой вены. Результатом такого развития будет атрезия основной правой ВПВ при сохранении левой, впадающей в коронарный синус (КС). Частота выявления единственной левой верхней полой вены составляет около 2% [3].

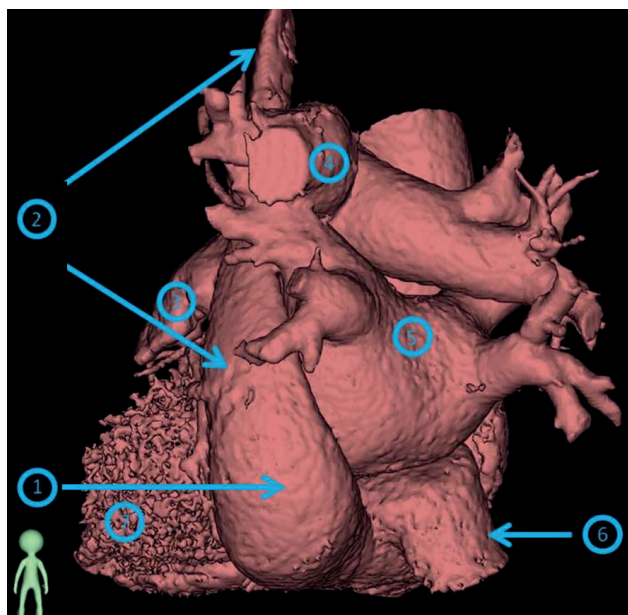


Рис. 1. Трехмерная модель камер сердца на основании мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием. Примечание: 1 - дилатированный коронарный синус, 2 - левая персистирующая верхняя полая вена, 3 - ушко левого предсердия, 4 - левая легочная артерия, 5 - левое предсердие, 6 - нижняя полая вена.

### Описание клинического случая

Пациентка 66 лет с диагнозом персистирующая форма ФП поступила в отделение нарушения ритма сердца для проведения катетерной ИЛВ. Больная предъявляла жалобы на перебои в работе сердца, сопровождающиеся одышкой, слабостью, головокружением. Впервые ФП была зарегистрирована в возрасте 48 лет и имела пароксизмальную форму. После перенесенной ковид-ассоциированной вирусной инфекции аритмия приняла хронический характер. По месту жительства попыток восстановления синусового ритма не предпринималось. В качестве лекарственной терапии пациентка постоянно принимает метопролол 25 мг 1 раз в сутки, амиодарон 200 мг 1 раз в сутки и апиксабан 5 мг 2 раза в сутки. На амбулаторном этапе пациентке выполнены все стандартные лабораторные и инструментальные исследования. При проведении ЭхоКГ в нашем центре были отмечены увеличенные размеры нижней полой вены (23 мм и на вдохе - 11 мм) и КС (17 мм). Накануне операции пациентке была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, на основании которой нами была выполнена анатомическая реконструкция камер сердца и была выявлена атрезия ВПВ и ПЛВВП, впадающая в КС и проходящая между ушком ЛП и левыми ЛВ. С помощью программного обеспечения для обработки мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием и трехмерной реконструкции камер сердца построена модель ПП и ЛП с магистральными сосудами, впадающими в них (рис. 1). Перед операцией пациентке проведена чреспищеводная ЭхоКГ, в ходе которой был исключен тромбоз ушка ЛП.

В качестве метода катетерной ИЛВ была выбрана КБА. Процедура проводилась под тотальной внутривенной анестезией с использованием фентанила 0,05% и пропофола 1% в дозе 5 мг/кг/ч. Венозный

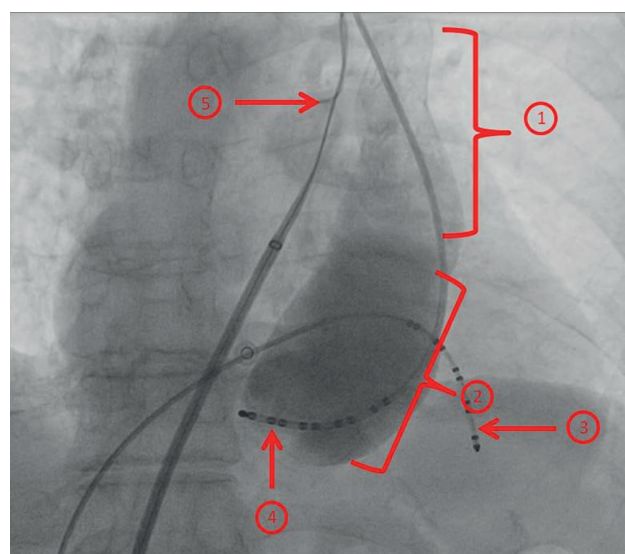
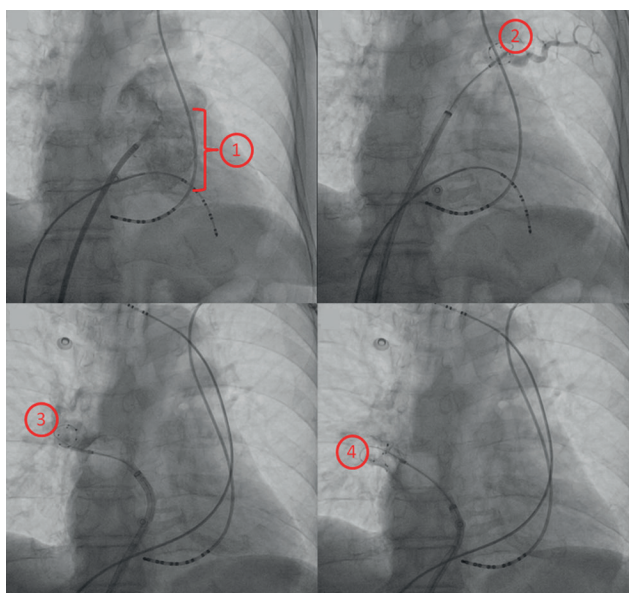


Рис. 2. Контрастирование коронарного синуса. Передне-задняя проекция. Примечание: 1 - левая персистирующая верхняя полая вена, 2 - дилатированный коронарный синус, 3 - электрод в правом желудочке, 4 - электрод в коронарном синусе.

доступ был выполнен по методу Сельдингера. Через подключичную вену слева десятиполюсный электрофизиологический катетер был установлен в КС через ПЛВПВ. Нами было выполнено контрастирование КС, при котором отмечалось увеличение его размера (рис. 2). Через бедренную вену слева в правый желудочек устанавливался десятиполюсный управляемый электрофизиологический катетер. Через правую бедренную вену в правое предсердие устанавливался интродьюсер Swartz, по которому проводилась игла для транссептальной пункции. Из-за атрезии верхней полой вены длинный проводник устанавливался под крышу ПП. Пункция межпредсердной перегородки выполнялась под рентгенологическим контролем и имела ряд особенностей.

Прежде всего, отсутствовал классический скачок транссептальной иглы из верхней полой вены в ПП. Также дилатация КС изменяла истинные границы атриовентрикулярной борозды. Далее вводился гепарин исходя из веса пациента с расчетом 100 единиц на 1 кг веса. После этого по длинному проводнику в ЛП вводился интродьюсер Swartz с его последующей заменой на управляемую доставочную систему, по которой проводился криобаллонный катетер с циркулярным диагностическим электродом. С помощью навигационной системы Астрокард выполнялась анатомическая реконструкция ЛП и ЛВ. В качестве криобаллонного катетера использовался Arctic Front Advance Pro. По стандартному протоколу проведены криовоздействия длительностью 180 секунд. Нами не было отмечено технических трудностей с позиционированием восьмиполюсного диагностического электрода Achieve в ЛВ, а также проблем с их окклюзией криобаллоном (рис. 3). При воздействиях на



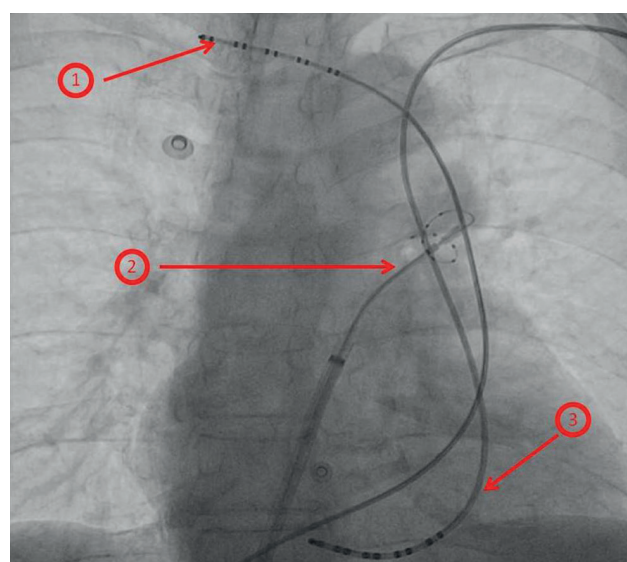
**Рис. 3.** Рентгенологическая картина левого предсердия и легочных вен. Передне-задняя проекция. **Примечание:** 1 - контрастирование левого предсердия, 2 - окклюзия и ангиография левой верхней легочной вены, 3 - окклюзия и ангиография правой верхней легочной вены, 4 - окклюзия и ангиография правой нижней легочной вены.

правых ЛВ управляемый диагностический катетер был проведен через коронарный синус в область правой подключичной вены для стимуляции правого диафрагмального нерва (рис. 4). В конце процедуры сохранялась ФП, в связи с чем синусовый ритм был восстановлен электроимпульсной терапией 200 Дж. На момент выписки пациентки было отмечено сохранение синусового ритма.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с последними рекомендациями по лечению ФП всем пациентам первым этапом рекомендована ИЛВ вне зависимости от формы аритмии [4]. В литературе описаны катетерные вмешательства по поводу ритма сердца у пациентов с ПЛВПВ [5-8]. Однако существует ограниченное количество публикаций по КБА ЛВ у пациентов с ПЛВПВ и атрезией ВПВ, и все они описаны зарубежными авторами [9, 10].

Наличие данной аномалии впадения венозной крови в сердце от верхней части тела предполагает дополнительный риск возникновения осложнений в ходе КБА ЛВ. Прежде всего, становится нестандартной процедура транссептальной пункции. Так как отсутствует первый скачок транссептальной иглы при ее низведении на межпредсердную перегородку и нарушено представление об атриовентрикулярной борозде из-за дилатированного КС, возможны технические трудности при обеспечении доступа в ЛП, а также возрастает риск выхода иглы в перикард и тампонады сердца. Ряд авторов рекомендует проведение данной процедуры под эхокардиографическим контролем. При этом могут быть использованы как чреспищеводные, так и внутрисердечные датчики для эхокардиографии [11].



**Рис. 4.** Рентгенологическая картина при проведении электрода для стимуляции диафрагмального нерва через коронарный синус и левую персистирующую верхнюю полую вену. Передне-задняя проекция. **Примечание:** 1 - диагностический управляемый электрод в области правой подключичной вены, 2 - электрод в коронарном синусе, 3 - криобаллонный катетер в верхней легочной вене.

Также атрезия ВПВ усложняет процесс стимуляции диафрагмального нерва. Некоторые авторы, встретив anomальное строение сердца с ПЛВПВ и атрезией ВПВ, контролировали лишь амплитуду сокращения диафрагмы при воздействиях на правых ЛВ [12]. В нашем случае удалось добиться стимуляции правого диафрагмального нерва, используя управляемый диагностический катетер.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представляя данный клинический случай, мы хотели бы отметить ряд важных аспектов. Во-первых, полноценное дообследование пациентов может выявить аномалии развития сердца еще на предопераци-

онном этапе. Впоследствии это позволяет прогнозировать ряд технических трудностей и заранее продумать пути их решения. Во-вторых, нами описан способ стимуляции диафрагмального нерва при атрезии ВПВ. В данной ситуации мы рекомендуем использовать управляемый диагностический катетер, который можно провести через КС и ПЛВПВ до области левой подключичной вены. В-третьих, мы хотели бы отметить, что стандартный протокол транссептальной пункции подвергается значительному изменению вследствие атрезии ВПВ и дилатированного КС. В данной ситуации целесообразно выполнять пункцию межпредсердной перегородки под контролем чреспищеводной или внутрисердечной эхокардиографии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell M, Deucher, DC. The leftsided superior vena cava. *Brit. Heart J.* 1954;16: 423.
2. Gustapane S, Leombroni M, Khalil A, et al. Systematic review and meta-analysis of persistent left superior vena cava on prenatal ultrasound: associated anomalies, diagnostic accuracy and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6): 701-708. <http://doi.org/10.1002/uog.15914>.
3. Сердечно-сосудистая хирургия, под ред. В.И.Бураковского и Л.А.Бокерия, Москва, «Медицина», 1989, стр.365. [Cardiovascular surgery, ed. V.I. Burakovsky and L.A. Bockeria, Moscow, "Medicine", 1989, p. 365. (In Russ.)].
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
5. Давтян КВ, Чурилина ВС, Фирстова МИ, Симонян ГЮ. Топографическая анатомия атриовентрикулярного узла у пациентов с персистирующей левой верхней поллой веной. *Вестник аритмологии.* 2014;(77): 64-66. [Davtyan KV, Churilina VS, Firstova MI, Simonyay GYu. Topographic anatomy of the atrioventricular node in patients with persistent left superior vena cava. *Journal of Arrhythmology.* . 2014;(77): 64-66 (In Russ.)].
6. Сатинбаев ЗИ, Моржанаев ЕА, Варданыан АВ, и др. Радиочастотная абляция фибрилляции предсердий у пациента с атрезией верхней поллой вены и персистирующей левой верхней поллой веной. *Анналы аритмологии.* 2022; 19(4): 240-244. [Satinbaev ZI, Morzhanaev EA, Vardanyan AV, et al. Radiofrequency ablation of atrial ablation in a patient with the atresia of right superior vena cava and the single persistent left superior vena cava. *Annaly arritmologii.* 2022; 19(4): 240-244 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2022.4.5>
7. Любкина ЕВ, Сергуладзе СЮ, Темботова ЖХ, и др. Результаты радиочастотной абляции эктопической предсердной тахикардии из области добавочной верхней поллой вены у пациента с врожденной патологией сердца. *Вестник аритмологии.* 2021;28(3): 67-72. [Lubkina EV, Serguladze SYu, Tembotova ZhKh, et al. Results of radiofrequency ablation of ectopic atrial tachycardia originating from the left superior vena cava in a patient with congenital heart disease. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(3): 67-72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-67-72>.
8. Филатов АГ, Алациев ТД, Шафиев ЭХ, и др. Радиочастотная абляция предсердной тахикардии у пациента с левой верхней поллой веной. *Анналы аритмологии.* 2018; 15(4): 230-234. [Filatov AG, Alatsiev TD, Shafiev EK, et al. Radiofrequency ablation of atrial tachycardia in a patient with a left superior vena cava. *Annaly arritmologii.* 2018; 15(4): 230-234 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2018.4.6>.
9. Santoro F, Rillig A, Sohns C, et al. Second-Generation Cryoballoon Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Persistent Left Superior Caval Vein. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(5): 590-598. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.02.004>.
10. McKelvey D, Chodosh A. Phrenic nerve pacing in a patient with congenital atresia of the right superior vena cava and persistent left superior vena cava: An alternative approach when utilizing cryoballoon ablation. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015;2(2): 146-148. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2015.12.005>.
11. Peregud-Pogorzelska M, Zielska M, Zakrzewski M, et al. Cryoablation of pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation coexisting with isolated persistent left superior vena cava. *Kardiologia Pol.* 2018;76(11): 1572. <https://doi.org/10.5603/KP.2018.0221>.
12. McKelvey D, Chodosh A. Phrenic nerve pacing in a patient with congenital atresia of the right superior vena cava and persistent left superior vena cava: An alternative approach when utilizing cryoballoon ablation. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015;2(2): 146-148. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2015.12.005>.

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ РИТМА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ:  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

С.Г.Канорский, Л.В.Полищук

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия,  
Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.*

*Применение раннего контроля ритма и катетерной аблации является активно развивающимся направлением в терапии фибрилляции предсердий. В обзоре представлены работы, опубликованные с 2021 по 2024 год, результаты которых обладают потенциалом усиления доказательности в вопросе раннего контроля ритма и позволяют расширить рекомендации по применению катетерной аблации, основанные на принципах доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; стратегия контроля ритма; катетерная аблация; клинические рекомендации

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 07.02.2024 **Исправленная версия получена:** 12.03.2024 **Принята к публикации:** 14.03.2024

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

С.Г.Канорский - ORCID ID 0000-0003-1510-9204, Л.В.Полищук - ORCID ID 0000-0002-5037-9253

**Для цитирования:** Канорский СГ, Полищук ЛВ. Стратегия контроля ритма при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): e5-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-1335>.

RHYTHM CONTROL STRATEGY IN ATRIAL FIBRILLATION: STATE OF THE ART

S.G.Kanorskii, L.V.Polischuk

*FSBEI of HE "Kuban State Medical University" of the MH RF, Russia, Krasnodar, 4 Mitrofana Sedina str.*

*The use of early rhythm control and catheter ablation is an actively developing direction in the treatment of atrial fibrillation. The review presents studies published from 2021 to 2024, the results of which have the potential to strengthen evidence on the early rhythm control and allow to expand the recommendations for the use of catheter ablation with evidence-based medicine principles.*

**Key words:** atrial fibrillation; rhythm control strategy; catheter ablation; clinical guidelines

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 07.02.2024 **Revision received:** 12.03.2024 **Accepted:** 14.03.2024

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

S.G.Kanorskii - ORCID ID 0000-0003-1510-9204, L.V.Polischuk - ORCID ID 0000-0002-5037-9253

**For citation:** Kanorskii SG, Polishchuk LV. Rhythm control strategy in atrial fibrillation: state of the art. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): e5-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-1335>.

Современным развивающимся направлением в совершенствовании терапии пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП), являются ранний контроль ритма и определение показаний к использованию катетерной аблации в качестве терапии первой линии. Теме раннего контроля ритма при ФП в базе данных PubMed за последние 3 года (с 2021 г. по 2024 г.) посвящены 92 публикации, в том числе 8 - рандомизированных клинических исследований. В обзоре представлены данные 28 работ, методологическое качество которых отвечает критериям руководства Кокрейнов-

ского сообщества, и результаты обладают потенциалом усиления доказательности в вопросе необходимости раннего контроля ритма. Это положение становится особенно важным с учетом развития представлений о ФП как континууме с прогрессированием аритмии к постоянной форме. Во второй части обзора представлены 12 исследований по теме катетерной аблации при ФП, результаты которых опубликованы с 2021 по 2023 г. и позволяют расширить рекомендации по применению этой методики контроля синусового ритма, основанные на принципах доказательной медицины.

## ИССЛЕДОВАНИЯ, УСИЛИВШИЕ ПОЗИЦИИ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В 2022 г. опубликовано исследование E.Marcusohn et al. [1], посвященное факторам, ассоциированным с восстановлением функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с кардиомиопатией, обусловленной ФП (ее диагноз основывался на исключении других причин сердечной недостаточности и восстановлении функции ЛЖ после возвращения к синусовому ритму). Целью исследования являлось выявление клинических и эхокардиографических факторов, связанных с улучшением систолической функции ЛЖ после электрической кардиоверсии или катетерной абляции у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ при кардиомиопатии, обусловленной ФП. В исследование были включены пациенты с исходно сохраненной ФВ ЛЖ (в период синусового ритма), снижением ФВ в результате влияния ФП и улучшением ФВ ЛЖ после восстановления синусового ритма. Авторы провели сравнительный анализ данных тех пациентов, у которых ФВ ЛЖ увеличивалась до исходного нормального уровня, и пациентов, у которых такого эффекта не наблюдалось. У 86 пациентов с ФП отмечались признаки снижения систолической функции ЛЖ и улучшения ФВ после возвращения к синусовому ритму, при этом у 64% пациентов ФВ восстанавливалась до исходного уровня. Пациенты с ишемической болезнью сердца в анамнезе, более низкой ФВ ЛЖ и большим размером ЛЖ при обусловленной ФП кардиомиопатии реже возвращались к уровню нормальной функции ЛЖ после восстановления синусового ритма. Исследование имело ряд ограничений: эхокардиография проводилась пятью специалистами, и авторы не исключали возможность различий в интерпретации результатов; функция ЛЖ оценивалась с помощью чреспищеводной, а не трансторакальной эхокардиографии. Результаты работы могут быть связаны с недостаточно точной ультразвуковой диагностикой кардиомиопатии, ассоциированной с аритмией, но, с другой стороны, способны указывать на необходимость более раннего начала лечения ФП при сниженной ФВ для улучшения исходов.

Данное исследование Американская коллегия кардиологов, Американская кардиологическая ассоциация, Американская коллегия торакальных врачей и Общество сердечного ритма (ACC/ANA/ACCP/HRS) в своих рекомендациях 2023 года включили в качестве поддержки положения, получившего I класс (повышение в сравнении с рекомендациями 2019 г.): пациентам со сниженной функцией ЛЖ и персистирующей ФП (или с высоким бременем ФП) следует рекомендовать попытку контроля ритма, чтобы оценить, способствует ли ФП снижению функции ЛЖ [2]. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2020 г. в этом отношении содержат следующие положения: 1) катетерная абляция ФП рекомендуется с целью обратного ремоделирования дисфункции ЛЖ у пациентов с ФП, когда высока вероятность развития тахииндуцированной кардиомиопатии вне зави-

симости от симптомов (I класс); 2) следует рассмотреть катетерную абляцию у отдельных пациентов с сердечной недостаточностью и низкой ФВ ЛЖ для улучшения выживаемости и уменьшения количества госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью (IIa) [3].

Исследование J.G.Andrade et al. (2021) посвящалось криоабляции или медикаментозному лечению как терапии первой линии при ФП [4]. Авторы рандомизировали 303 пациента с симптомной пароксизмальной ФП, ранее не получавших лечение, для проведения криоабляции или получения антиаритмической лекарственной терапии с целью контроля ритма. Всем пациентам было имплантировано устройство кардиомониторинга для выявления предсердной тахикардии. Срок наблюдения составлял 12 месяцев. Первичной конечной точкой был первый документально подтвержденный рецидив любой предсердной тахикардии (ФП, трепетание предсердий или предсердная тахикардия) между 91-м и 365-м днями после катетерной абляции или начала приема антиаритмического препарата. Через 1 год рецидив предсердной тахикардии был зарегистрирован у 66 из 154 пациентов (42,9%) в группе абляции и 101 из 149 пациентов (67,8%) в группе медикаментозной антиаритмической терапии (отношение рисков [ОР] 0,48; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,35-0,66;  $P < 0,001$ ). Симптомная предсердная тахикардия рецидивировала у 11,0% пациентов, перенесших абляцию, и у 26,2% пациентов, получавших антиаритмические препараты (ОР 0,39; 95% ДИ 0,22-0,68). Серьезные нежелательные явления возникали у 5 пациентов (3,2%), перенесших абляцию, и у 6 пациентов (4,0%), получавших антиаритмические препараты.

Исследование J.G.Andrade et al. было включено в рекомендации ACC/ANA/ACCP/HRS для поддержки положения с классом 2a: у пациентов с симптомной ФП контроль ритма следует рассмотреть для улучшения симптомов [2]. Документ ESC в 2020 г. присвоил I класс рекомендации: терапия, контролирующая ритм, рекомендуется для улучшения симптомов и качества жизни у пациентов с симптомной ФП [3].

Работа D.Kim et al. (2021) представляла общенациональное когортное исследование сроков лечения и эффектов стратегии контроля ритма у пациентов с ФП [5]. Цель авторов - установить, различаются ли результаты применения стратегии контроля ритма в зависимости от времени между постановкой диагноза ФП и началом лечения. Исследование включало 22 635 взрослых пациентов с ФП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, недавно начавших лечение согласно стратегии контроля ритма (антиаритмические препараты или абляция) или стратегии контроля частоты желудочковых сокращений при ФП в период с 28 июля 2011 г. по 31 декабря 2015 г. Регистрировался комбинированный исход: смерть от сердечно-сосудистых причин, ишемический инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или инфаркта миокарда. В исследуемой популяции средний возраст составлял 70 лет, продолжительность наблюдения - 2,1 года. Среди пациентов с ранним лечением ФП (начатым в течение

одного года с момента постановки диагноза) контроль ритма был связан с более низким риском первичного комбинированного исхода (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,93;  $P=0,002$ ). При этом у пациентов с поздним лечением ФП (через год и более после постановки диагноза) не обнаруживалось различий в риске первичного комбинированного исхода между контролем ритма и контролем частоты (ОР 0,97; 95% ДИ 0,78-1,20;  $P=0,76$ ). Также не отмечалось существенных различий безопасности между стратегиями контроля ритма и частоты в разные сроки лечения. Более раннее начало лечения было линейно связано с более благоприятными сердечно-сосудистыми исходами для контроля ритма по сравнению с контролем частоты. Следовательно, раннее начало контроля ритма в работе D.Kim et al. ассоциировалось с более низким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при сравнении со стратегией контроля частоты у пациентов с недавно диагностированной ФП. Эта связь не выявлялась у пациентов, страдавших ФП более одного года.

В 2022 году опубликована статья J.Dickow et al. [6] о применимости в рутинной практике результатов исследования EAST-AFNET 4 [7], продемонстрировавшего клиническую пользу ранней стратегии контроля ритма у пациентов с впервые возникшей ФП и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в рутинной практике. Авторы работы идентифицировали 109739 пациентов с впервые диагностированной ФП аналогично дизайну исследования EAST-AFNET 4 в течение периода набора его участников. Пациенты были классифицированы как получавшие ранний контроль ритма с использованием аблации или антиаритмической лекарственной терапии в течение первого года после диагностики ФП ( $n=27106$ ) или не получавшие ранний контроль ритма (контрольная группа;  $n=82633$ ). После применения статистической методики propensity score matching использовалась регрессия Кокса для сравнения групп по первичному комбинированному исходу (смерть от любой причины, инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или инфаркта миокарда). Большинство пациентов (79948 из 109739; 72,9%) соответствовали критериям включения в EAST-AFNET 4. Ранний контроль ритма был связан со снижением риска первичного комбинированного исхода (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,97;  $P=0,02$ ) со значительной согласованностью результатов между пациентами, соответствовавшими (ОР 0,89; 95% ДИ 0,76-1,04;  $P=0,14$ ) и не соответствовавшими критериям включения в EAST-AFNET 4 (ОР 0,77; 95% ДИ 0,60-0,98;  $P=0,04$ ). Ранний контроль ритма ассоциировался с более низким риском инсульта как в общей когорте, так и у пациентов, соответствовавших критериям включения в EAST-AFNET 4. Данный анализ подтвердил клиническую пользу раннего контроля ритма, наблюдавшуюся в EAST-AFNET 4, и необходимость его рассмотрения как результативного направления лечения недавно диагностированной ФП.

Работы D.Kim et al. и J.Dickow et al., а также исследование EAST-AFNET 4 являлись основанием для новой рекомендации АСС/АНА/АССР/НРС в 2023 году: для пациентов с недавно диагностированной ФП

(<1 года) следует рассмотреть контроль ритма для снижения риска госпитализации, инсульта и смерти (2a) [2]. В рекомендации ESC по ФП 2020 года данные EAST-AFNET 4 не были включены из-за практически одновременного их представления, и положения документа ESC относятся прежде всего к симптомным пациентам. В частности, катетерную изоляцию легочных вен следует рассмотреть в качестве первой линии терапии с целью контроля ритма для улучшения симптомов у отдельных групп пациентов с симптомными эпизодами пароксизмальной ФП (IIa) или можно рассмотреть при симптомной персистирующей ФП без больших факторов риска рецидива ФП как альтернативу антиаритмическим препаратам I и III классов, учитывая выбор пациента, пользу и риски (IIb) [3].

A.Rillig et al. проводили субанализ EAST-AFNET 4, посвященный раннему контролю ритма у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью [8]. В работе оценивалось влияние ранней терапии контроля ритма по сравнению с обычным лечением (контроль ритма только для улучшения симптомов) на два основных исхода исследования и на отдельные вторичные исходы у пациентов с симптомами сердечной недостаточности II-III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации или ФВ ЛЖ <50%. В анализ были включены 798 пациентов (37,6% женщин, средний возраст 71,0 год, 785 с известной ФВ ЛЖ). У большинства пациентов ( $n=442$ ) диагностировалась сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ; средняя ФВ ЛЖ  $61 \pm 6,3\%$ ), у 211 пациентов - сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ (ФВ ЛЖ 40-49%; средняя ФВ ЛЖ  $44 \pm 2,9\%$ ), у 132 - сердечная недостаточность со сниженной ФВ (ФВ ЛЖ <40%; средняя ФВ ЛЖ  $31 \pm 5,5\%$ ). Медиана наблюдения составляла 5,1 года. Комбинированный первичный исход в виде сердечно-сосудистой смерти, инсульта или госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома встречался реже у пациентов, рандомизированных для раннего контроля ритма (94/396; 5,7 на 100 пациенто-лет) по сравнению с пациентами, рандомизированными для «обычного лечения» (130/402; 7,9 на 100 пациенто-лет; ОР 0,74; 95% ДИ 0,56-0,97;  $P=0,03$ ), вне зависимости от статуса сердечной недостаточности ( $P=0,63$ ). При этом ФВ ЛЖ улучшалась в обеих группах (абсолютное изменение ФВ ЛЖ через 2 года составляло  $5,3 \pm 11,6\%$  в группе раннего контроля ритма и  $4,9 \pm 11,6\%$  в группе «обычного лечения»;  $P=0,43$ ). Эта работа подтвердила, что терапия контроля ритма приносит клиническую пользу при ее начале в течение 1 года после диагностирования ФП у пациентов с признаками или симптомами сердечной недостаточности.

Также вопрос особенностей терапии ФП при сердечной недостаточности анализировался D.L.Packer et al. по результатам сравнения аблации и медикаментозной терапии ФП при сердечной недостаточности у участников исследования SABANA [9]. В этом проекте 2204 пациента с ФП в возрасте  $\geq 65$  лет или <65 лет и с  $\geq 1$  факторами риска инсульта были рандомизированы в группы катетерной аблации для изоляции устьев легочных вен или медикаментозной терапии, включавшей

препараты, контролировавшие частоту желудочковых сокращений или синусовый ритм. Всего 778 человек (35%) из участников работы исходно имели сердечную недостаточность >II функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Первичная конечная точка исследования CABANA была комбинированной (смерть, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение или реанимация при внезапной остановке сердца). В этом фрагменте CABANA 378 больным назначалась абляция, а 400 - медикаментозная терапия ФП. ФВ ЛЖ на исходном уровне была доступна у 571 пациента (73,0%) и у 9,3% из них она была <40%, у 11,7% - 40-50%. В группе абляции наблюдалось снижение частоты первичной комбинированной конечной точки на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ; 0,41-0,99) и риска смерти от всех причин на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,33-0,96) по сравнению с медикаментозной терапией при медиане периода наблюдения 48,5 месяца. Частота рецидивов ФП оказалась меньше в группе абляции (ОР 0,56; 95% ДИ 0,42-0,74). Скорректированная средняя разница для общего показателя опросника AFEQT, усредненная за весь период наблюдения в течение 60 месяцев, составляла 5,0 баллов (95% ДИ 2,5-7,4 балла), а для частоты симптомов из списка MAFSI - 2,0 балла в пользу группы абляции (95% ДИ; от -2,9 до -1,2). Таким образом, у участников CABANA с хронической сердечной недостаточностью, диагностированной на момент включения в исследование, катетерная абляция приводила к уменьшению рецидивов ФП, улучшению выживаемости и качества жизни по сравнению с медикаментозной терапией. При этом большинство пациентов имели сохраненную функцию ЛЖ.

Данные работ A.Rillig et al. и D.L.Packer et al. подтверждали положение рекомендаций ACC/АНА/ACCP/HRS 2023 года: для пациентов с ФП и сердечной недостаточностью контроль ритма следует рассматривать для улучшения симптомов и исходов (таких как смерть и госпитализация по поводу сердечной недостаточности или ишемии) (2a) [2].

В рамках представлений о ФП как о прогрессирующем стадийном заболевании является важным вопрос о замедлении прогрессирования ФП. В этом направлении упоминаются работы T.Koldenhof et al. [10] (показано, что у пациентов с впервые диагностированной пароксизмальной ФП применение верапамила ассоциировалось с меньшим прогрессированием ФП по сравнению с применением бета-адреноблокаторов или отсутствием контроля частоты) и W.Y.Yang et al. [11]. В последней работе идентифицированы клинические факторы, ассоциировавшиеся с прогрессированием ФП, по данным анализа Китайского регистра. Из 8290 пациентов с пароксизмальной ФП, включенных в исследование, 50% была проведена первичная абляция ФП. Основными исходами были ишемический инсульт / системная эмболия, госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, смерть от сердечно-сосудистых причин и смерть от любой причины. Медиана продолжительности наблюдения составляла 1091 день, прогрессирование ФП к персистирующей форме происходило у 881 (22,5%) пациента из группы без проведения

абляции, тогда как только у 130 (3,0%) пациентов группы абляции наблюдался рецидив ФП и развивалась персистирующая ФП. Пожилой возраст, более длительный анамнез ФП, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, респираторные заболевания и больший диаметр предсердий ассоциировались с прогрессированием ФП, в то время как применение антиаритмических препаратов и абляция ФП - с отсутствием прогрессирования аритмии. У пациентов в группе без абляции прогрессирование ФП было независимо связано с повышенным риском ишемического инсульта / эмболии (ОР 1,52; 95% ДИ 1,15-2,01) и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОР 1,40; 95% ДИ 1,23-1,58).

Имевшиеся данные о прогрессировании ФП позволили экспертам ACC/АНА/ACCP/HRS в 2023 году сформулировать рекомендацию: для пациентов с ФП стратегию контроля ритма следует рассмотреть для уменьшения вероятности прогрессирования ФП (2a) [2]. В рекомендациях ESC в 2020 году отмечалось, что «истинное влияние различных терапевтических вмешательств на разных стадиях заболевания на прогрессирование ФП четко не определено» [3].

Следующее направление современных исследований - изучение роли симптомов при выборе тактики лечения ФП. D.Sgreccia et al. в 2021 году опубликовали систематический обзор и мета-анализ, посвященный сравнению исходов при бессимптомной и симптомной ФП (смерть от любой причины, сердечно-сосудистая смерть и тромбоэмболические события), включив в него данные 81462 пациентов [12]. У 26% пациентов ФП характеризовалась как бессимптомная, а 74% имели симптомы. Не было обнаружено различий между данными группами пациентов в отношении рисков смерти от всех причин (ОР 1,03; 95% ДИ 0,81-1,32), смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,54-1,39), риска инсульта (ОР 1,22; 95% ДИ 0,77-1,93), инсульта или системной тромбоэмболии (ОР 1,06; 95% ДИ 0,86-1,31).

S.Willems et al. проанализировали стратегию раннего контроля ритма в отношении симптомной и бессимптомной (I класс по модифицированной шкале EHRA) ФП в исследовании EAST-AFNET 4. Клиническая польза раннего систематического контроля ритма не различалась у бессимптомных и симптомных пациентов [13].

A.N.L.Hermans et al. [14] показали, что у пациентов с персистирующей ФП оценка сообщавшихся самими пациентами симптомов, связанных с контролем ритма с помощью электрической кардиоверсии, один раз перед кардиоверсией и один раз в течение 1 месяца наблюдения после нее редко выявляла корреляцию между симптомами и характером ритма. Необходимы более эффективные методики для оценки связи симптомов и сердечного ритма у пациентов с персистирующей ФП.

Опубликованные в этом направлении работы позволили экспертам ACC/АНА/ACCP/HRS заключить, что: у пациентов с ФП, когда вклад ФП в симптоматику неясен, попытка контроля ритма (например, кардиоверсия или фармакологическая терапия)

может быть рассмотрена для определения связи симптомов с ФП (2b) [2].

N.Bodagh et al. выполнили систематический обзор влияния катетерной абляции на когнитивные функции при ФП в сравнении с медикаментозной терапией [15]. Не выявлялось значимых различий воздействия двух способов лечения аритмии на снижение когнитивных функций. D.Kim et al. [16] представили общенациональное популяционное когортное исследование связи контроля ритма и деменции у пациентов с ФП. В работу были включены 41135 пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию, которым впервые назначалось лечение с целью контроля синусового ритма (антиаритмические препараты или абляция) или контроля частоты желудочковых сокращений в период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2015 г. Первичным исходом была деменция, использовалась статистическая методика propensity score matching. В исследуемой популяции (46,7% женщин; средний возраст 68 лет) у 4039 пациентов была диагностирована деменция в течение среднего периода наблюдения 51,7 месяца. Контроль ритма по сравнению с контролем частоты был связан со снижением риска деменции (взвешенный уровень заболеваемости 21,2 против 25,2 на 1000 человеко-лет; скорректированный ОР 0,86; 95% ДИ 0,80-0,93). Связь между контролем ритма и снижением риска деменции наблюдалась даже после поправки на развитие инсультов (скорректированный ОР 0,89; 95% ДИ 0,82-0,97) и была заметнее у сравнительно молодых лиц и пациентов с более низкими показателями CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Среди подтипов деменции контроль ритма ассоциировался с более низким риском болезни Альцгеймера (скорректированный ОР 0,86; 95% ДИ 0,79-0,95).

Вопросам ремоделирования сердца были посвящены работы Y.Abe et al. [17] и L.Soulat-Dufour et al. [18]. По данным второй из них восстановление синусового ритма обращало вспять ремоделирование сердца и уменьшало клапанную регургитацию у пациентов с ФП, что было показано при обследовании с помощью серийной трехмерной трансторакальной эхокардиографии у 117 пациентов, госпитализированных по поводу ФП, при поступлении, через 6 и 12 месяцев. У 47 пациентов с активным восстановлением синусового ритма путем кардиоверсии и/или абляции отмечалось снижение всех индексированных объемов предсердий, конечно-систолического объема правого желудочка, увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ и улучшение функции всех четырех камер сердца.

Эти работы подтверждают рекомендацию экспертов ACC/ANA/ACCP/HRS: у пациентов с ФП стратегия контроля ритма может быть рассмотрена для снижения вероятности деменции или ухудшения структурной патологии сердца (2b) [2].

### **ИССЛЕДОВАНИЯ, УСИЛИВШИЕ ПОЗИЦИИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Важным результатом исследований последних лет, которые привели к изменениям в клинических рекомендациях по лечению ФП, является превосходство

катетерной абляции над фармакологической терапией для контроля ритма у отдельных категорий пациентов. В руководстве АНА/ACC/ACCP/HRS класс этой рекомендации был обновлен со 2а до 1. Основой для этого изменения стали данные исследований EARLY-AF и STOP AF First.

В работе O.M.Wazni et al. STOP AF First оценивалась криобаллонная абляция в качестве начальной терапии ФП с участием пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с пароксизмальной ФП [19]. Участники, не получавшие ранее терапию контроля ритма, были рандомизированы 1:1 для лечения антиаритмическими препаратами I или III класса или изоляции устьев легочных вен с помощью криобаллонной абляции. Мониторинг аритмии включал: электрокардиографию в 12 отведениях, проводившуюся исходно, через 1, 3, 6 и 12 месяцев; активированный пациентом транстелефонный мониторинг, выполнявшийся еженедельно и при наличии симптомов в течение 3-12 месяцев; 24-часовой амбулаторный мониторинг через 6 и 12 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности была успешность лечения, определявшаяся как отсутствие первичной неудачи процедуры или рецидива предсердной тахикардии после 90-дневного «слепого» периода, оценка выполнялась с помощью анализа Каплана-Мейера. Первичная конечная точка безопасности оценивалась только в группе абляции и представляла собой совокупность серьезных нежелательных явлений, связанных с процедурой. Из 203 участников 104 была выполнена абляция, 99 получали медикаментозную терапию. В группе абляции первоначальный успех процедуры достигался у 97% пациентов. При анализе методом Каплана-Мейера доля пациентов с успешным лечением через 12 месяцев составляла 74,6% (95% ДИ 65,0-82,0) в группе абляции и 45,0% (95% ДИ 34,6-54,7) в группе медикаментозной терапии (P<0,001). В группе абляции произошли два события, связанные с безопасностью. Следовательно, криобаллонная абляция в качестве начальной терапии превосходила медикаментозное лечение в профилактике рецидивов предсердной аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП.

J.G.Andrade et al. в исследовании EARLY-AF [20] сопоставляли прогрессирование ФП после криоабляции или медикаментозной терапии. Гипотезой работы было представление о том, что катетерная абляция в качестве начальной терапии может повлиять на патогенетический механизм ФП и остановить прогрессирование до персистирующей формы аритмии. Авторы сообщили о трехлетнем наблюдении за пациентами с пароксизмальной ФП, не получавших лечения до включения в исследование, и рандомизированных для начальной терапии контроля ритма с помощью криобаллонной абляции или для лечения антиаритмическими препаратами. Всем пациентам были установлены имплантируемые петлевые регистраторы, оценка проводилась посредством загружаемых ежедневных записей и личных посещений каждые 6 месяцев. Регистрировались данные о первом эпизоде ФП продолжительностью  $\geq 7$  дней или от 48 часов до 7 дней, но требовавшей кардиоверсии для прекращения, рецидиве предсердной тахикардии, определявшейся как ФП, трепетание предсердий

или тахикардия длительностью  $\geq 30$  с, бремени ФП, фиксировались показатели качества жизни, обращения за медицинской помощью и данные безопасности. В исследование были включены 303 пациента, из них 154 пациента получали первичную терапию контроля ритма с помощью криобаллонной абляции, а 149 - антиаритмическую медикаментозную терапию. За 36 месяцев наблюдения у 3 пациентов (1,9%) в группе абляции развивался эпизод персистирующей ФП по сравнению с 11 пациентами (7,4%) в группе медикаментозного лечения (ОР 0,25; 95% ДИ 0,09-0,70). Предсердная тахикардия возникала у 87 пациентов в группе абляции (56,5%) и 115 - в группе антиаритмических препаратов (77,2%) (ОР 0,51; 95% ДИ 0,38-0,67). В течение 3 лет госпитализировались 8 пациентов (5,2%) в группе абляции и 25 (16,8%) в группе антиаритмических препаратов (ОР 0,31; 95% ДИ 0,14-0,66), серьезные нежелательные явления возникали у 7 (4,5%) и 15 (10,1%) пациентов соответственно. Таким образом, первичное лечение пароксизмальной ФП с помощью катетерной криобаллонной абляции ассоциировалось с более низкой частотой персистирующей ФП или рецидивов предсердной тахикардии в течение 3 лет наблюдения по сравнению с первоначальным применением антиаритмических препаратов.

Работа K.Yalin et al. посвящалась катетерной абляции при ФП у пациентов младше 30 лет [21]. В исследовании участвовал 51 пациент (средний возраст  $24,0 \pm 4,2$  года, 78,4% мужского пола) с лекарственно-резистентной пароксизмальной ФП. У обследованных не было структурных заболеваний сердца или семейного анамнеза ФП. Электрофизиологическое исследование выявляло наджелудочковую тахикардию у 12 пациентов (23,5%): ортодромная атриовентрикулярная re-entry тахикардия со скрытым дополнительным путем проведения (3 пациента); типичная атриовентрикулярная узловая re-entry тахикардия (6 пациентов); тахикардия с очагом в области левой верхней легочной вены, тахикардия с очагом в области ушка левого предсердия и типичное трепетание предсердий (по 1 пациенту). У пациентов с индуцированными при электрофизиологическом исследовании наджелудочковыми тахикардиями выполнялась абляция без изоляции устьев легочных вен в качестве индексной процедуры, за исключением пациента с трепетанием предсердий, которому в дополнение к изоляции легочных вен проводилась абляция кавотрикуспидального перешейка. Остальным пациентам выполнялась радиочастотная (29,4%) или криобаллонная (47%) изоляция легочных вен. Серьезных осложнений, связанных с процедурой абляции, не регистрировалось. Наблюдение основывалось на амбулаторных посещениях, включая 24-часовое мониторирование электрокардиограммы по Холтеру через 3, 6 и 12 месяцев после абляции. В случае появления симптомов, указывавших на рецидив аритмии, назначалось дополнительное суточное мониторирование. Рецидив определялся как эпизод любой предсердной тахикардии  $>30$  с после 3-месячного «слепого» периода. Всего у 2 пациентов с атриовентрикулярной узловой re-entry тахикардией и у 1 пациента с тахикардией из области ушка левого предсердия в течение первых 3 месяцев

наблюдался рецидив ФП, им выполнялась изоляция легочных вен. После 3 месяцев «слепого» периода в течение наблюдения  $17,0 \pm 10,1$  месяцев у 44 из 51 пациентов (86,2%) не регистрировался рецидив предсердной тахикардии. В группе изоляции легочных вен у 33 из 39 пациентов (84,6%) не отмечался рецидив предсердной тахикардии. Авторы заключили, что субстрат наджелудочковой тахикардии выявляется примерно у четверти молодых больных с ФП в анамнезе, и целевая абляция без изоляции легочных вен может оказаться достаточной для этих пациентов. В то же время изоляция легочных вен необходима большинству пациентов, безопасна и эффективна в этой группе населения.

I.El Assaad et al. [22] изучили ведение и исходы ФП у детей и взрослых молодого возраста в многоцентровом исследовании с включением пациентов в возрасте до 21 года с документированной ФП с января 2004 г. по декабрь 2018 г. Анализировались в том числе демографические данные, семейный и клинический анамнез, параметры электрофизиологических исследований и результаты лечения ФП. Пациенты с сопутствующими заболеваниями исключались из исследования. Из 241 пациента (83% мужского пола; средний возраст начала заболевания 16 лет) рецидив ФП наблюдался у 94 (39%) в течение  $2,1 \pm 2,6$  года наблюдения. При многофакторном анализе предикторами рецидива ФП были семейный анамнез этой аритмии у родственников первой степени родства в возрасте  $<50$  лет (ОР 1,9;  $P=0,047$ ) и большая продолжительность интервала PR при синусовом ритме (ОР 1,1 на 10 мс;  $P=0,037$ ). Рецидив ФП не зависел от «отсутствия лечения» (39/125, 31%), начала ежедневной антиаритмической медикаментозной терапии (24/63, 38%) или выполнения абляции (14/53, 26%;  $P=0,39$ ). Только абляция субстрата, не связанного с ФП, при наджелудочковой тахикардии способствовала отсутствию рецидива ФП ( $P=0,013$ ).

В работе D.S.Chew [23] оценивалась экономическая эффективность катетерной абляции в сравнении с применением антиаритмических препаратов при лечении ФП в США по данным исследования SABANA. В этом проекте катетерная абляция не приводила к значительному снижению частоты первичной конечной точки (смерть, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение или реанимация при остановке сердца) по сравнению с медикаментозной терапией, но улучшала качество жизни и уменьшала риск рецидива ФП. При этом в подгруппе пациентов с сердечной недостаточностью абляция улучшала не только качество жизни, но и выживаемость. Экономическая эффективность была вторичной конечной точкой в исследовании SABANA, включала расчет инкрементального показателя «затраты-эффективность» (показатель ICER - соотношение разницы в затратах и разности в эффективности между вмешательством и технологией сравнения отражает дополнительную стоимость дополнительной единицы эффективности медицинской технологии [24]). Учитывая, что референтное значение ICER в США является подразумеваемым, был сделан вывод о том, что в исследовании SABANA катетерная абляция была экономически привлекательной по сравнению с медикаментозной терапией в целом при оцен-

ке ICER на прогнозируемый «год качественной жизни» (англ. - Quality-Adjusted Life Years, QALY), но не на год жизни в общем.

К.-Н.Kuck et al. [25] сопоставляли влияние катетерной аблации и медикаментозной терапии на замедление прогрессирования ФП в исследовании ATTEST, показали, что радиочастотная катетерная аблация превосходит медикаментозную терапию в замедлении прогрессирования пароксизмальной формы ФП до персистирующей. Частота персистирующей ФП / предсердной тахикардии в течение 3 лет (оценка Каплана-Мейера) была значительно ниже в группе аблации (2,4%; 95% ДИ 0,6-9,4%), чем в группе терапии антиаритмическими препаратами (17,5%; 95% ДИ 10,7-27,9%; односторонний  $P=0,0009$ ).

К.Н.Monahan et al. [26] сравнивали исходы аблации и медикаментозной терапии в зависимости от формы ФП в исследовании SABANA. При включении в работу у 946 (42,9%) пациентов была диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 1042 (47,3%) - персистирующая, у 215 (9,8%) - длительно персистирующая. Были получены следующие значения скорректированного отношения рисков наступления первичной конечной точки SABANA (катетерная аблация к медикаментозной терапии): 0,81 (95% ДИ 0,50-1,30) для пациентов с пароксизмальной, 0,83 (95% ДИ 0,56-1,22) - с персистирующей и 0,93 (95% ДИ 0,36-2,44) - с длительно персистирующей ФП. Аблация оказалась более эффективной, чем медикаментозная терапия, в снижении риска первого рецидива аритмии при всех формах ФП со скорректированным отношением рисков: 0,49 (95% ДИ 0,39-0,62) для пациентов с пароксизмальной, 0,53 (95% ДИ 0,43-0,65) - с персистирующей и 0,64 (95% ДИ 0,41-1,00) - с длительно персистирующей ФП. Аблация была связана с более выраженным уменьшением симптомов, средняя разница по шкале MAFSI фиксировалась в пользу аблации в течение 5 лет наблюдения во всех подгруппах: при пароксизмальной форме ФП различие составляло -1,9 балла (95% ДИ от -1,2 до -2,6), при персистирующей -0,9 (95% ДИ от -0,2 до -1,6) и длительно персистирующей -1,6 балла (95% ДИ от -0,1 до -3,1). Аблация также ассоциировалась с более значительным улучшением качества жизни в течение 5 лет наблюдения во всех подгруппах. При этом общий показатель AFEQT у пациентов с пароксизмальной ФП улучшался на 5,3 балла (95% ДИ от 3,3 до 7,3) по сравнению с группой медикаментозной терапии, при персистирующей ФП различие составляло 1,7 балла (95% ДИ от 0,0 до 3,7) и при длительно персистирующей - 3,1 балла (95% ДИ от -1,6 до 7,8). Хотя прогностические эффекты лечения катетерной аблацией по сравнению с медикаментозной терапией по первичной конечной точке не различались при всех формах ФП, аблация оказалась более эффективной, чем медикаментозная терапия, в отношении снижения частоты рецидивов ФП и улучшения качества жизни во всех трех подгруппах.

Роль формы ФП также изучалась в работе D.J.Friedman et al. [27], посвященной изменениям в частоте оказания медицинской помощи и затратах системы здравоохранения при применении катетерной

аблации при пароксизмальной и персистирующей ФП. Учитывались данные 2794 пациентов с пароксизмальной и 1909 - с персистирующей формой ФП, перенесших аблацию в 2016-2018 гг. Оценивавшиеся результаты включали госпитализацию, неотложную помощь, посещение врача, кардиоверсию и использование антиаритмических препаратов. Стоимость помощи и ее результаты сравнивались за год до и после аблации. Расходы за 12 месяцев после аблации были ниже на госпитализации из-за ФП (пароксизмальная ФП -28%, персистирующая ФП -33%), на неотложную помощь (пароксизмальная ФП -76%, персистирующая ФП -70%), на назначение антиаритмических препаратов (пароксизмальная ФП -25%, персистирующая ФП -7%) и кардиоверсии (пароксизмальная ФП -59%, персистирующая ФП -55%) по сравнению с 12 месяцами до аблации. Снижение расходов наблюдалось у пациентов как с пароксизмальной, так и с персистирующей ФП, но абсолютные затраты оставались выше для пациентов с персистирующей ФП. Общие затраты на лечение ФП были выше в течение 1 года после аблации по сравнению с годом до аблации (при пароксизмальной ФП на 11%,  $P<0,0001$ ; при персистирующей ФП на 10%,  $P<0,0001$ ) из-за повторной аблации. Однако при последующем анализе через 18 месяцев затраты за период после аблации в целом снижались (пароксизмальная ФП -35%,  $P<0,0001$ ; персистирующая ФП -34%,  $P<0,0001$ ), несмотря на учет затрат на повторную аблацию (сравнение продленного периода проводилось с периодом 6 месяцев до аблации). Авторы заключили, что значительное снижение обращений за медицинской помощью и затрат на лечение наблюдалось среди пациентов как с пароксизмальной, так и персистирующей формой ФП, и стратегия более ранней аблации может снизить долгосрочные затраты при ведении пациентов с ФП.

T.D.Bahnsen et al. [28] проанализировали связь между возрастом и исходами при сравнении катетерной аблации и медикаментозной терапии ФП по данным исследования SABANA. Из 2204 рандомизированных пациентов 766 (34,8%) были в возрасте <65 лет, 1130 (51,3%) - 65-74 года и 308 (14,0%) -  $\geq 75$  лет. Катетерная аблация была связана с уменьшением частоты первичной конечной точки со снижением скорректированного ОР 0,57 (95% ДИ 0,30-1,09) у пациентов в возрасте <65 лет, 0,79 (95% ДИ 0,54-1,16) в возрасте от 65 до 74 лет и «неопределенным эффектом» 1,39 (95% ДИ 0,75-2,58) для возраста  $\geq 75$  лет. На каждые 10 лет увеличения возраста скорректированный ОР первичной конечной точки SABANA увеличивался в среднем на 27% ( $P=0,215$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении смертности от всех причин: на каждые 10 лет увеличения возраста скорректированный ОР увеличивался в среднем на 46% ( $P=0,111$ ). Частота рецидивов ФП была ниже в группе аблации, чем медикаментозной терапии во всех трех возрастных подгруппах - скорректированный ОР 0,47, 0,58 и 0,49 соответственно. Частота осложнений, связанных с лечением, в обеих группах не превышала 3% независимо от возраста. Следовательно, наибольшие относительные и абсолютные

преимущества катетерной аблации наблюдаются у более молодых пациентов с ФП.

В рекомендации ACC/AHA/ACCP/HRS в 2023 году включено положение о том, что у отдельных пациентов (как правило, молодого возраста с небольшим количеством сопутствующих заболеваний) с симптомной пароксизмальной формой ФП, у которых необходим контроль ритма, катетерную аблацию следует рассмотреть в качестве терапии первой линии для улучшения симптомов и уменьшения прогрессирования к персистирующей форме ФП (1 класс рекомендаций) [2].

Y.Waranugraha et al. [29] исследовали целесообразность профилактической аблации кавотрикуспидального перешейка при ФП без документированного типичного трепетания предсердий, проведя систематический обзор и мета-анализ. Авторы сделали вывод о неэффективности данного вмешательства. После успешной процедуры катетерной аблации в группе изоляции легочных вен и аблации кавотрикуспидального перешейка в сравнении с группой проведения только изоляции легочных вен оказались выше риск предсердных тахикардий (ОР 0,08; 95% ДИ 0,00-0,17; P=0,04) и частота рецидивов ФП (ОР 0,07; 95% ДИ 0,01-0,13; P=0,02).

D.Gupta et al. [30] показали, что использование криобаллонной изоляции легочных вен в качестве терапии первой линии при типичном трепетании предсердий равно в эффективности стандартной аблации кавотрикуспидального перешейка для предотвращения рецидива предсердной тахикардии и лучше предупреждает впервые возникшую ФП.

J.Y.Kim et al. [31] представили клинические результаты отдельных стратегий лечения при бессимптомном течении ФП по шкале качества жизни из регистра CODE-AF (сравнительное исследование препаратов для контроля симптомов и профилактики осложнений ФП). Пациенты были разделены на две группы в соответствии с исходным показателем AFEQT; при значении  $\leq 80$  ФП определялась как симптомная,  $>80$  - бессимптомная. Первичной конечной точкой являлась совокупность событий: госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ишемический инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины. В исследование были включены 1515 пациентов (средний возраст  $65,7 \pm 10,5$  года; 65,9% мужского пола), которых сначала разделяли на 2 группы стратегий лечения для анализа: группа контроля ритма (получавшие антиаритмические препараты, электрическую кардиоверсию и/или катетерную аблацию) и группа контроля частоты желудочковых сокращений (без лечения для контроля ритма, включая антиаритмические препараты). Во-вторых, пациентов разделяли на 2 группы стратегии лечения в соот-

ветствии с катетерной аблацией: группа катетерной аблации и группа медикаментозной терапии. Если пациент получал несколько стратегий лечения, включая катетерную аблацию, его распределяли в группу катетерной аблации. К группе медикаментозной терапии относили пациентов, получавших антиаритмические препараты, электрическую кардиоверсию и/или препараты для контроля ритма. Анализ подгрупп проводился на основе возраста, пола, формы ФП, ФВ ЛЖ, диаметра левого предсердия и показателя CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Контроль ритма обеспечивал значительное снижение риска комбинированного исхода у бессимптомных пациентов в сравнении с контролем частоты (ОР 0,47; 95% ДИ 0,27-0,84, P=0,01), но выживаемость с учетом шкалы симптомов в группах катетерной аблации и медикаментозной терапии значимо не различалась. Лучшие результаты контроля ритма в бессимптомной группе ассоциировались с пароксизмальной формой ФП, показателем CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$ , диаметром левого предсердия  $<50$  мм.

Таким образом, большое количество качественных исследований, изучивших клиническую и экономическую эффективность катетерной аблации, привело к описанному повышению класса рекомендаций о применении данного метода терапии ФП, но с уточнением факторов, способствующих успешности и безопасности процедуры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы появились доказательства преимуществ у пациентов с ФП стратегии восстановления и поддержания синусового ритма, потенциально способной уменьшить симптомы, улучшить качество жизни, снизить риск сердечной недостаточности, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Авторы новых американских рекомендаций по ФП предлагают простую схему, позволяющую практикующим врачам провести выбор между стратегиями контроля ритма и контроля частоты у конкретных пациентов (рис. 1) [2].

Очевидно, что контроль ритма успешнее реализуется у пациентов с меньшей тяжестью основной сердечно-сосудистой патологии и меньшим количеством сопутствующих заболеваний, с пароксизмаль-



Рис. 1. Выбор между контролем ритма и контролем частоты у пациентов с ФП. Примечание: ЛП - левое предсердие; ФП - фибрилляция предсердий; ЧЖС - частота желудочковых сокращений.

ной формой ФП. У этих пациентов следует ожидать лучших результатов катетерной абляции, и она должна быть им предложена. Однако в случаях невозможности проведения данной процедуры или отказа от нее такие пациенты способны получить значительную пользу и от адекватно подобранной медикаментозной терапии, хотя бремя ФП при лечении антиаритмическими препаратами может оказаться сравнительно большим. Катетерная абляция и лекарственная антиаритмическая терапия должны не противопоставляться друг другу, а использоваться при необходимости в качестве взаимодополняющих средств достижения эффективного контроля ритма у пациентов с ФП.

Положительная динамика состояния пациентов будет заметнее при исходно большей тяжести симптомов, при сердечной недостаточности. Раннее (диагноз ФП установлен менее 1 года назад) начало терапии с целью контроля синусового ритма способно снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вероятно, и у бессимптомных пациентов с ФП раннее восстановление синусового ритма может являться прогностически выгодным и поэтому целесообразным.

По мере накопления опыта, данных исследований и совершенствования методики катетерной абляции ФП ее оценки становятся все более позитивными, и она уже рекомендуется в качестве терапии первого выбора у отобранных пациентов. Действительно, устранение триггерной импульсации из легочных вен является эффективным средством профилактики ФП, пока предсердия не подвергнуты выраженному ремоделированию. При тяжелой предсердной кардиомиопатии, у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП результативность изоляции устьев легочных вен существенно ниже, а дополнительные воздействия на стенки левого предсердия не приносят значимой пользы.

Необходимо отметить, что большая часть доказательной базы о соотношении стратегий контроля синусового ритма и контроля частоты желудочковых

сокращений основывается на результатах исследований у больных с неклапанной ФП, тогда как пациенты с клапанными пороками сердца были мало представлены в основных проектах. Информация о нефармакологическом лечении ФП при клапанных пороках сердца ограничена. Действующие рекомендации по ведению пациентов с неклапанной ФП не применимы к пациентам с этой аритмией на фоне ревматического поражения клапанов, которые часто моложе, являются женщинами и имеют меньше сопутствующих заболеваний.

Контроль частоты желудочковых сокращений при ФП также может рассматриваться в качестве лечения первого выбора. Он целесообразен, когда восстановление синусового ритма не предполагает значительной пользы (пожилые малоактивные пациенты с сопутствующими заболеваниями и минимальными симптомами ФП), при низкой вероятности или уже установленной невозможности длительного поддержания синусового ритма (пациенты с выраженным увеличением и фиброзом предсердий, персистирующей / длительно персистирующей формами ФП).

Решения о том, какой стратегии придерживаться и как достичь намеченных целей, должны приниматься совместно с пациентом, с учетом его сопутствующих заболеваний, структурных нарушений сердца, симптоматики, гемодинамического статуса и предпочтений пациента. Например, поскольку абляция ФП является инвазивной процедурой, некоторые пациенты могут предпочесть отказаться от нее и выбрать терапию на основе приема антиаритмических препаратов. Главным образом от пациентов зависят усилия по коррекции известных факторов риска рецидива ФП (ожирение, гиподинамия, нездоровое питание, алкоголь, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, обструктивное апноэ сна).

Современный принцип комплексного ведения больных с ФП требует индивидуального подхода, учитывающего уникальные клинические профили пациентов, их предпочтения, а также потенциальные риски и преимущества стратегий лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Marcusohn E, Postnikov M, Kobo O, et al. Factors associated with left ventricular function recovery in patients with atrial fibrillation related cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J.* 2022;24(2): 101-106.
2. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;149(1): e1-e156. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
4. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2021; 384:305-315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>.
5. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2021;373: n991. <https://doi.org/10.1136/bmj.n991>.
6. Dickow J, Kirchhof P, Van Houten HK, et al. Generalizability of the EAST-AFNET 4 Trial: assessing outcomes of early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11: 1-11. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024214>.
7. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14): 1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>.
8. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm

- control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2021;144: 845-858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>.
9. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation*. 2021;143: 1377-1390. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>.
  10. Koldenhof T, Wijtvliet PEJ, Pluymaekers NAHA, et al. Rate control drugs differ in the prevention of progression of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2022;24(3): 384-389. <https://doi.org/10.1093/europace/euab191>.
  11. Yang WY, Du X, Fawzy AM, et al. Associations of atrial fibrillation progression with clinical risk factors and clinical prognosis: a report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32: 333-341. <https://doi.org/10.1111/jce.14826>.
  12. Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL, et al. Comparing outcomes in asymptomatic and symptomatic atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 81,462 patients. *J Clin Med*. 2021;10: 3979. <https://doi.org/10.3390/jcm10173979>.
  13. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022;43: 1219-1230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab593>.
  14. Hermans ANL, Pluymaekers N, Lankveld TAR, et al. Clinical utility of rhythm control by electrical cardioversion to assess the association between self-reported symptoms and rhythm status in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;36: 100870. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100870>.
  15. Bodagh N, Yap R, Kotadia I, et al. Impact of catheter ablation versus medical therapy on cognitive function in atrial fibrillation: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;65(1): 271-286. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01196-y>.
  16. Kim D, Yang PS, You SC, et al. Association of rhythm control with incident dementia among patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Age Ageing*. 2022;51(1): afab248. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab248>.
  17. Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Looking into the mechanistic link between mitral regurgitation and atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2021;39: 281-288. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.01.010>.
  18. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, et al. Restoring sinus rhythm reverses cardiac remodeling and reduces valvular regurgitation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79: 951-961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.029>.
  19. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384(4): 316-324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>.
  20. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. *N Engl J Med*. 2023;388(2):105-116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212540>.
  21. Yalin K, Ikitimur B, Aksu T, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients  $\leq 30$  years of age. *Am J Cardiol*. 2022;166: 53-57. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.11.020>.
  22. El Assaad I, Hammond BH, Kost LD, et al. Management and outcomes of atrial fibrillation in 241 healthy children and young adults: revisiting “lone” atrial fibrillation—a multi-institutional PACES collaborative study. *Heart Rhythm*. 2021;18(11): 1815-1822. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.066>.
  23. Chew DS, Li Y, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *Circulation*. 2022;146(7):535-547. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.058575>.
  24. Тепцова ТС, Мусина НЗ, Омеляновский ВВ. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты-эффективность» для российской системы здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(4): 367-376. [Teptsova TS, Musina NZ, Omelyanovsky VV. Evaluation of the reference value of the incremental parameter “cost-effectiveness” for Russian healthcare system. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4): 367-376. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.071>.
  25. Kuck K-H, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace*. 2021;23(3): 362-369. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa298>.
  26. Monahan KH, Bunch TJ, Mark DB, et al. Influence of atrial fibrillation type on outcomes of ablation vs. drug therapy: results from CABANA. *Europace*. 2022;24(9): 1430-1440. <https://doi.org/10.1093/europace/euac055>.
  27. Friedman DJ, Field ME, Rahman M, et al. Catheter ablation and healthcare utilization and cost among patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm O2*. 2021;2(1): 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.12.017>.
  28. Bahnson TD, Giczewska A, Mark DB, et al. Association between age and outcomes of catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation: results from the CABANA trial. *Circulation*. 2022;145(11): 796-804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297>.
  29. Waranugraha Y, Rizal A, Rohman MS, et al. Prophylactic cavotricuspid isthmus ablation in atrial fibrillation without documented typical atrial flutter: a systematic review and meta-analysis. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2022;11: e10. <https://doi.org/10.15420/aer.2021.37>.
  30. Gupta D, Ding WY, Calvert P, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation as first-line treatment for typical atrial flutter. *Heart*. 2023;109(5): 364-371. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321729>.
  31. Kim JY, Park HS, Park HW, et al. Clinical outcomes of rhythm control strategies for asymptomatic atrial fibrillation according to the quality-of-life score: the CODE-AF (Comparison Study of Drugs for Symptom Control and Complication Prevention of Atrial Fibrillation) registry. *J Am Heart Assoc*. 2022;11: e025956. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025956>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1301><https://elibrary.ru/CFZAKD>

## ИНТЕРВАЛ QT НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ ПОКОЯ: ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ

В.Н.Комолятова<sup>1</sup>, Т.С.Шаблинова<sup>2</sup>, Д.В.Дроздов<sup>3</sup>, И.Е.Карпова<sup>3</sup>, И.Л.Козловская<sup>3</sup>, Л.М.Макаров<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; <sup>2</sup>ГУЗ Саратовской области «Медико-санитарная часть городского округа ЗАТО Светлый», Россия, Саратовская область, Татищевский район, ЗАТО п. Светлый, ул. Коваленко, д. 16; <sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д.15а.

В настоящей работе обобщены основные сведения о физиологии интервала QT, современных стандартах его измерения и интерпретации значений, полученных при регистрации и анализе электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях.

**Ключевые слова:** электрокардиограмма; интервал QT; скорректированный интервал QT

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 13.12.2023 **Исправленная версия получена:** 21.03.2024 **Принята к публикации:** 29.04.2024

**Ответственный за переписку:** Козловская Ирина Леонидовна, E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru

В.Н.Комолятова - ORCID ID 0000-0002-3691-7449, Т.С.Шаблинова - ORCID ID 0000-0003-4401-8395, Д.В.Дроздов - ORCID ID 0000-0001-7374-3604, И.Е.Карпова - ORCID ID 0000-0001-5650-5655, И.Л.Козловская - ORCID ID 0000-0002-7458-4315, Л.М.Макаров - ORCID ID 0000-0002-0111-3643

**Для цитирования:** Комолятова ВН, Шаблинова ТС, Дроздов ДВ, Карпова ИЕ, Козловская ИЛ, Макаров ЛМ. Интервал QT на электрокардиограмме покоя: значение и методы измерения. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): e15-e23. <https://doi.org/10.35336/VA-1301>.

## QT-INTERVAL OF THE RESTING ECG: ITS ROLE AND MEASUREMENT METHODS

V.N.Komolyatova<sup>1</sup>, T.S.Shablinova<sup>2</sup>, D.V.Drozdov<sup>3</sup>, I.E.Karpova<sup>3</sup>, I.L.Kozlovskaya<sup>3</sup>, L.M.Makarov<sup>1</sup><sup>1</sup>FGBU "Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents FMBA of Russia" MH RF, Russia, Moscow, 20 Moskvorechye str; <sup>2</sup>SHI of the Saratov region "Medical and sanitary unit of the urban district of ZATO Svetly", Russia, Saratov region, Tatishchevsky district, ZATO village Svetly, 16 Kovalenko str; <sup>3</sup>FGBU "Chazov NMRC of Cardiology" MH RF, Russia, Moscow, 15a Academician Chazova str.

The review summarizes the most update knowledge on the resting ECG QT-interval physiology, current measurement standards and interpretation.

**Key words:** electrocardiography; QT interval, corrected QT interval

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 13.12.2023 **Revision received:** 21.03.2024 **Accepted:** 29.04.2024

**Corresponding author:** Irina Kozlovskaya, E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru

V.N.Komolyatova - ORCID ID 0000-0002-3691-7449, T.S.Shablinova - ORCID ID 0000-0003-4401-8395, D.V.Drozdov - ORCID ID 0000-0001-7374-3604, I.E.Karpova - ORCID ID 0000-0001-5650-5655, I.L.Kozlovskaya - ORCID ID 0000-0002-7458-4315, L.M.Makarov - ORCID ID 0000-0002-0111-3643

**For citation:** Komolyatova VN, Shablinova TS, Drozdov DV, Karpova IE, Kozlovskaya IL, Makarov LM. QT interval on resting electrocardiogram: its role and measurement methods. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): e15-e23. <https://doi.org/10.35336/VA-1301>.

Выраженное удлинение интервала QT (иQT) является фактором неблагоприятного прогноза и смертности не только от сердечно-сосудистых заболеваний, но и от других причин [1, 2]. Это определяет необходимость оценки иQT при анализе электрокардиограммы (ЭКГ). Вместе с тем, ряд факторов силь-

но затрудняют его оценку в клинической практике. Так, S.Viskin и соавт. (2005) показали, что правильно оценить иQT на 4 предложенных ЭКГ смогли менее 25% из 877 врачей, включая 771 кардиолога (в качестве стандарта использовались результаты анализа этих записей 25 международно признанными экспер-

тами) [3]. Основными причинами ошибок явились: неправильное определение точки окончания зубца Т, оценка скорректированного иQT (QTc), а также выбор пороговых значений. Помимо уже перечисленных проблем, трудности также могут возникать с адекватным выбором отведения для проведения измерений и их корректировки с учетом факторов, способных оказывать влияние на реполяризацию желудочков (частота сердечных сокращений (ЧСС), нарушения ритма и проводимости, феномен WPW, электрокардиостимуляция и др.). В ходе подготовки настоящего обзора мы провели опрос среди 144 врачей функциональной диагностики и кардиологов и выявили, что наибольшие затруднения у специалистов вызывает оценка иQT при мерцательной аритмии и широком QRS (54% и 61% опрошенных, соответственно).

Цель данной работы - суммировать основные сведения о физиологии иQT, современных стандартах его измерения и интерпретации значений, полученных при регистрации и анализе ЭКГ покоя в 12 общепринятых отведениях. Следует отметить, что аспекты, связанные с изменениями интервала QT при функциональных пробах, представляют собой самостоятельную тему для изучения и в данном обзоре не обсуждаются.

#### Определение и причины изменения иQT

иQT на ЭКГ измеряется от начала зубца Q до окончания зубца Т и включает комплекс QRS и сегмент ST, соответствующие процессам деполяризации и реполяризации желудочков. Таким образом, иQT характеризует общую продолжительность желудочкового возбуждения и восстановления (рис. 1). Процессы де- и реполяризации желудочков реализуются посредством электролитных токов в кардиомиоцитах. Процесс деполяризации желудочков осуществляется за счет поступления в кардиомиоцит ионов натрия через быстрые натриевые каналы ( $I_{Na}$ ), работа которых кодируется геном SCN5A. Реполяризация желудочков происходит в результате противоположно направленных ионных токов: быстрого натриевого тока и медленного кальциевого тока ( $I_{Ca-L}$ ), направленных внутрь кардиомиоцита, а также выхода ионов калия из кардиомиоцита через калиевые каналы ( $I_{to}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K1}$ ). За функционирование каналов, принимающих участие в реполяризации желудочков, отвечают гены CACNA1c, KCND3, KCNH2, KCNQ1, KCNJ2 [4-6]. Мутации в этих генах могут проявляться изменением продолжительности иQT на поверхностной ЭКГ и приводить к возникновению опасных аритмий - желудочковой тахикардии типа «пируэт» вследствие возникающей неоднородности реполяризации в различных участках миокарда.

Помимо генетических факторов, ослабление или усиление функции ионных каналов, определяющих реполяризацию желудочков, может быть вызвано воздействием ряда факторов: лекарственных препаратов (актуальный список на сайте [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)), электролитных наруше-

ний, гипо- и гипертермией, гипоксией, интоксикацией, инфекциями и др. [7, 8]. Вместе с тем, показано, что 5-10% людей, у которых желудочковая тахикардия типа «пируэт» развивается под воздействием удлиняющих иQT препаратов, также имеют мутации в генах, ассоциированных с синдромом удлиненного иQT [9,10].

#### Выбор отведений для анализа иQT

В норме продолжительность иQT в разных отведениях ЭКГ может отличаться более чем на 50 мс. На изучении различий продолжительности фазы реполяризации желудочков в разных отделах миокарда (дисперсия иQT), основан метод оценки риска желудочковых аритмий у больных с сердечно-сосудистой патологией [11].

Традиционно иQT оценивается во II стандартном отведении, т.к. изначально ЭКГ регистрировалась только в стандартных отведениях (регистрация ЭКГ в грудных отведениях была предложена позднее). Кроме

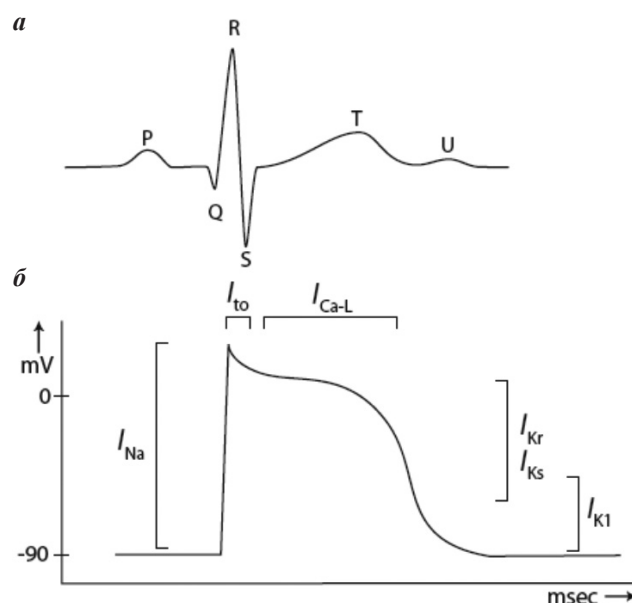


Рис 1. Схематическое изображение ионных токов, определяющих потенциал действия. Интервалы ЭКГ (а) соотнесены с фазами потенциала действия (б). Адаптировано из Postema PG, Wilde AA-M, 2014 [4]. Объяснения в тексте.

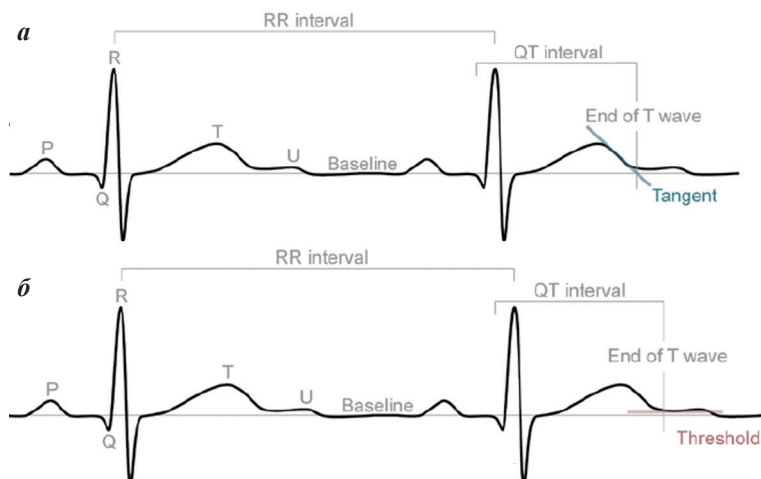
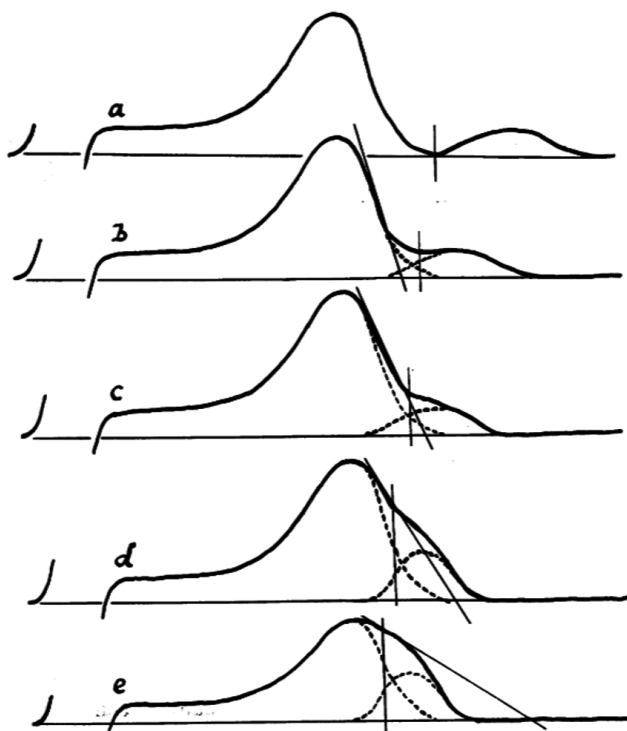


Рис 2. Наиболее часто используемые способы оценки окончания Т волн: а - метод касательной, б - пороговый метод.

того, во II стандартном отведении, как правило, лучше всего видны зубцы и интервалы, т.к. векторная ось сердца имеет заднелатеральное направление, а величина  $iQT$  во II стандартном отведении имеет средние значения в сравнении с продолжительностью  $iQT$  в других отведениях [12]. В тех случаях, когда определение окончания зубца Т во II стандартном отведении затруднительно, в качестве альтернативы рекомендуется использовать отведения V5, V6 или I. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов по стандартизации и интерпретации ЭКГ 2009 (AHA/ACC/HRS), для измерения  $iQT$  необходимо использовать то отведение, в котором он максимально выражен, что может иметь место в отведениях II (традиционно приоритетное), I, V1-V5 [13]. Для повышения точности оценки  $iQT$  и воспроизводимости его измерений



**Рис. 3. Определение окончания  $iQT$  методом касательной (адаптировано из E.Lepeschkin, B.Surawicz, 1952), где пунктиром обозначены истинные контуры зубцов Т и U, сплошные линии соответствуют окончанию  $iQT$  по методам касательной и порога: а - пересечение нисходящей части Т с изолинией наилучшим образом определяет окончание  $iQT$ ; б - точка пересечения касательной с изолинией располагается раньше, чем истинное окончание зубца Т, которое в данной ситуации может быть определено через надир (наиболее низкую точку) расщепления, т.е. методом порога; в - пересечение касательной с изолинией определяется между расщеплением и истинным окончанием зубца Т и характеризует окончание Т точнее, чем надир; д - метод касательной завышает истинную продолжительность Т, но, тем не менее, описывает ее точнее, чем метод порога; е - метод касательной значительно завышает  $iQT$ , оптимальный результат может быть получен путем усреднения вычислений по обоим методам.**

необходимо проводить оценку не в одном, а в нескольких (3-5) последовательных кардиоциклах, что может быть особенно полезно при наличии у пациентов синусовой аритмии.

#### Методика измерения $iQT$

В соответствии с рекомендациями АНА/ACC/HRS, наиболее достоверными методами определения точки окончания зубца Т считаются метод касательной, описанный в 1952 г. E.Lepeschkin, B.Surawicz и метод порога [14]. По методу касательной окончание зубца Т соответствует пересечению касательной, проведенной из вершины зубца Т по нисходящей части зубца Т и изолинии, за которую принимается продолжение интервала PQ (рис. 2). При наличии двухфазного зубца Т для проведения касательной выбирается фаза зубца Т с наибольшей амплитудой. При использовании порогового метода за окончание зубца Т принимается точка пересечения конечной части зубца Т с изолинией, которая при использовании этого метода определяется, как линия, соединяющая окончание Т зубца и следующий зубец Р (рис. 2). Иногда зубцы Т на ЭКГ могут быть двугорбыми или двухфазными, и окончание зубца Т следует измерять после второго пика. Порой бывает сложно различить двугорбый Т зубец и U зубец (QT+U), с этой целью для облегчения различения может быть полезным просмотр всех отведений ЭКГ. Как правило между зубцом Т и U определяется участок изолинии. Если после Т наблюдается зубец U, то в качестве конечной части Т рассматривается надир расщепления - самая низкая точка между Т и U. Наиболее часто встречаемые варианты соотношений между Т и U представлены на рис. 3.

В целом оба метода дают сопоставимые результаты. Так, по данным A.S.Vink с соавт. (2018), сравнивших диагностическую точность методов касательной и порога на популяции пациентов с верифицированным врожденным синдромом удлиненного интервала QT ( $n=1484$ ),  $iQT$ , измеренный по методу касательной, оказался в среднем на 10,4 мс меньше, чем по методу порога [15]. По мнению авторов, использование обоих методов позволяет с высокой точностью идентифицировать больных с синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT).

#### Измерение интервала QT при автоматическом анализе ЭКГ, влияние обработки сигнала на интервал QT

Поскольку современные компьютерные ЭКГ системы обладают возможностью проведения автоматического анализа ЭКГ, который во многих случаях впоследствии лежит в основе врачебного заключения, целесообразно кратко изложить основные принципы и факторы обработки ЭКГ, которые могут повлиять на результаты измерения  $iQT$ .

Международным стандартом и эквивалентным ему российским ГОСТ на анализирующие электрокардиографы (т.е. с автоматическим анализом ЭКГ) установлена рекомендация определения начала зубца по максимально раннему началу во всех синхронно зарегистрированных отведениях, а окончания - по максимально позднему (рис. 4) [16-18]. Такой подход, при высокой дисперсии QT, вполне может быть причиной

значительного увеличения QT и QTc относительного врачебного измерения в II или иных отведениях. Известно, что большинство производителей автономных анализирующих электрокардиографов и компьютерных программ анализа ЭКГ придерживаются этой рекомендации. По-видимому, этот же подход сохранится в перспективном разрабатываемом в настоящее время общем стандарте [18].

При автоматическом анализе ЭКГ измерения интервалов могут производиться как на репрезентативном комплексе QRS-T, выбираемом автоматически среди комплексов доминирующей формы, так и на медианных (superimposed median beat - SMB) комплексах в пределах каждого отведения отдельно либо в глобальном медианном комплексе (automated global median beat methods - GMB). В русском языке часто используется обозначение «усредненный комплекс», вместо более корректного «медианный». Реализация того или иного метода выбора комплекса может оказывать влияние на результаты измерения иQT [19-22].

Важно подчеркнуть, что сам по себе метод определения начала и окончания зубцов, рекомендованный обсуждаемыми стандартами, может приводить к увеличению продолжительности иQT. Различные способы измерения в разных аппаратах ЭКГ могут приводить к сложностям клинической оценки результатов мониторинга иQT [23]. Также авторам не известно, чтобы в каких-либо системах автоматического анализа ЭКГ было бы реализовано определение окончания зубца T методом касательной.

Получают распространение полуавтоматические инструменты измерения и анализа ЭКГ: после автоматической разметки комплексов P-QRS-T в распоряжении врача даются различные электронные «линейки и циркули» для корректировки положения непосредственно на дисплее кардиографа или компьютера автоматически установленной разметки зубцов. Применительно к иQT такой полуавтоматический анализ повышает точность и воспроизводимость результатов [18, 19]. По данным S.Viskin, межоператорские различия в измерениях экспертов при ручном измерении варьировали от 34 до 80 мс. При полуавтоматическом анализе ЭКГ из открытой базы ЭКГ PTB Diagnostic ECG Database разброс измерений одной ЭКГ между экспертами в определении начала зубца Q и окончания зубца T составил  $2,43 \pm 0,96$  мс и  $7,43 \pm 3,44$  мс соответственно [24], что существенно меньше приведенного ранее межоператорского различия.

Известно, что результат измерения интервалов ЭКГ может зависеть от уровня шума. Интерференция с миограммой и электромеханическим шумом движения может приводить к ошибкам в определении иQT из-за частичного совпадения частотного спектра с ЭКГ. Так, при визуальном анализе относительно стационарных 10-секундных фрагментов холтеровского мониторинга ЭКГ 523 здоровых лиц, было показано, что даже умеренный уровень шума вносит в изменения QT больший вклад, чем колебания ЧСС [25]. Применение ЭКГ-фильтров также может приводить к изменению величины иQT. По данным N.B.McLaughlin и соавт., включившем ЭКГ 25 здоровых лиц, зарегистрированных при

различных режимах фильтрации, автоматическое измерение иQT 5 различными алгоритмами дало расхождение средних значений 62 мс при SD 54 мс [26].

По-видимому, перечисленные выше факторы не существенно влияют на оценку скорректированного QTc (сравнение измеренного QTc с пороговыми значениями) в большинстве случаев [27]. Однако в экспертных случаях, а также при любых сомнениях в результатах автоматического измерения иQT, необходимо провести ручное измерение с учетом рекомендаций ниже, по возможности отключив фильтрацию ЭКГ. Возможные расхождения измерений и оценок продолжительности иQT следует учитывать при оценке его динамики (мониторинге) в серии ЭКГ.

### Коррекция измерений иQT

Известно, что продолжительность иQT зависит от ЧСС. В норме величина QT обратно пропорциональна ЧСС, поэтому коррекция измерений QT с учетом ЧСС необходима для их адекватного сопоставления. Поиск оптимальной формулы для оценки скорректированного иQT (QTc) продолжается в течение века. Однако до сих пор она не была найдена. Наиболее часто используемые формулы для коррекции иQT представлены в табл. 1. В исследовании I.Androsova (2021) сравнивались 4 основные формулы для оценки скорректированного иQT (QTc): Bazett, Fridericia, Framingham и Hodges [28]. Оказалось, что формула Bazett является самой нестабильной формулой и наихудшим образом устраняет зависимость между ЧСС и интервалом QTc. Однако в настоящее время в клинической практике для выявления больных с удлинением и укорочением иQT продолжает использоваться формула Bazett. Проведенное в 2015 г



**Рис. 4.** Схема измерения иQT на глобальном медианном комплексе ЭКГ. Серым показаны сигналы в 12 общепринятых отведениях, черным - сигнал в отведении V2. Вертикальные линии, обозначенные Pb, Pe, Qb, j, Te - результат автоматического определения границ зубцов. Tet - результат определения правой границы зубца T методом касательной.

исследование по оценке иQT у 702 детей в возрасте от 0 до 6 лет на фоне синусовой тахикардии показало, что формула Bazett лучше других идентифицирует пациентов с удлинением иQT и более пригодна к использованию в клинической практике в сравнении с формулами Friderici, Framingham и Hodges [29]. Чем точнее формула коррекции, тем меньше рассчитанные по ней значения зависят от ЧСС. В этом отношении формула Friderici превосходит формулу Bazett, однако обе они не в полной мере решают данную задачу [36-38].

Учитывая нелинейный характер взаимоотношений QT и ЧСС, эффективность нормировки QT по ЧСС различных формул на разных диапазонах значений ЧСС неодинакова. В 2005 году W.Zareba и A.Moss с целью выявления наиболее оптимальной формулы для верификации больных с синдромом удлиненного иQT сравнили 6 наиболее используемых формул у 569 больных и 772 здоровых родственников и выявили, что формула Rautaharju оказалась наиболее информативной для разделения больных и здоровых, в диапазоне ЧСС от 61-100 уд/мин лучше всех работала формула Hodges, а при увеличении ЧСС более 100 уд/мин формула Bazett. В тоже время, F.Schnell, ссылаясь на собственные результаты анализа иQT у 5000 элитных атлетов показывает, что формула Bazett работает правильно в диапазоне ЧСС от 60 до 90 уд/мин. [39].

Практически ежегодно в списке формул для оценки иQTс появляются 1-2 новые формулы. Однако в клинической практике для постановки диагноза синдрома удлиненного иQT и стратификации риска у больных с кардиальной патологией используется формула Bazett. В нескольких популяционных исследованиях ранее сообщалось о связи между QTс и смертностью от всех причин. В известном Фремингемском исследовании (n=6895; среднее время наблюдения=27,5 лет), где использовалась формула Bazett наблюдалась тесная ассоциация между увеличением иQTс на каждые 20 мс и смертностью от всех причин (отношение рисков [ОР], 1,14; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,10-1,18; P<0,0001), смертностью, связанной с ишемической болезнью сердца (ОР, 1,15; 95% ДИ, 1,05-1,26; P=0,003) и внезапной сердечной смертью (ОР, 1,19; 95% ДИ, 1,03-1,37; P=0,02). [40]. О подобном анализе с использованием других формул не сообщалось.

В исследовании здоровых, проведенном E.G.Schouten et al., где также QTс определялся по формуле Bazett, увеличение QTс выше 440 мс было сопряжено со значительным относительным риском смертности от всех причин [41]. Таким образом, в настоящее время для оценки иQT в клинической практике Европейское общество кардиологов рекомендует использовать формулу Bazett (независимо от ЧСС), для проведения клинических исследований лекарственных

Таблица 1.

**Некоторые формулы коррекции QT по частоте сердечных сокращений**

| Название   | Формула QTс, с                                                                     | Источник                    | n       | Нормативные значения, мс                       |                                                  |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|            |                                                                                    |                             |         | мужчины                                        | женщины                                          |
| Bazett     | $QTc = QT / \sqrt{RR}$                                                             | Bazett                      | 39      | 350-450                                        | 360-460                                          |
|            |                                                                                    | AHA/ACC/HRS guidelines [10] |         | 346-472                                        | 346-482                                          |
|            |                                                                                    | S.Viskin [30]               | >60 000 | 350-450                                        | 360-460                                          |
| Friderici  | $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$                                                          | Fridericia                  | 50      | <450                                           | <470                                             |
|            |                                                                                    | AHA/ACC/HRS guidelines [13] |         | 349-468                                        | 348-468                                          |
|            |                                                                                    | Mason et al. [31]           | 79 743  | 355-438                                        | 365-450                                          |
| Dmitrienki | $QTc = QT / RR^{0.413}$                                                            | Dmitrienki [32]             | 13 039  | <465                                           | < 516                                            |
| Framingham | $QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$                                                 | Sagie                       | 5 000   | 332-420                                        | 344-432                                          |
|            |                                                                                    | AHA/ACC/HRS guidelines [13] |         | 350-449                                        | 351-467                                          |
|            |                                                                                    | Luo S [33]                  | 10 303  | 368-457                                        | 368-457                                          |
| Hodges     | $QTc = QT + 0,00175 \times (ЧСС - 60)$                                             | Hodges*                     |         |                                                |                                                  |
|            |                                                                                    | Luo S [33]                  | 10 303  | 372-457                                        | 372-457                                          |
| Rautaharju | $QTc = QT + 0,24251 - 0,434 \times e^{-0,0097 \times ЧСС}$                         | Rautaharju PM [34]          | 14 379  | <40 лет: 430<br>40-69 лет: 440<br>≥70 лет: 455 | <40 лет: 440<br>40-69 лет: 450<br>≥70 лет: 460 . |
| Rabkin     | $QTc = [QT^* (60,0,50.3) + 1000 \times QT - QT^* (ЧСС, пол, возраст)] / 1000^{**}$ | Rabkin S [35]               |         | <450                                           | <470                                             |

Примечание: n - размер выборки; \* - оригинальное исследование поднять не удалось; \*\* - QT\* обозначает сплайн-функцию, зависимую от ЧСС и учитывающую пол (задается числовой переменной) и возраст. Смысл формулы, предложенной Rabkin, заключается в нормализации QT не к стандартной ЧСС = 60 уд/мин, а к распределению ЧСС здоровых мужчин в возрасте около 50 лет при ЧСС = 60 уд/мин.

препаратов FDA рекомендует использовать формулу Friderici, (табл. 1) [42].

Важно понимать, что изменения интервала QT в ответ на изменения ЧСС происходит не сразу, для этого требуется определенное время, в связи с чем был предложен такой термин, как гистерезис QT/RR, характеризующий продолжительность задержки изменения величины QT в ответ на изменения RR [43]. Поскольку традиционно используемые формулы расчета QTc включают лишь один интервал RR предшествующего комплекса, приступая к анализу значения QTc, необходимо удостовериться в том, что адаптация иQT к уровню ЧСС на изучаемой ЭКГ уже достигнута, в противном случае рассчитанный QTc не будет отражать истинное состояние реполяризации миокарда желудочков у данного пациента. Несоблюдение требований стационарности может стать причиной серьезной диагностической ошибки.

Некоторые частные случаи коррекции QT по ЧСС имеют свои особенности. При синусовой аритмии, особенно у молодых лиц, разные по продолжительности интервалы RR могут привести к ошибке определения удлинения иQTc и неверной его интерпретации. Схожая ситуация может произойти при фибрилляции предсердий, т.к. при данном нарушении ритма могут встречаться как короткие, так и очень длинные интервалы RR. Следовательно, у больных с синусовой аритмией иQTc предпочтительно определять во время стабильного синусового ритма, а значения QTc полученные на ЭКГ с аритмиями следует интерпретировать с осторожностью. В тех случаях, когда интервал RR демонстрирует значительную вариабельность, следует измерять иQT в нескольких подряд следующих друг за другом циклах (не менее 3) и усреднять значение QTc, чтобы избежать переоценки или недооценки иQT [44]. В случае преждевременных наджелудочковых или желудочковых сокращений следует избегать измерений в комплексах, следующих сразу после паузы, так как реполяризация желудочков в этом комплексе меняется.

Известно, что при фибрилляции предсердий значения QTc, рассчитанные по формуле Bazett, несколько завышены (сопоставления проводились с QTc, измеренными на фоне восстановленного синусового ритма). Для более адекватного определения QTc при фибрилляции предсердий рекомендуется включать в анализ 5-10 комплексов. Более точные результаты, по сравнению с формулой Bazett, по данным разных авторов, дают формулы Friderici, Sagie [45-48]. Это может быть важно, например, при решении вопроса о выборе терапии у онкологических больных [49].

Для исключения вклада расширенного желудочкового комплекса в увеличение QT при наличии нарушений внутри-

желудочковой проводимости предлагается вычисление модифицированного иQT:  $QT_m = QT - 50\% QRS$  (с последующим расчетом QTc по формуле Bazett) [50]. Первоначально данный способ корректировки применялся у пациентов с электрокардиостимуляторами, но в дальнейшем была показана возможность его использования у пациентов с блокадой левой и правой ножек пучка Гиса. Еще один способ коррекции QT по ЧСС при замедлении внутрижелудочкового проведения был апробирован на пациентах, получавших лечение по поводу COVID-19. Суть поправки состоит в вычитании из QTc, рассчитанного по формуле Bazett, той величины, на которую расширился исходный желудочковый комплекс:  $QTc - (QRS - 100 \text{ мс})$  [51].

Методы коррекции QT по ЧСС на фоне блокады левой ножки пучка Гиса, значительно превосходящие ранее описанные подходы по показателям точности, были предложены Ю.Э.Терегуловым с соавт. (2022): 1) метод линейной регрессии с модификацией формул Bazett ( $QTc = 120,5692 + 0,6315 \times QTcB$ ), Fridericia ( $QTc = 130,4425 + 0,6024 \times QTcF$ ) и Sagie ( $QTc = 125,4726 + 0,6182 \times QTcS$ ); 2) метод компенсации QT на уширение QRS за счет блокады левой ножки пучка Гиса, в котором в качестве вычитаемого принимается не QTc по Bazett, а непосредственно результата измерения иQT:  $QT - (QRS - 100 \text{ мс})$  [52]. Однако данные формулы очень сложны для регулярного использования в ежедневной клинической практике.

#### Нормальные и патологические значения QTc

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, значения  $QTc > 480 \text{ мс}$  на серии ЭКГ свидетельствуют о высоком риске врожденного синдрома удлинения QT (СУИQT),  $< 320 \text{ мс}$  - высоком риске врожденного синдрома короткого интервала QT (СКИQT), даже в отсутствие других признаков; при  $QTc > 500 \text{ мс}$  имеет место высокий риск фатальных желудочковых аритмий, независимо от причины удлинения этого интервала. Удлинение QT также ассоциировано с повышением риска фатальных аритмий при многих заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, острое нарушения мозгового крово-

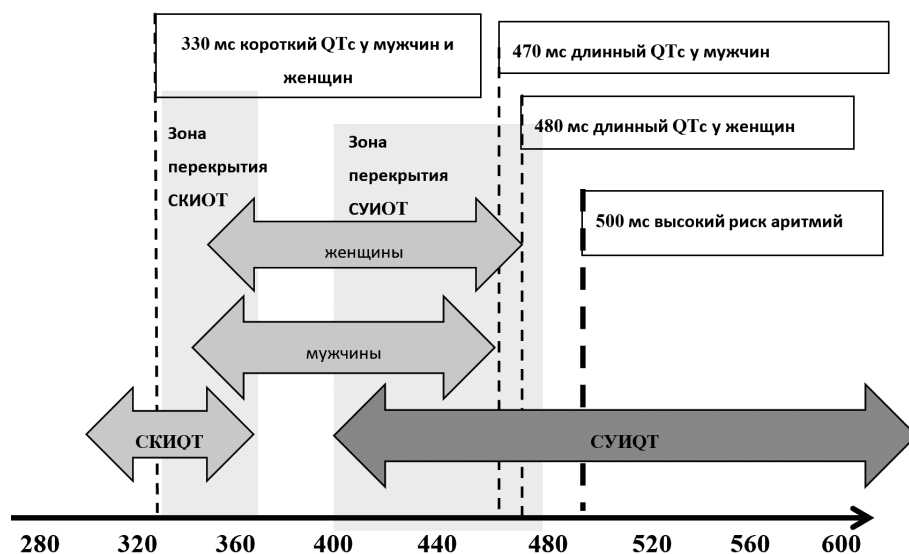


Рис. 5. Нормальные, пограничные и патологические значения QTc по формуле Bazett (адаптировано из R.M.Lester с соавт., 2019) [44].

обращения, острый инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и др. [31, 53-59].

Нормальные значения QTc, вычисленного по формуле Bazett, по результатам крупных популяционных исследований, лежат в пределах 350-450 мс у мужчин и 360-460 мс у женщин. В исследованиях, проведенных на больных и их родственниках с СУИQT было показано, что у лиц, с выявленными мутациями и без них диапазоны значений QTc перекрываются в пределах 420-490 мс [60]. Выявление носителей мутаций в «серой» зоне имеет большое значение, т.к. таким пациентам, несмотря на отсутствие удлинения иQT на ЭКГ рекомендовано с профилактической целью назначение бета-блокаторов (класс рекомендаций IIa) [61]. С этой целью у таких больных могут быть использованы дополнительные тесты с оценкой интервала QT, такие как холтеровское мониторирование [62], ЭКГ в ранний период отроста [63]. Однако в настоящее время эти тесты не включаются в классические критерии постановки диагноза СУИQT, т.к. изменение иQT при этих пробах остается крайне дискуссионным. Нижние пограничные значения QTc лежат в пределах 340-360 мс. Схематично нормальные, пограничные и патологические значения QTc, вычисленные по формуле Bazett, представлены на рис. 5.

Очень важным является момент, что некорректно переносить нормальные, пограничные и патологические значения, разработанные с использованием фор-

мулы Bazett, на другие формулы. Как сказано выше, коррекция иQT при использовании различных формул отличается. Для иQTc с использованием формулы Friderici нормальный диапазон значений лежит в области 355-438 мс у мужчин и 365-450 мс у женщин [31]. Нормативные значения других, часто используемых формул, представлены в табл. 1. Однако подробного разделения на нормальные, пограничные и патологические значения для них не разработаны, что существенно ограничивает их использование в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка иQT на стандартной ЭКГ позволяет выявить пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, однако правильное измерение и интерпретация иQT является непростой задачей. Суммируя вышеперечисленные данные необходимо отметить, что интервалы QT и QTc необходимо измерять вручную, для чего на ЭКГ целесообразно использовать отведения (в порядке предпочтения) II, V5, V6, V2. В случае плохой визуализации Т зубца рекомендуется использовать любое отведение, где этот зубец максимально выражен. Об удлинении или укорочении интервала QT необходимо судить по величине скорректированного интервала QT (QTc), которая в клинической практике вычисляется с использованием формулы Bazett.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson HN, Bos JM, Haugaa KH, et al. Prevalence and outcome of high-risk QT prolongation recorded in the emergency department from an institution-wide QT alert system. *J of Emerg Med*. 2018;54(1): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.08.073>.
2. 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). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(10): e005485. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005485>.
3. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005;2(6): 569-74. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.02.011>.
4. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Current Cardiology Reviews*. 2014; 10:287-294. <https://doi.org/10.2174/1573403X10666140514103612>.
5. Школьников МА, Ильдарова РА, Щербакова НВ. Клинические и молекулярно-генетические основы внезапной сердечной смерти при первичных электрических заболеваниях сердца у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2022;(3): 57-67. [Shkolnikova MA, Ildarova RA, Shcherbakova NV. Clinical and molecular genetic basis of sudden cardiac death in primary electrical heart diseases in children. *Pediatrics named after GN Speransky*. 2022(3): 57-67] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-57-67>.
6. Бокерия ЛА, Проничева ИВ, Сергуладзе СЮ. Синдром короткого интервала QT и внезапная сердечная смерть: последние клинические и генетические достижения. *Анналы аритмологии*. 2022;19(3): 196-206 [Bockeria LA, Pronicheva IV, Serguladze SY. Short QT syndrome and sudden cardiac death: recent clinical and genetic advances. *Annals of Arrhythmology*. 2022;19(3): 196-206]. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2022.3.9>.
7. Black N, D'Souza A, Wang Y, et al. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 298-307. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.026>.
8. Шляхто ЕВ, Пармон ЕВ, Бернгардт ЭР, Жабина ЕС. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с Covid-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7): 194-200. [Shlyaheto EV, Parmon EV, Berngardt ER, Zhabina ES. Features of electrocardiographic changes in patients with COVID-19. *Rus J Cardiol*. 2020;25(7): 194-200]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4019>.
9. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointe. *Circulation*. 2002; (16): 1943-1948 <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000014448.19052.4c>.
10. Dilaveris P. Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2005;3(2): 105-18. <https://doi.org/10.2174/1568016053544318>.
11. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation*. 1998;97: 2543-2550. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.25.2543>.
12. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT disper-

- sion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(8): 672-85. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01190.x>.
13. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram part IV: The ST Segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation.* 2009;119: e241-250. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096>.
  14. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation.* 1952; 379-388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>.
  15. Vink AS, Neumann B, Lieve KV, et al. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation.* 2018;138(21): 2345-2358. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943>.
  16. Medical electrical equipment - part 2-51: Particular requirements for safety, including essential performance, of recording and analysing single channel and multichannel electrocardiographs (IEC 60601-2-51:2003).
  17. ГОСТ IEC 60601-2-51-2011 Изделия медицинские электрические. Часть 2-51. Частные требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик к регистрирующим и анализирующим одноканальным и многоканальным электрокардиографам [GOST IEC 60601-2-51-2011 Medical electrical products. Part 2-51. Particular safety requirements, taking into account the basic functional characteristics of recording and analyzing single-channel and multi-channel electrocardiographs (In Russ)].
  18. Young B, Schmid JJ. Updates to IEC/AAMI ECG standards, a new hybrid standard. *J Electrocardiol.* 2018: 103-105. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.06.017>.
  19. Neumann B, Vink AS, Hermans BJ., et al. Manual vs automatic assessment of the QT-interval and corrected QT. *Europace.* 2023;25(9): 213-223. <https://doi.org/10.1093/europace/euad213>.
  20. Savelieva I, Yi G., Guo XH, et al. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol.* 1998;1(4): 471-477. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00927-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00927-2).
  21. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes, *Eur Heart J.* 2018: 1466-1480. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw631>.
  22. Barbey JT, Connolly M, Beaty B, et al. Man versus machine: comparison of automated and manual methodologies for measuring the QTc interval: a prospective study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(1): 82-90. <https://doi.org/10.1111/anec.12277>.
  23. Update to practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136: e273-e344. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000527>.
  24. Christov I. Dataset of manually measured QT intervals in the electrocardiogram. *Biomedical Engineering Online.* 2006: 1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-5-31>.
  25. Toman O, Hnatkova K, Šišáková M, et al. Short-term beat-to-beat QT variability appears influenced more strongly by recording quality than by beat-to-beat rr variability. *Front Physiol.* 2022. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.863873>.
  26. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Heart.* 1995: 84-89. <https://doi.org/10.1136/hrt.74.1.84>.
  27. Darpo B, Agin M, Kazierad DJ. Man versus machine: is there an optimal method for QT measurements in thorough QT studies? *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2006;46(6): 598-612. <https://doi.org/10.1177/0091270006286900>.
  28. Androsova I, Hnatkova K, Sisakova M, et al. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability. *Sci Rep.* 2021 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93774-9>.
  29. Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RR. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *J Pediatr.* 2015;166(4): 960-964.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.037>.
  30. S.Viskin. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm.* 2009;6(5): 711-5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.044>.
  31. Mason SW, Ramseth DS, Chanter DO. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *Journal of Electrocardiology.* 2007;40(3): 228-234 <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2006.09.003>.
  32. Dmitrienke AA, Sides GD, Winters KJ, et al. Electrocardiogram reference ranges derived from a standardized clinical trial population. *Ther Innov Regul Sci.* 2005: 395-405. <https://doi.org/10.1177/009286150503900408>.
  33. Luo S, Michler K, Johnston P, et al. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol.* 2004;37(Suppl): 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2004.08.030>.
  34. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol.* 2014;1;174(3): 535-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.133>.
  35. Rabkin SW, Cheng X J. newer qt correction formulae to correct qt for heart rate changes during exercise. *Am J Med Sci.* 2016;351(2): 133-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.007>.
  36. Yazdanpanah MH, Naghizadeh MM, Sayyadipoor S, et al. The best QT correction formula in a non-hospitalized population: the Fasa PERSIAN cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022: 22-52. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02502-2>.
  37. Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, et al. Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *J Electrocardiol.* 1988;21(3): 219-29. [https://doi.org/10.1016/0022-0736\(88\)90096-9](https://doi.org/10.1016/0022-0736(88)90096-9).
  38. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12(4): 411-20. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00411.x>.

39. Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT syndrome and competitive sports. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018; 187-194. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.39.3>.
40. Noseworthy PA, Peloso GM, Hwang SJ, et al. QT interval and long term mortality risk in the Framingham Heart Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17: 340-348. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2012.00535.x>.
41. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991;84: 1516-1523. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1516>.
42. International Council for Harmonisation (ICH). E14 and S7B Clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential--questions and answers. Update 2022 Esc 2022.
43. Pelchovitz DJ, NgJ, Chicco AB, et al. QT-RR hysteresis is caused by differential autonomic states during exercise and recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302: H2567-73. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00041.2012>.
44. Lester RM, Paglialunga S, Johnson IA. QT assessment in early drug development: the long and the short of it. *Int J Mol Sci*. 2019;20: 1324-57. <https://doi.org/10.3390/ijms20061324>.
45. Выпускная квалификационная работа студента Галимовой АА. Сравнительный анализ интервал QT при мерцательной аритмии. Научный руководитель: Терегулов Ю.Э. 23-19. (kazangmu.ru) (Final qualifying work of student Galimova AA. Comparative analysis of the QT interval in atrial fibrillation. Scientific supervisor: Teregulov YuE. 23-19. Available from: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/VKR/23-19.pdf> (In Russ).
46. Luzzza F, De Sarro R, Licordari R, et al. Atrial fibrillation and QT corrected. What is the best formula to use? *Eur J Clin Invest*. 2023 53(9): e14013. <https://doi.org/10.1111/eci.14013>.
47. YuY, WenS, RuanY, et al. Impact of heart rate and rhythm on corrected QT interval during paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2022: 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.016>.
48. Tooley J, Ouyang D, Hadley D, et al. Comparison of QT interval measurement methods and correction formulas in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019: 1822-1827. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.057>.
49. Al-Tweigeri T, Dent S, Al Sayed A, et al. Using the appropriate formula for QT measurement can save lives. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2022;15(1): 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.06.001>.
50. Bogossian H, Linz D, Heijman J, et al. QTc evaluation in patients with bundle branch block. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30: 100636. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100636>.
51. Комолятова ВН, Макаров ЛМ. Интервал QT у пациентов с инфекцией COVID-19. Кардиология. 2020;60(7): 11-14. [Komoliatova VN, Makarov LM. QT interval in patients with COVID-19. *Kardiologia*. 2020;60(7): 11-14. (In Russ). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1201>.
52. Терегулов ЮЭ, Ацель ЕА, Салямова ЛФ, и др. Разработка методов оценки интервала QT при блокаде левой ножки пучка Гиса. Медицинский алфавит. 2022;(11): 13-18. [Teregulov YE, Acel EA, Salyamova LF, et al. QT-interval measurement methods in patients with left bundle branch block. *Medical alphabet*. 2022;(11): 13-18 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-11-13-18>.
53. Wu J, Kors JA, Rijnbeek PR, et al. Normal limits of the electrocardiogram in Chinese subjects. *Int J Cardiol*. 2003;87: 37-51. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00248-6](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00248-6).
54. Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol*. 2006; 98:933-935. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.035>.
55. Reinig MG, Engel TR. The shortage of short QT intervals. *Chest*. 2007;132: 246-249. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2133>.
56. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation*. 2007;116: 714-720. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676551>.
57. Funada A, Hayashi K, Ino H, et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol*. 2008;31: 270-274. <https://doi.org/10.1002/clc.20208>.
58. Moriya M, Seto S, Yano K, et al. Two cases of short QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30: 1522-1526. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00901.x>.
59. Kobza R, Roos M, Niggli B, et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm*. 2009;6(5): 652-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.009>.
60. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med*. 1992;327: 846-852. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209173271204>.
61. 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. *Eur Heart J*. 2022: 1-130. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
62. Follansbee CW, Beerman L, Gaurav A. Automated QT analysis on Holter monitors in pediatric patients can differentiate long QT syndrome from controls. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(1):50-56. <https://doi.org/10.1111/pace.13244>.
63. Комолятова ВН, Макаров ЛМ, Киселева ИИ, и др. Изменение интервала QT в ортостазе - новый диагностический маркер синдрома удлиненного интервала QT. Медицинский алфавит. 2019;22(2): 18-21. [Komoliatova VN, Makarov LM, Kiseleva II, et al. Changing QT interval in orthostasis - new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval. *Medical alphabet*. 2019;22(2): 18-21. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21\(396\)-18-21](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21(396)-18-21).

<https://doi.org/10.35336/VA-1364><https://elibrary.ru/DBEMGP>

## СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПОЛНАЯ МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ БЛОКАДА?

М.М.Медведев

*Санкт-Петербургский Государственный Университет, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7/9.*

*Обсуждаются терминологические проблемы, связанные с описанием нарушений внутри- и межпредсердного проведения, возможность формирования полной межпредсердной блокады и критерии ее электрокардиографической диагностики.*

**Ключевые слова:** предсердная кардиомиопатия; межпредсердное проведение; пучок Бахмана; параметры Р волны; Байес синдром; электрокардиография

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 12.05.2024 **Принята к публикации:** 20.05.2024

**Ответственный за переписку:** Медведев Михаил Маркович, E-mail: mikhmed@mail.ru

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

**Для цитирования:** Медведев ММ. Существует ли полная межпредсердная блокада? *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): e24-e25. <https://doi.org/10.35336/VA-1364>

## DOES A COMPLETE ATRIAL BLOCK EXIST?

M.M.Medvedev

*Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg, 7/9 Universitetskaya emb.*

*Terminological problems associated with the definition of intra- and interatrial conduction disorders, the possibility of forming complete interatrial block and criteria for its electrocardiographic diagnosis are discussed.*

**Key words:** atrial cardiomyopathy; interatrial conduction; Bachmann bundle; P-wave parameters; Bayes syndrome; electrocardiography

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 12.05.2024 **Accepted:** 20.05.2024

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

M.M.Medvedev - ORCID ID 0000-0003-4903-5127

**For citation:** Medvedev MM. Does a complete atrial block exist? *Journal of arrhythmology*. 2024;31(2): e24-e25. <https://doi.org/10.35336/VA-1364>

В последние годы в медицинской литературе все большее внимание уделяется предсердной кардиомиопатии и характеризующим ее предсердным индексам, отражающим продолжительность, амплитуду и положение электрической оси как волны Р в целом, так и ее составляющих. В настоящем выпуске журнала «Вестник аритмологии» опубликована статья, посвященная роли межпредсердной блокады и электрокардиографических (ЭКГ) характеристик Р волны как предикторов развития фибрилляции предсердий (ФП) и тромбоэмболических осложнений [1]. На большом материале (211 пациентов) в результате тщательного обследования больных с использованием ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, а также последующего длительного наблюдения авторы

убедительно продемонстрировали значение далекозашедшей межпредсердной блокады и иных предсердных индексов. Предложены соответствующие математические модели, работу которых, вероятно, стоило бы проверить на независимых контрольных выборках.

В этой редакционной заметке хотелось бы, главным образом, остановиться не на ЭКГ характеристиках волн Р, предсердных индексах и их прогностической роли, что детально освещено в ряде публикаций, в том числе в актуальном консенсусном документе [2, 3], а на вопросах терминологии. В этой связи целесообразно обратиться к рекомендациям АСС/АНА/НRS по обследованию и лечению пациентов с брадикардиями и нарушениями проведения [4]. К сожалению, в этих рекомендациях не рассматриваются вопросы нарушений внутри- и межпредсердного проведения, но

есть весьма важные замечания, которые, несомненно, стоит учитывать. Так при описании атриовентрикулярной (АВ) блокады I степени указывается, что ее более аккуратно называть замедлением АВ проведения, поскольку волны Р не блокируются. Вероятно, стоит обратить внимание и на определение полной АВ блокады, которая характеризуется отсутствием признаков АВ проведения. Это определение, разумеется, вызывает вопросы, связанные с длительностью отсутствия этих признаков и «гарантиями» того, что они не появятся в дальнейшем. Вместе с тем, представляется целесообразным попробовать перенести эти подходы к определению АВ блокад первой и третьей степени и на межпредсердное проведение.

В отличие от АВ проведения, когда в норме предсердия и желудочки связывает только АВ соединение (которое может быть заблокировано), правое и левое предсердия имеют большее число коммуникаций, которые детально описаны [3]. Предположить, что все эти межпредсердные соединения будут одновременно спонтанно заблокированы и вслед за деполяризацией правого предсердия не произойдет деполяризации левого - достаточно сложно. Тем не менее, если рассмотреть эту ситуацию как возможную, то стоит предположить, что волна Р при полной межпредсердной блокаде на фоне синусового ритма будет состоять только из правопредсердной составляющей, то есть будет положительной в нижних отведениях и относительно «узкой». Вероятно, оценить спонтанное появление полной межпредсердной блокады можно будет только в динамике, именно на основании «сужения» синусовой волны Р.

Впрочем, жизнь не стоит на месте и в литературе можно найти описания создания искусственной полной межпредсердной блокады в процессе инвазивного лечения ФП [5]. Представленная в статье иллюстрация демонстрирует не только синусовые волны Р, сформированные в результате деполяризации только правого предсердия, которые отчетливо видны после купирования ФП, но и такие же волны, регистрируемые на фоне

ФП. Такое сочетание фибрилляции в левом предсердии и синусового ритма в правом подтверждает создание полной межпредсердной блокады. Нужно отметить, что клинические наблюдения, описывающие «сочетание фибрилляции / трепетания в левом предсердии и синусового ритма» появлялись и ранее, причем вне какой-либо связи с инвазивным или хирургическим лечением. При детальном изучении можно было понять, что такая ЭКГ-картина была связана с регистрацией артефактов. По этическим соображениям не стоит приводить ссылки на эти публикации.

Ранее истинное сочетание ФП и синусового ритма регистрировалось только у больных после пересадки сердца, когда в культе предсердий реципиента (полностью электрически изолированной от донорского сердца) сохранялась ФП, а в донорском сердце регистрировался синусовый ритм. Очевидно, что в отсутствии сведений о пересадке сердца, интерпретировать подобные ЭКГ было крайне сложно.

В соответствии с изложенным, представляется целесообразным в отношении межпредсердного проведения использовать термин «замедление», в то же время, применение термина «блокада» вполне легитимно при описании отсутствия проведения (постоянного или временного) по каким-либо межпредсердным путям, например, по пучку Бахмана. Разумеется, это лишь точка зрения автора, ведь даже в рекомендациях ACC/AHA/HRS написано, что «более аккуратно» писать замедление АВ проведения, а не АВ блокада I степени. Термин «далекозашедшая межпредсердная блокада» уже широко вошел в медицинскую практику и вряд ли будет заменен на что-то вроде «выраженное замедление межпредсердного проведения» или «полная блокада пучка Бахмана» в обозримом будущем. С другой стороны, хочется надеяться, что термин «полная межпредсердная блокада» будет использоваться лишь в тех случаях, когда после деполяризации правого предсердия не будет возбуждения левого предсердия и его последующего сокращения (что может быть верифицировано с помощью эхокардиографии).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вайханская ТГ, Коптюх ТМ, Козлов ИД, Фролов АВ. Межпредсердная блокада и электрокардиографические параметры аномальной р волны как неинвазивные предикторы фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 24-34. [Vaikhanskaya TG, Kaptiukh TM, Kozlov ID, Frolov AV. Interatrial block and abnormal p-wave electrocardiographic parameters as non-invasive predictors of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 24-34/ (In Russ)]. <https://doi.org/10.35336/VA-1329>.
2. Bayés-de-Luna A, Fiol-Sala M, Martínez-Sellés M, Baranchuk A. Current ECG Aspects of Interatrial Block. *Hearts*. 2021;2(3): 419-432. <https://doi.org/10.3390/hearts2030033>.
3. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, et al. P-Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research - A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrophysiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15: e010435. <https://doi.org/10.1161/circep.121.010435>.
4. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett CN, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e51-156.
5. Zedda A, Huo Y, Kronborg M et al. Left atrial isolation and appendage occlusion in patients with atrial fibrillation at end-stage left atrial fibrotic disease. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(8): 772-784. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010011>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1314>

EFFECTS OF ACCESSORY PATHWAY CATHETER ABLATION ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION  
IN PATIENTS WITH DYSSYNCHRONY-INDUCED CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED  
WITH PRE-EXCITATION SYNDROME

E.O.Kartofeleva, L.I.Svintsova, O.Yu.Dzhaffarova, A.V.Smorgon, S.N.Krivolapov

*Cardiology Research Institute, Tomsk NPMC, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk, 5 Kooperativny ave.*

**Aim.** To evaluate the effect of radiofrequency ablation (RFA) of accessory pathways on left ventricle (LV) function in patients with Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome and preexcitation-induced dyssynchrony cardiomyopathy.

**Methods.** The study included 22 patients with registered preexcitation on the ECG and signs of dyssynchronous cardiomyopathy according to echocardiography (Echo): asynchronous movement of interventricular septum, ejection fraction (EF) decrease and/or global longitudinal strain of the left ventricle (GLS LV), heart chamber increase. The average age of patients at the time of RFA of the accessory pathways - 11 years [8;14].

**Results.** A regular normalization of the QRS complex width was observed after RFA ( $p = 0.0002$ ). To assess reverse LV remodeling, all patients underwent Echo on day 3 after RFA. In patients with an initially reduced LVEF, its increase was noted. In patients with initial dilatation and an increase in LV volume, normalization of these indicators was noted. However, dynamics of LVEF and its volume was not statistically significant in the early postoperative period. According to Speckle-tracking Echo during medical check-up, complete normalization of longitudinal deformation was observed in 13 patients (59%), this indicator improvement - in 7 patients (31.8%). The average GLS LV before RFA was  $-17.25 [-16.4; -19]$ , after RFA  $-21.5 [-19; -24]$  ( $p = 0.0001$ ).

**Conclusion.** Reverse remodeling and restoration of LV function after RFA of accessory pathways indicates a cause-and-effect relationship between the accessory pathways functioning and dyssynchronous cardiomyopathy development. Therefore, patients with signs of preexcitation-induced dyssynchronous cardiomyopathy are indicated for RFA of accessory pathways, regardless of age and tachycardia paroxysms.

**Key words:** Wolff-Parkinson-White syndrome; accessory pathways; dyssynchrony; cardiomyopathy; radiofrequency ablation; children; ejection fraction; global longitudinal strain

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.12.2023 **Accepted:** 15.02.2024

**Corresponding author:** Kartofeleva Elena Olegovna, E-mail: [keo@cardio-tomsk.ru](mailto:keo@cardio-tomsk.ru)

E.O.Kartofeleva - ORCID ID 0000-0003-2469-8098, L.I.Svintsova - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, O.Yu.Dzhaffarova - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, A.V.Smorgon - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, S.N.Krivolapov - ORCID ID 0000-0001-8121-8287

**For citation:** Kartofeleva EO, Svintsova LI, Dzhaffarova OYu, Smorgon AV, Krivolapov SN. Effects of accessory pathway catheter ablation on left ventricular function in patients with dyssynchrony-induced cardiomyopathy associated with pre-excitation syndrome. *Journal arrhythmology*. 2024;31(2): 5-12. <https://doi.org/10.35336/VA-1314>.

Patients with Wolff-Parkinson-White (WPW) pattern on electrocardiogram (ECG) sometimes demonstrate left ventricular (LV) dilatation and dysfunction on echocardiography (Echo). This is due to the electrical and mechanical eccentric activation of the ventricles directly through the accessory atrioventricular pathways (AP), resulting in early activation of the basal portions of the interventricular septum (IVS) with relatively synchronous activation of the rest of the myocardium. In these situations, the abnormal motion of the IVS resembles the pattern observed in left bundle branch block. The consequence of these processes is the development of hypotrophy of the IVS which begins to function like an aneurysm, leading to the formation of segmental dyskinesia. These changes lead to pathological remodeling of LV, its dysfunction and development of preexcitation induced cardiomyopathy (PIC), mimicking idiopathic dilated cardiomyopathy [1-3]. As

a rule, the formation of paradoxical interventricular conduction is observed in patients with the most pronounced pre-excitation on ECG and right septal or right lateral localization of the AP but it can also be associated with other localizations of AP [1-7].

It is important to realize that this problem resolves in most cases after radiofrequency ablation (RFA) of the AP indicating a direct role of eccentric myocardial activation in the development of paradoxical interventricular conduction by dilatation phenotype. AP RFA leads to mechanical and electrical resynchronization and normalization of LV function [1-8].

## METHODS

### Patient characteristics

The study included 22 patients with registered pre-excitation according to ECG, accompanied by signs

of PIC (decreased ejection fraction, increased volumes of heart chambers, and/or decreased global longitudinal LV deformation) according to Echo. All patients were under evaluation and treatment at our center from 2013 to 2023. Mean age at the time of initial hospitalization: 11 years [7;14] (range 9 months to 17 years).

Inclusion criteria for the study:

- presence of WPW pattern on ECG (WPW phenomenon or syndrome) accompanied by signs of PIC (decreased ejection fraction, increased heart chamber volumes, and/or decreased global longitudinal LV deformation) according to Echo;
- absence of registered continuous recurrent tachycardia according to ECG Holter monitoring (HM), which could be the cause of cardiomyopathy with dilated phenotype;
- absence of laboratory signs of inflammation and myocardial damage;
- absence of acute illnesses and exacerbation of chronic diseases;
- no congenital heart defects.

Before hospitalization, 7 patients were seen in other clinics with a principal diagnosis of dilated cardiomyopathy and a concomitant diagnosis of WPW phenomenon. These patients received therapy appropriate to the underlying disease, consisting in most cases of angiotensin-converting enzyme inhibitor, beta-adrenoblocker, diuretics and other drugs (digoxin, spironolactone, cardiometabolic therapy). In all patients, therapy had no significant clinical effect.

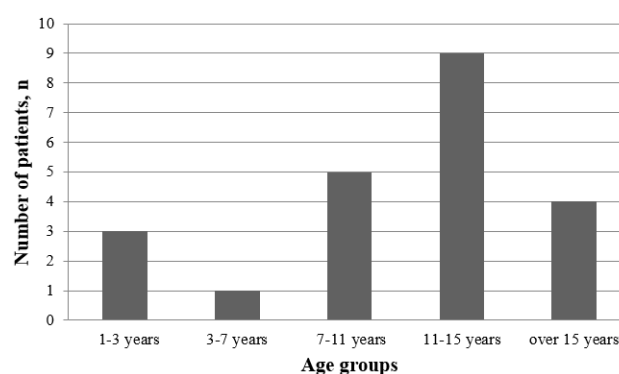
All patients underwent routine diagnostic screening including determination of markers of myocardial inflammation and damage (LDH, CPK, CPK-MB, CPK-MB mass, troponin I), ECG with assessment of QRS width, HM, Echo with assessment of size, heart chamber volumes and LV contractile function and Speckle-tracking Echo with assessment of LV global longitudinal strain (LV GLS). All patients underwent intracardiac electrophysiologic study (EPS) and AP RFA. Mean age at the time of surgery: 11 years [8;14] (Figure 1). ECG, HM, Echo, and Speckle-tracking Echo were performed on day 3 after AP RFA to assess the effectiveness of the performed surgical intervention and dynamic monitoring of the parameters.

### Study methods

In each clinical case, patients underwent detailed analysis of electrocardiogram by ECG recording in 12 leads at a recording speed of 50 mm/s according to the generally accepted protocol. The values obtained from the world's major population-based ECG screenings in children were taken as the «normal» ECG values [9].

HM with assessment of rhythm variability was performed using the Schiller 300 daily ECG monitoring system according to the generally accepted methodology. The results were analyzed according to a standard protocol [10].

To assess intracardiac hemodynamics in children with arrhythmias, M- and B-mode Echo and Doppler ultrasonography were performed. Affinity 70cv ultrasound systems (Philips, the Netherlands) were used to assess intracardiac hemodynamics. Standard methods and positions according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [11] were used to measure the main sizes and volumes of heart chambers, indicators of intracardiac hemodynamics. In addition to standard measurements of chamber volumes, the deviation of atrial volumes and LV end-diastolic volume from individually predicted anthropometric norms, expressed as a percentage, was as-



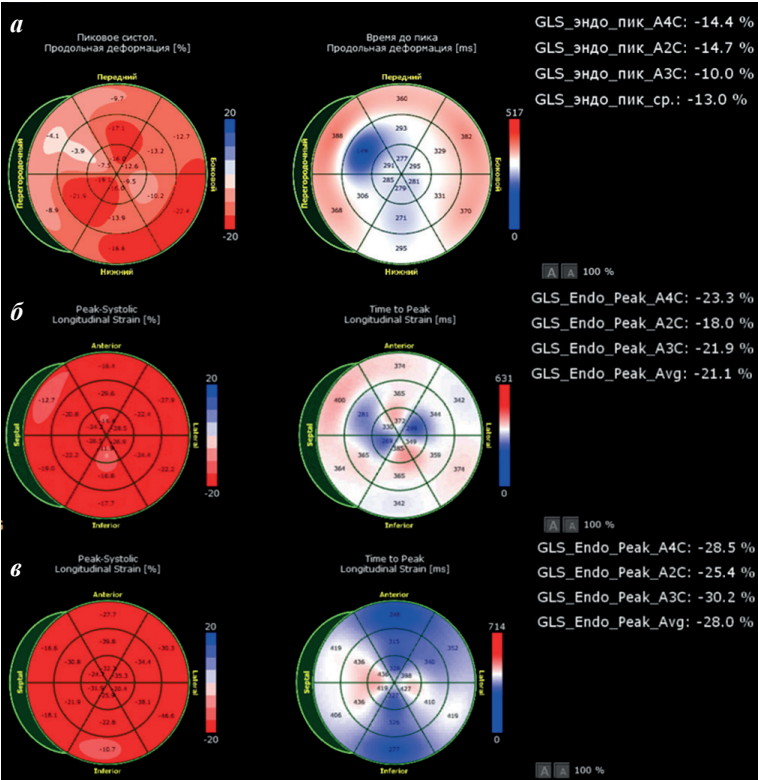
**Fig. 1. Division of patients by age groups at the time of intracardiac electrophysiologic study and radiofrequency ablation of the extra atrial-ventricular junction.**

**Table 1.**

### Clinical and demographic characteristics of patients

|                                                     |             |
|-----------------------------------------------------|-------------|
| Total number of patients, n                         | 22          |
| Male gender, n (%)                                  | 12 (54.5)   |
| Female gender, n (%)                                | 11 (45.5)   |
| Age of primary hospitalization, years (Me [Q1; Q3]) | 11 [7;14]   |
| Age of RFA, years (Me [Q 1; Q3])                    | 11 [8;14]   |
| Body weight at the time of RFA, kg (Me [Q1; Q3])    | 42 [23; 60] |
| Manifesting pre-exertion, n (%)                     | 16 (72.7)   |
| Intermittent pre-exposure, n (%)                    | 6 (27.3)    |
| HF I FC NYHA, n (%)                                 | 20 (91)     |
| HF II FC NYHA classification, n (%)                 | 2 (9)       |
| Diseases of the nervous system, n (%)               | 5 (23.8)    |
| Nutritional and metabolic disorders, n (%)          | 3 (14.3)    |
| Visual organ diseases, n (%)                        | 3 (14.3)    |
| Diseases of the musculoskeletal system, n (%)       | 2 (9.5)     |
| Diseases of ENT organs, n (%)                       | 2 (9.5)     |
| Endocrine diseases, n (%)                           | 2 (9.5)     |
| Blood system diseases, n (%)                        | 2 (9.5)     |
| Diseases of the genitourinary system, n (%)         | 1 (4.8)     |
| Digestive diseases, n (%)                           | 1 (4.8)     |
| Asymptomatic patients, n (%)                        | 15 (68%)    |
| Patients with history of palpitations, n (%)        | 7 (32%)     |
| Patients treated for HF, n (%)                      | 7 (32%)     |

Note: RFA, radiofrequency ablation; HF, heart failure; FC, functional class, ENT, ear, nose, throat.



**Fig. 2. Assessment of left ventricular global longitudinal strain (LV GLS) by Speckle-tracking echocardiography: a, age 9 months at enrollment; b, 2 years after the ablation procedure; 2 years 9 months after the ablation procedure. A polar map with regional strain values and LV GLS values calculated from 18 segments is presented. Significant reduction in longitudinal deformity in basal, middle segments of the anteroposterior region at initial admission.**

**Table 2.**  
**Electrophysiologic and echocardiographic characterization of patients before ablation procedure**

|                                         |                     |
|-----------------------------------------|---------------------|
| QRS duration, ms (Me [Q1; Q3])          | 100 [100;120]       |
| Right-sided AP, n (%)                   | 19 (79.2%)          |
| anterior localization, n (%)            | 1 (4.2%)            |
| anteroseptal localization, n (%)        | 9 (37.5%)           |
| anterolateral localization, n (%)       | 1 (4.2%)            |
| lateral localization, n (%)             | 3 (12.5%)           |
| posterior septal localization, n (%)    | 5 (20.8%)           |
| Left-sided AP, n (%)                    | 5 (20.8%)           |
| anterior localization, n (%)            | 1 (4.2%)            |
| lateral localization, n (%)             | 3 (12.5%)           |
| posterior septal localization, n (%)    | 1 (4.2%)            |
| LVEDV, ml (Me [Q1; Q3])                 | 79 [50; 88]         |
| LVEF, %* (Me [Q1; Q3])                  | 115.5 [103; 124]    |
| LVEDVI, ml/m <sup>2</sup> (Me [Q1; Q3]) | 57.2 [52; 61.39]    |
| LVEF, % (Me [Q1; Q3])                   | 62 [52; 64]         |
| LV GLS, % (Me [Q1; Q3])                 | -17.25 [-16.4; -19] |

Note hereinafter: AP - additional atrial-ventricular junction; LVEDV - left ventricular end-diastolic volume; \* - percentage expression of the parameter from the individual predicted norm; LVEDVI - left ventricular end-diastolic volume index; LVEF - Simpson left ventricular ejection fraction; LV GLS - left ventricular global strain.

sessed. This approach is associated with age and anthropometric heterogeneity of patients, as well as for dynamic assessment of echocardiography parameters due to the increase in heart size with changes in age and anthropometric data. These indices were determined automatically in the software application «Child Heart» [12].

To assess LV wall deformation, all patients underwent Echo examination using Speckle-tracking Echo and measurement of LV GLS according to the recommendations of the European Society of Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging Techniques (EACVI) and American Society of Echocardiography (ASE) [13]. The advantages of Speckle-tracking echocardiography include the possibility of non-Doppler, angle-independent and objective quantitative assessment of myocardial deformation and LV systolic and diastolic function, due to which not only visual but also quantitative assessment of LV myocardial contractility is possible [14, 15]. Decreased global LV longitudinal strain (GLS LV) detected by Speckle-tracking Echo has a higher sensitivity with respect to LV dysfunction than ejection fraction (EF) and allows to detect «subclinical» myocardial contractility abnormalities that cannot be detected by standard Echo protocol [2, 14, 16].

Intracardiac electrophysiologic study and RFA were performed using electrophysiologic complexes Elkart II (Electropulse, Tomsk, Russia) and BARD (LabSystem™ PRO EP Recording System, Bard Electrophysiology Division, United States). All children underwent intervention against the background of balanced total intravenous anesthesia, which was provided by constant infusion of 1% propofol at a dose of 7-10 mg/kg/h and 0.005% fentanyl 5-7 mcg/kg/h. The right femoral vein was punctured according to the Seldinger method; in case of left-sided AP location, sometimes additional femoral artery puncture was required, then diagnostic and ablation electrodes were performed. Conducting and electrode placement were performed under fluoroscopic control. Radiofrequency applications were applied with temperature and power values of 60 °C and 40 W, respectively. The absence of inducibility of tachycardia, ante- and retrograde conduction over the AP for 30 minutes was considered the immediate effect of ablation.

**Statistical analysis**

Statistical processing of the obtained data was performed using STATISTICA 10 program. Qualitative data are presented as absolute and relative values of n (%). Quantitative data are presented as median and interquartile range (Me [Q 25; 75]). Differences between two dependent samples of quantitative trait

measurements, were calculated using the Wilcoxon T-test. The critical level of significance for testing statistical hypotheses in this study was taken as 0.05 (p - achieved level of significance).

## RESULTS

Table 1 presents the clinical and demographic characteristics of the examined children. At the initial admission, 2 children had decreased tolerance to physical activity, rapid fatigue, which was considered as manifestations of heart failure functional class II (NYHA). Failure to thrive was noted in 4 children. Among these patients, there were 3 children of preschool and primary school age (6 to 11 years) and 1 infant (2 years 3 months). Fifteen patients were asymptomatic, while seven patients reported episodes of palpitations. In symptomatic patients, tachycardia attacks lasted from several minutes to several hours and occurred with a frequency ranging from once a month to once a year.

In ECG analysis, QRS complex dilation due to pre-excitation occurred in 14 patients (63.6%). According to Echo data, 5 patients (22.7%) had dilatation and increased LV volume, 9 patients (41%) had decreased LV contractile function. All patients had intraventricular dyssynchrony and decreased LV GLS according to Speckle-tracking Echo. Two patients were admitted to our department for repeat RFA, after this procedure (as well as catheter cryo-destruction) had been performed unsuccessfully in other clinics.

### Clinical example

The patient was first admitted to our department at the age of 9 months, with signs of heart failure (increased sweating at rest and at exercise, decreased appetite) and significant changes in Echo parameters: dilatation and spherification of LV (end-diastolic volume 35 ml (274% of normal), end-diastolic index 93.01 ml/m<sup>2</sup>) and atria, decreased LVEF (B mode) up to 34%. Taking into account the low physical development indicators at the time of hospitalization (body weight 7.9 kg), making it difficult to perform RFA, it was decided to continue drug therapy (captopril, carvedilol, spironolactone) with further dynamic monitoring of the patient. At the age of 2 years, when the patient reached a weight of 16 kg, she underwent successful AP RFA. In the early postoperative period, we observed only partial improvement in Echo parameters (reduction of intraventricular dyssynchrony from 132 ms to 118 ms, increase in LVEF (B mode) from 51% to 56% and LV

GLS from -16% to -19%), but dilatation and spherification of the LV cavity and atrial enlargement persisted. The patient was continued to be followed up dynamically. 2 years after RFA (Figure 2), we observed complete normalization of Echo parameters: end-diastolic volume 45 ml (106% of normal, z score 0.4), end-diastolic index 49.85 ml/m<sup>2</sup>, atria not enlarged, PV (B mode) 65%, LV GLS -26%, no intra-ventricular dyssynchrony (82 ms).

In 17 patients (77,3%) only the right-sided localization of AP was diagnosed during EPS, in two patients right-sided and left-sided AP functioned simultaneously (9,1%) and in 3 more cases (13,6%) AP had only left-sided localization. The electrophysiologic and Echo characteristics of the patients are presented in Table 2.

All patients underwent successful AP RFA. The indicators of the effectiveness of the surgical treatment were the absence of tachycardia recurrence during control stimulation and the absence of signs of ventricular pre-excitation on ECG. No complications related to the RFA procedure were noted in the early postoperative period. After RFA, there was a consistent normalization of QRS complex width (p=0.0002). To assess LV reverse remodeling, all patients underwent Echo on the 3rd day after RFA (Table 3). In patients with initially decreased LVEF there was its increase, in patients with initial dilatation and increased LV volume there was a normalization of these parameters, but this dynamics was not statistically significant.

Table 3.

Dynamics of electrocardiographic and echocardiographic data before and after the ablation procedure

| Indicator                              | Befor FRA           | After FRA         | p      |
|----------------------------------------|---------------------|-------------------|--------|
| QRS, ms (Me [Q1; Q3])                  | 100 [100;120]       | 70 [60;100]       | <0,001 |
| LVEDV, ml (Me [Q1; Q3])                | 115,5 [103; 124]    | 112 [101; 131]    | 0,073  |
| LVEDVI, ml/m <sup>2</sup> (Me [Q1;Q3]) | 57,2 [52; 61,39]    | 55,3 [51,1; 60,7] | 0,064  |
| LVEF, % (Me [Q1; Q3])                  | 62 [52; 64]         | 60 [51; 64]       | 0,426  |
| LV GLS, % (Me [Q1; Q3])                | -17,25 [-16,4; -19] | -21,5 [-19; -24]  | <0,001 |

Note: RFA - radiofrequency ablation

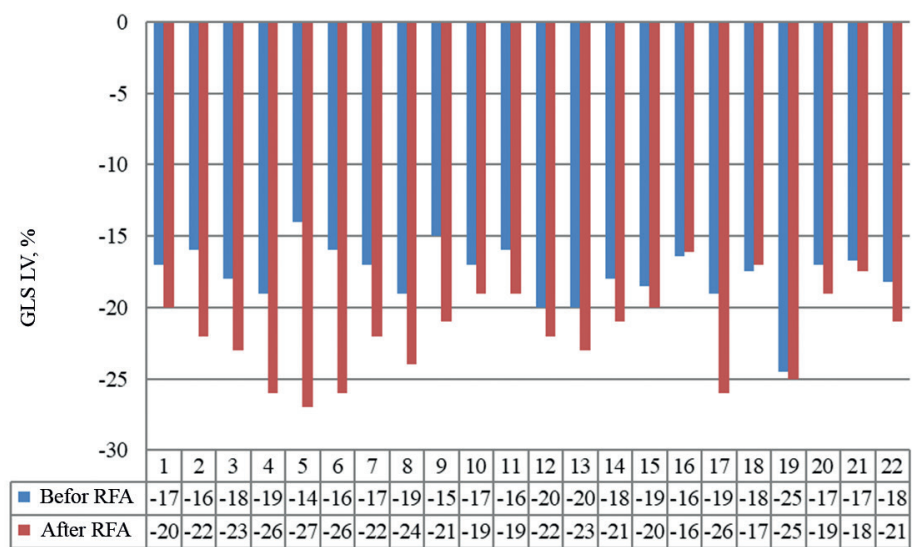


Fig. 3. Dynamics of values of global longitudinal deformation of the left ventricle according to Speckle-tracking echocardiography in patients before and after ablation procedure.

cant in the early postoperative period. As a result of control examination we observed complete normalization of longitudinal deformation according to Speckle-tracking Echo in 13 patients (59%), improvement of this index in 7 patients (31.8%) (Fig. 3). The mean longitudinal strain before RFA was  $-17.25$  [ $-16.4$ ;  $-19$ ] and after RFA was  $-21.5$  [ $-19$ ;  $-24$ ] ( $p=0.0001$ ).

## DISCUSSION OF FINDINGS

Thus, our study demonstrates that predominantly in patients with right-sided localization of AP there may be formation of segmental dyssynchrony with development of LV dilatation and dysfunction. The presence of left-sided localizations of AP accompanied by PIC in our patients is also consistent with the literature data [2].

The literature describes the use of drug resynchronization therapy (amiodarone, flecainamide, propafenone) in WPW syndrome as an alternative method of introducing young children until the patient reaches optimal physical developmental milestones for RFA. However, drug therapy, cannot eliminate AP and in the future such patients need to undergo AP ablation [17-21]. In 2014, a case of successful RFA was described in a four-month-old patient with WPW syndrome who had no paroxysms of supraventricular tachycardia, but after birth there was a rapid progression of left ventricular dysfunction and the development of heart failure, and therapy with amiodarone had no positive effect [22].

The causal relationship between AP function and the development of PIC is a relatively new topic that continues to evolve at present. Thus, by 2013, only 48 descriptions of such clinical cases had been accumulated [3]. Some authors of publications emphasize that there are no precise data on the prevalence of PIC in WPW syndrome, because a part of patients underwent successful RFA, often even before the development of dyssynchrony, while another part of patients is observed with the diagnosis of dilated cardiomyopathy [2-4, 23]. Thus, according to F.J.Zimmerman et al. 17% of patients on the waiting list for heart transplantation with a diagnosis of dilated cardiomyopathy are diagnosed with arrhythmogenic cardiomyopathy during detailed examination [24].

In most cases, PIC develops in asymptomatic patients, that is, in the absence of paroxysms of supraventricular tachycardia. These data are in agreement with the results of our study, where 68% of patients had no paroxysms of tachycardia in the history and according to HM. Sometimes rapid progression of ventricular dysfunction develops in young patients immediately after birth [3, 7].

In the 2022 publication, 122 clinical cases of patients with pre-exertion and signs of PIC were analyzed. The authors noted that the development of pre-exertion-associated cardiomyopathy was more frequently observed in children, especially infants and young children [1].

It is important to realize that this problem resolves in the majority of cases after AP RFA and indicates a direct role of eccentric myocardial activation in the development of PIC by dilatation phenotype. The recovery of cardiac function after AP RFA occurs in different time periods: from several days, to several years [1, 3, 25]. According to the literature, there are cases when it took more than 3 years to restore LV function. Factors that correlate with the time and degree of LV function recovery after RFA include the degree of baseline LV dysfunction as well as patient age (older than 6 years). Accordingly, in children older than 6 years of age with severe heart failure, sometimes there is only partial recovery of LV function after RFA [1, 7].

Nowadays, there is no unanimity in the medical community regarding the choice of treatment between drug therapy and catheter ablations, especially in the age group of children under 5 years of age [26-31]. To date, asymptomatic WPW syndrome has not been considered as an indication for RFA in domestic pediatric cardiology practice. However, reports demonstrating improvement in ventricular function after RFA in patients with asymptomatic WPW and dyssynchrony have contributed to the revision of the indications for RFA and the transformation of Class IIB to IIA [32], including in children with body weight less than 15 kg.

As a result of control examination in the early postoperative period, we observed significant improvement of global longitudinal LV deformation according to Speckle-tracking Echo, but incomplete normalization of LV volume and ejection fraction. However, our study has a limitation due to the lack of prospective follow-up results.

## CONCLUSION

Reversible remodeling and recovery of LV function after AP RFA suggests a causal relationship between AP function and the development of PIC. All patients with symptomatic and asymptomatic WPW syndrome require detailed evaluation using Speckle-tracking Echo to rule out «subclinical» myocardial contractility abnormalities that cannot be detected by standard Echo protocol. According to the literature and our experience, patients with signs of PIC associated with preexcitation are indicated to undergo AP RFA regardless of age and the presence of symptoms in the form of paroxysms of tachycardia.

## REFERENCES

1. Miyazaki A, Uemura H. Perspective of preexcitation induced cardiomyopathy; early septal contraction, and subsequent rebound stretch. *J Cardiol.* 2022;79(1): 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.08.017>.
2. Dai C., Guo B., Li WenXiu, et al. The effect of ventricular pre-excitation on ventricular wall motion and left ventricular systolic function. *Europace.* 2018;20(7): 1175-1181. <https://doi.org/10.1093/europace/eux242>.
3. Dai CC, Guo BJ, Li WX, et al. Dyssynchronous ventricular contraction in Wolff-Parkinson-White syndrome: a risk factor for the development of dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr.* 2013;172(11): 1491-1500. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2070-z>.
4. Savelev AA, Kamenev AV, Berman MV, et al. Examination and treatment of a female patient with symptomatic manifesting WPW phenomenon: case report. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(4): e1-e8. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-2022-4-11>.
5. Tomaske M, Janousek J, Rázek V, et al. Adverse effects of Wolff-Parkinson-White syndrome with right septal or

- posteroseptal accessory pathways on cardiac function. *Europace*. 2008;10(2): 181-189. <https://doi.org/10.1093/europace/eun005>.
6. Chiu SN, Lu CW, Chang CW, et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in infants and toddlers. *Circ J*. 2009;73(9): 1717-1721. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0123>.
  7. Fukunaga H, Akimoto K, Furukawa T, et al. Improvement in non-tachycardia-induced cardiac failure after radiofrequency catheter ablation in a child with a right-sided accessory pathway. *Heart Vessels*. 2013;28(6): 802-807. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0322-5>.
  8. Etheridge SP, Gakenheimer-Smith L, Asaki SY, et al. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome: An Ounce of Prevention Is Worth the Risk of Cure. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6): 543-551. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01879-6>.
  9. Makarov LM, Komolyatov VN, Kiseleva II, et al. Standard ECG parameters in children. Guidelines. PH "Medpraktika-M" - Moscow, 2018.
  10. Makarov LM. Holter monitoring. 2 nd edition. PH "Medpraktika-M" - Moscow. ISBN: 5-901654-55-2.
  11. Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12): 1413-1430. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.09.001>.
  12. Martsinkevich GI, Sokolov AA. The Child Heart program application for automation of a workplace of the doctor of an echocardiography: the certificate on the state registration of the computer program No. 20096105560, is registered in the Register of the computer programs on January 23, 2009. Moscow 2009; 14.
  13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [published correction appears in *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;17(4):412] [published correction appears in *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17 (9):969]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3): 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
  14. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1): 71-83. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.1.71>.
  15. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14): 1401-1413. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.038>.
  16. Trivedi SJ, Altman M, Stanton T, et al. Echocardiographic Strain in Clinical Practice. *Heart Lung Circ*. 2019;28(9): 1320-1330. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.03.012>.
  17. Kim SH, Jeong SI, Huh J, et al. Amiodarone and catheter ablation as cardiac resynchronization therapy for children with dilated cardiomyopathy and wolff-Parkinson-white syndrome. *Korean Circ J*. 2013;43(1): 57-61. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.1.57>.
  18. Sumitomo NF, Fukushima N, Miura M. Flecainide improves cardiac synchronization in an early infant with Wolff-Parkinson-White syndrome with left ventricular dyssynchrony. *J Cardiol Cases*. 2020;22(1):1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.03.004>.
  19. Suzuki S, Hokosaki T, Iwamoto M. Pharmacologic therapy with flecainide for asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome in an infant with severe left ventricular dyssynchrony. *Cardiol Young*. 2018;28(7): 970-973. <https://doi.org/10.1017/S1047951118000252>.
  20. Sekine M, Masutani S, Imamura T, et al. Improvement in Dyssynchrony with Pharmacological Ablation of Right-Sided Accessory Pathway-Induced Cardiomyopathy in Infants. *Int Heart J*. 2019;60(5): 1201-1205. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-723>.
  21. Paech C, Flösdorff P, Gebauer RA. Pharmacologic cardiac resynchronization of a 1-year-old boy with severe left ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7): 1213-1215. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0310-z>.
  22. Kwon EN, Carter KA, Kanter RJ. Radiofrequency catheter ablation for dyssynchrony-induced dilated cardiomyopathy in an infant. *Congenit Heart Dis*. 2014;9(6): E179-E184. <https://doi.org/10.1111/chd.12124>.
  23. Plotnikova IV, Svintsova LI, Dzhaiforova OYu, et al. Primary cardiomyopathies in childhood: clinical and diagnostic features (literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3): 65-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-65-74>.
  24. Zimmerman FJ, Pahl E, Rocchini AP, et al. High incidence of incessant supraventricular tachycardia in pediatric patients referred for cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19: 663.
  25. Iwasaku T, Hirooka K, Taniguchi T, et al. Successful catheter ablation to accessory atrioventricular pathway as cardiac resynchronization therapy in a patient with dilated cardiomyopathy. *Europace*. 2009;11(1): 121-123. <https://doi.org/10.1093/europace/eun318>.
  26. Kantoch MJ, Gulamhusein SS, Sanatani S. Short- and long-term outcomes in children undergoing radiofrequency catheter ablation before their second birthday. *Can J Cardiol*. 2011;27(4): 523.e3-523.e523009. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.043>.
  27. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15(9): 1337-1382. <https://doi.org/10.1093/europace/eut082>.
  28. Backhoff D, Klehs S, Müller MJ, et al. Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular Pathways in Infants and Toddlers  $\leq 15$  kg. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(5): 892-898. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1365-z>.
  29. Koca S, Akdeniz C, Tuzcu V. Catheter ablation for supraventricular tachycardia in children  $\leq 20$  kg using an electroanatomical system. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(1): 99-104. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0499-8>.
  30. Paul T, Krause U, Sanatani S, et al. Advancing the science of management of arrhythmic disease in children and adult congenital heart disease patients within the last

- 25 years. *Europace*. 2023;25(8): euad155. <https://doi.org/10.1093/europace/euad155>.
31. Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, Plotnikova IV, et al. Assessment of the potential damaging effect of radiofrequency exposure in children in prospective follow-up (case report series). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3): 116-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-116-124>.
32. Philip Saul J, Kanter RJ, writing committee, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*. 2016;13(6): e251-e289. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.009>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1300>

THE EFFECTIVENESS OF CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION:  
RESULTS OF TWO-YEAR FOLLOW-UP

E.M.Rimskaya, M.M.Belyaeva, N.A.Mironova, S.V.Dobrovolskaya, G.S.Tarasovskiy,  
H.F.Salami, V.G.Kiktev, S.P.Golitsyn

*FSBI “Chazov NMRC of Cardiology” of the MH RF, Russia, Moscow, 15a Academician Chazov str.*

**Aim.** To evaluate the survival and dynamics of clinical and instrumental data in patients with chronic heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF) and cardiac contractility modulation (CCM).

**Methods.** There were included 54 patients (40 men, median age 59.7 [56.6; 63.9] years) with signs of CHF II (n=27, 50%) functional class and III (n=27, 50%) NYHA functional class, significantly decreased left ventricular ejection fraction (LVEF=30 [24,7; 35,5]%), LV dilatation and paroxysmal (n=27, 50%) or permanent (n=27, 50%) AF. In all patients, devices for CCM were implanted. The dynamics of clinical and instrumental parameters were assessed in 2, 6, 12 and 24 months after implantation. The actual survival patients with CCM was compared with the predicted survival calculated using the Seattle model of heart failure and MAGGIC risk score.

**Results.** In 14 (28%) of patients CCM resulted in significantly increased clinical, echocardiographic parameters (increase in LVEF by 15 [11; 20]%, decrease in end-systolic volume by 68,5[37.5;104.5] ml and end-diastolic volume by 44 [30,100] мл), increase in walking distance during 6-minute walking test and decrease of NT-proBNP. The only factor significant for maximal response was non-ischemic etiology of CHF ( $\chi^2=4.54$ ,  $p=0.034$ ). During 2 years 21 (42%) patients died. The all-cause mortality in patients with CCM to the first year of observation was 16%, two-year all-cause mortality - 40%. These figures turned out to be significantly higher than predicted according to the Seattle model ( $\chi^2=10.93$ ,  $p=0.001$ ). The predicted and actual risk of death at 12-month follow-up turned out to be comparable when assessing survival parameters according to the MAGGIC scale. ( $\chi^2=2.24$ ,  $p=0.134$ ).

**Conclusion.** CCM therapy in some patients with CHF of non-ischemic etiology can lead to an improvement of all clinical and instrumental characteristics. At the same time, there is no effect of CCM on the prognosis of patients with CHF. This fact may suggest the need of additional studies with increased number of cases.

**Key words:** cardiac contractility modulation; chronic heart failure; left ventricle ejection fraction; atrial fibrillation; survival

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.11.2023 **Revision received:** 10.03.2024 **Accepted:** 14.03.2024

**Corresponding author:** Rimskaya Elena, E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

E.M.Rimskaya - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, M.M.Belyaeva - ORCID ID 0009-0002-7990-4581, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, S.V.Dobrovolskaya - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, G.S.Tarasovskiy - ORCID ID 0000-0002-2143-8912, H.F.Salami - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, V.G.Kiktev - ORCID ID 0000-0002-2628-3796, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**For citation:** Rimskaya EM, Belyaeva MM, Mironova NA, Dobrovolskaya SV, Tarasovskiy GS, Salami HF, Kiktev VG, Golitsyn SP. The effectiveness of cardiac contractility modulation: results of two-year follow-up. *Journal of Arrhythmology*. 2024; 31(2): 13-23. <https://doi.org/10.35336/VA-1300>.

Despite the advancements in both pharmacological and non-pharmacological therapies for chronic heart failure (CHF), a subset of patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) continue to experience persistent symptoms [1]. According to published sources, the 1-year mortality rate among patients with CHF is 7.2% and the 1-year hospitalization rate is 31.9% [2]. Even with the full spectrum of therapeutic options, there remains a subset of patients whose clinical condition does not align with the current standards for the treatment of heart failure using implantable devices. A large cohort of patients with an electrocardiogram (ECG) QRS complex duration of less than 130 ms remains outside the indication for well-established cardiac resynchronization therapy (CRT) [3]. In ad-

dition, one third of patients with CRT performed for topical indications still have symptoms of CHF and no increase in LVEF [4]. The search for other ways of treatment of these categories of patients was the basis for the development of a new approach to invasive treatment of CHF.

In 2000, clinical trials with implantable cardiac contractility modulation (CCM) devices were first initiated. The new technique is based on experimental studies demonstrating the enhancement of cardiomyocyte contractile properties when subjected to a high-amplitude biphasic electrical pulse of high voltage applied during the absolute refractory period. When applied 30 ms after the onset of the QRS complex on the ECG, the electrical impulse does not cause electrical activation of the ventricular myocardi-

um. However, it has been shown to increase the amplitude of the subsequent myocardial contraction and shorten the action potential. All these effects completely disappeared after stimulation was stopped [5, 6]. Several clinical, including randomized clinical trials (RCTs) have revealed a positive effect of CCM on functional class (FC) of CHF, exercise tolerance of patients, as well as on peak oxygen consumption and quality of life in patients with LVEF of 25-45% and absence of dilated QRS complexes [7-9]. However, the data on the effect of CCM on survival rates of patients with CHF based on the results of these studies are contradictory.

Of the RCTs conducted, only the FIX-HF-5C trial showed a significant reduction in the combined endpoint (cardiovascular mortality or hospitalization due to CHF), and this endpoint was exploratory, and the number of events was small [9]. According to meta-analyses that included all RCTs, there was no significant effect of CCM on all-cause mortality [10-11]. In addition, there is very limited information on the potential use of CCM in patients with atrial fibrillation (AF), a frequent complication of CHF.

The aim of the study was to investigate the survival rates and the dynamics of clinical and instrumental manifestations of chronic heart failure complicated by atrial fibrillation in the context of cardiac contractility modulation.

## METHODS

The prospective single-center study was conducted within the framework of the clinical trial «Modulation of Cardiac Contractility in Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation,» approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, index CA 2018-9-18. The clinical approbation was approved by the independent ethical committee of the Ministry of Health of the Russian Federation on May 15, 2018, protocol No.4.

The criteria for inclusion of patients in the study were: 1) presence of CHF of II-III class according to NYHA, with QRS complex duration  $\leq 130$  ms (except for patients who did not respond to CRT) with LVEF value according to echocardiography (Echo) of 20-40%; 2) age of patients 18 years and older; 3) presence of any form of AF; 4) optimal in accordance with current recommendations drug therapy of CHF for at least 3 months before inclusion in the study; 5) absence of clinical signs of decompensation of CHF within 1 month; 6) signed informed consent of the patient.

Patients were excluded from the study if they were on the waiting list for heart transplantation, had terminal stage coronary heart disease (CHD), or had experienced a recent (within 3 months before inclusion in the study) myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, heart valve surgery, or acute inflammatory diseases.

For the period 2018-2019, 54 patients, 40 males and 14 females, with a median age of 59.7

[56.6; 63.9] years were selected according to the inclusion criteria. The duration of history of CHF was 48 [16; 81] months. Among the patients with CHF included in the study, 27 (50%) had NYHA FC II and 27 (50%) had NYHA FC III. Ischemic etiology of CHF was diagnosed in 15 (28%) patients, non-ischemic - in 39 (72%). In patients with ischemic heart disease, myocardial revascularization at the time of CCM device implantation was completely completed in all cases. All patients included in the study had documented AF on ECG. The paroxysmal form of AF was noted in

**Table 1.**

### *Baseline characteristics of the patients included in the study*

| Indicator                              | Value             |
|----------------------------------------|-------------------|
| Age, years                             | 59,7 [56,6; 63,9] |
| Men, n (%)                             | 40 (74,1)         |
| Duration of history of CHF, months     | 48 [16; 81]       |
| Non-ischemic etiology of CHF, n (%)    | 39 (72)           |
| Ischemic etiology of CHF, n (%)        | 15 (28)           |
| Paroxysmal AF, n (%)                   | 27 (50)           |
| Persistent AF, n (%)                   | 27 (50)           |
| Patients with CRT-D, n (%)*            | 6 (11,1)          |
| ICD implantation, n (%)**              | 17 (31,5)         |
| CHF II, n (%)                          | 27 (50)           |
| CHF III, n (%)                         | 27 (50)           |
| NT-pro-BNP level, pg/mL                | 2493 [1210; 4489] |
| 6-MWT, m                               | 315 [280; 380]    |
| LVEF, %                                | 30 [24,7; 35,5]   |
| LV EDV, ml                             | 220 [193; 263]    |
| LV ESV, ml                             | 155 [121; 200]    |
| LV EDD, cm                             | 6,8 [6,4; 7,5]    |
| LV ESD, cm                             | 5,8 [5,1; 6,5]    |
| ACEIs/ARBs/sacubitril/valsartan, n (%) | 54 (100)          |
| Beta-blockers, n (%)                   | 54 (100)          |
| Diuretics, n (%)                       | 54 (100)          |
| Allopurinol, n (%)                     | 8 (14,8)          |
| MRA, n (%)                             | 54 (100)          |
| Amiodarone, n (%)                      | 16 (29,6)         |
| Digoxin, n (%)                         | 8 (14,8)          |
| Warfarin/apixaban/rivaroxaban, n (%)   | 54 (100)          |
| Aspirin and/or clopidogrel, n (%)      | 6 (11,1)          |

Note hereafter: CHF, chronic heart failure; AF, atrial fibrillation; CRT-D, cardiac resynchronization therapy with defibrillation function; CCM, cardiac contractility modulation; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; FC, functional class; NT-pro-BNP, concentration of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide; 6-MWT, 6-minute walk test; EF, ejection fraction; LV, left ventricle; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; EDD, end-diastolic dimension; ESD, end-systolic dimension; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; MRA, mineralocorticoid receptor antagonists; \*, at the time of CCM device implantation; \*\*, before or after CCM implantation.

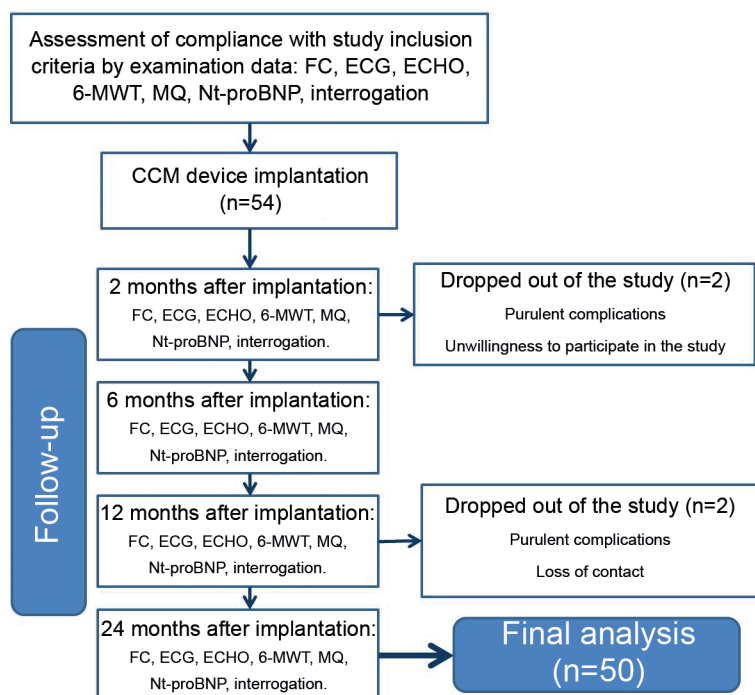
27 (50%) patients. In all cases, persistent sinus rhythm was achieved in these patients with antiarrhythmic therapy or successful radiofrequency ablation/cryoblation of the pulmonary vein orifices. In 27 patients (50%), the AF was permanent, with normosystole achieved at the time of device implantation. The average heart rate (HR) per day, according to Holter monitoring at the time of device implantation, was  $75.8 \pm 9.8$  beats per minute. Initially, all patients were characterized by a significant decrease in global myocardial contractility (LVEF was 30 [24.7; 35.5]%) and LV cavity dilation (LV end-diastolic volume (EDV) was 220 [193;263] ml,

LV end-systolic volume (ESV) was 155 [121;200] ml).

NT-proBNP levels were 2493 [1210; 4489] pg/mL. Patients walked 315 [280; 380] m as measured by the six-minute walk test. Considering the indication of primary prevention of sudden cardiac death (SCD), 6 (11.1%) patients had a cardioverter-defibrillator (ICD) implanted at the time of inclusion in the study, another 11 (20.4%) patients had an ICD implanted during follow-up. In addition, the study included 6 patients with symptoms of CHF FC 3 persisting despite existing drug therapy and CRT at the time of implantation of the CCM device.

All patients signed informed consent to participate in the study. The main characteristics of the patients at the time of inclusion in the study are presented in Table 1. At the time of CCM implantation, all patients received optimal drug therapy including angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers or sacubitril/valsartan, mineralocorticoid receptor antagonists, beta-blockers, loop diuretics and anticoagulant drugs (warfarin or apixaban or dabigatran). 16 (29,6%) patients received antiarrhythmic therapy with amiodarone in connection with paroxysmal form of AF or ventricular heart rhythm disturbances, 8 (14,8%) patients received digoxin therapy along with beta-blockers in connection with tachysystole on the background of permanent form of AF. 8 (14,8%) patients received allopurinol therapy due to hyperuricemia, 6 (11,1%) patients continued to receive therapy with antithrombotic drugs (aspirin and/or clopidogrel).

After preliminary examination, all included patients underwent implantation of the Optimizer Smart 2-electrode system with electrode positioning in the interventricular septum on the right ventricular side for the purpose of inpatient CCM. Initial programming of the CCM device, as well as taking telemetric information about the parameters of the implanted device and the character of the heart rhythm (so-called interrogation) was performed in all patients during surgical intervention. In all cases, surgical interventions were performed without complications. After surgery, control Echo studies showed no hemodynamically significant abnormalities of tricuspid valve function by the device electrodes. Further programming of CCM devices was performed on the 1st day after implantation, further - after 2, 6, 12 and 24 months during the follow-up period. The programming followed the necessary guidelines: achieving the maximum percentage of therapeutic stimulation



**Fig. 1. Study Design.** Notes: MQ, Minnesota Quality of Life Questionnaire; CCM, cardiac contractility modulation; FC, functional class of heart failure; ECG, electrocardiogram; ECHO, echocardiography; 6-MWT, six-minute walk test.

**Baseline characteristics of patients with maximal improvement on CCM (subgroup 1) and those who did not respond to MSS (subgroup 2)**

|                         | Subgroup 1<br>(n=14) | Subgroup 2<br>(n=36) | p     |
|-------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Men, n (%)              | 11 (78.6)            | 26 (72.2)            | 0.82  |
| Age                     | 57 [46;63]           | 64.5 [57;66.8]       | 0.067 |
| CHF FC (NYHA)           | 2[2;3]               | 3[2;3]               | 0.38  |
| Non-ischemic CHF, n (%) | 13 (93)              | 5(24)                | 0.026 |
| Paroxysmal AF, n (%)    | 5(35.7)              | 9(25)                | 0.31  |
| LVEF, %                 | 30 [26.6; 33]        | 29.5 [24.5; 37]      | 0.61  |
| LV EDD, cm              | 6.8 [6.5; 7.0]       | 6.9 [6.3; 7.8]       | 0.36  |
| LV ESD, cm              | 5.7 [5.4; 6.0]       | 6.2 [5.0; 6.8]       | 0.23  |
| LV EDV, ml              | 220 [198; 251]       | 220 [180; 285]       | 0.72  |
| LV ESV, ml              | 159.5 [121; 185]     | 155 [127; 208]       | 0.60  |
| 6-MWT, m                | 350 [310; 390]       | 300 [266; 375]       | 0.13  |
| NT-pro-BNP, pkg/mL      | 1540 [945; 4427]     | 2285 [1242;4877]     | 0.36  |

**Table 2.**

time (more than 70%) and setting the maximum tolerable amplitude of ventricular myocardial stimulation. The recommended amplitude and duration of ventricular stimulation pulses during CCM are 5-7.5 V and 5.14 ms, respectively.

According to the clinical validation protocol, the follow-up period was 24 months, with 4 visits: I, 2 months after CCM implantation; II, 6 months; III, 12 months; and IV, 24 months after CCM implantation. All included patients at the selection stage and at all visits underwent 12-channel ECG, transthoracic Echo, Holter ECG monitoring, determination of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NTproBNP) concentration in blood, six-minute walk test, and quality of life assessment according to the Minnesota Questionnaire. Data analysis also included an assessment of the incidence of repeat hospitalizations due to decompensation of CHF, arrhythmic events in the form of sustained episodes of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation and SCD and all-cause mortality during the two years after hospital discharge. The study design is presented in Figure 1. During the follow-up period, 4 patients dropped out of the study - two due to infectious complications, in the form of suppuration of the CCM bed, which required removal of the device 1 month and 12 months after implantation, one patient refused further participation in the study, contact with another patient was lost, it was not possible to trace his fate.

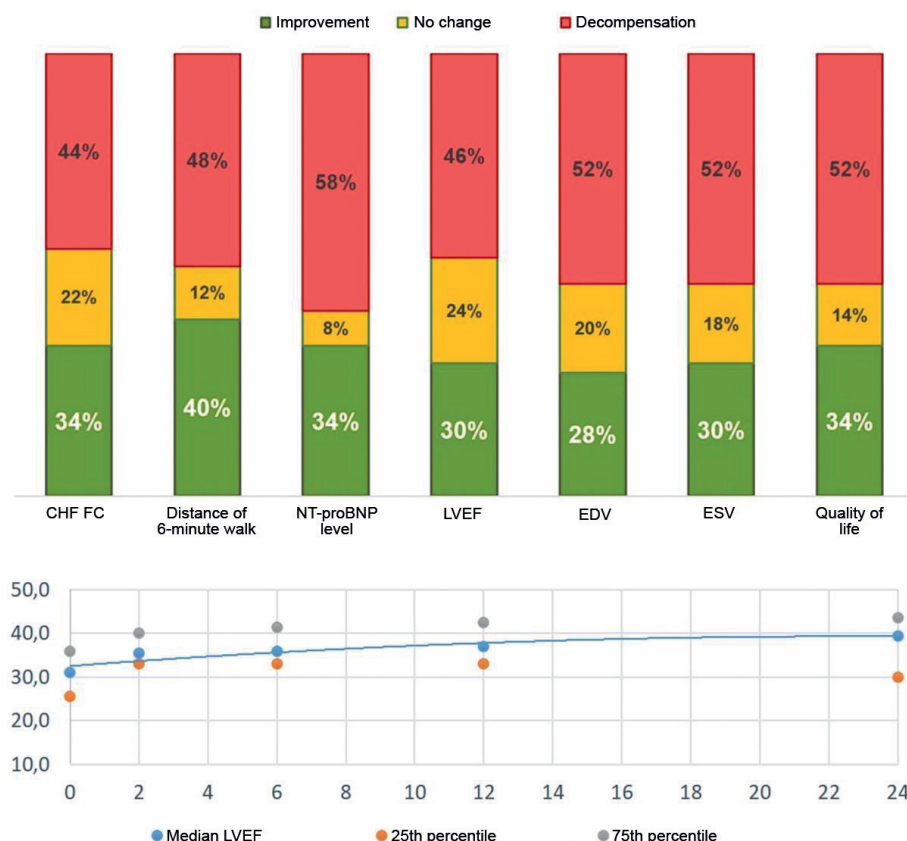
#### Statistical analysis

Statistical processing of the obtained results included methods of descriptive statistics: calculation of mean values, standard deviations, as well as median, 25th and 75th percentiles depending on the normality of distribution. Normality of distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov criterion (when the number of subjects  $n > 50$ ) or the Shapiro-Wilk criterion (when  $n < 50$ ). The groups were compared using Mann-Whitney U-criterion, Student's t-criterion. Nominal variables were analyzed using Pearson's  $\chi^2$  (chi-square) criterion, Fisher's exact criterion, and the conjugacy coefficient  $\phi$  and Cramer's V coefficient were used to assess the measure of association between nominal variables. Relative risk was used to assess the significance of the binary values. Predicted survival parameters were calculated using the Seattle Heart Failure Model (SHFM) [12] and the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) risk scale [13]. Baseline clinical and instrumental characteristics

of each patient before device implantation were used to construct a predicted survival curve. From these, the individual risk of death was calculated, then the median predicted probability of survival at one and two years for the SHFM scale and at one year for the (MAGGIC) scale for the entire study group was calculated. To compare predicted survival with actual survival, Kaplan-Meier curves were constructed for the observed cohort. The statistical difference between the Kaplan-Meier curve and the predicted survival probabilities was tested using the log-rank test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Data entry, editing and statistical analysis were performed using Microsoft Excel 2010, statistical packages Statistics 8, SPSS 20.

## RESULTS

When analyzing the dynamics of each of the studied indicators, the patients were divided into subgroups with «improvement», «worsening» and «no dynamics». The «worsening» subgroup also included patients who could not be evaluated due to the lethal outcome. A comparison of baseline characteristics of patients with maximal improvement on CCM and those who did not respond to CCM is presented in Table 2. The percentage of patients in each subgroup is shown in Figure 2a. Among the studied indicators, it was found that the most frequent - in 20 (40%) patients - positive dynamics of the six-minute walk test indicator was noted. An increase in six-minute walk distance by an average of 140 [80;175] meters was registered already 2 months after implantation of the CCM system. At follow-up visits,



**Fig. 2. Dynamics of the studied parameters in all patients (a) and LVEF in patients with positive results (b) on the background of CCM for 24 months of follow-up.**

no additional significant increase in distance was found; however, at the end of the study, the median and 25-75 quartiles of six-minute walk test values were 450 [380; 550] meters, with 9 (31%) of the remaining patients having test results approaching the upper limit of the group values and reaching the normal value of 550 meters. Absence of six-minute walk test dynamics was observed in 6 (12%) patients, 24 (48%) patients had worsening of this index or lethal outcome.

Improvement of six-minute walk test index in 17 (34%) cases was accompanied by improvement of CFH FC, with 10 (20%) patients showing a decrease in 2 FC, and 7 (14%) patients - in 1 FC. In 11 patients, the CHF FC remained without dynamics. Deterioration / fatalities were recorded in a further 22 (44%) cases. In parallel with the decrease in the CHF FC, the same 17 (34%) patients showed a decrease in the laboratory marker of CHF - NT-proBNP level by an average of 1431[660; 3629] pg/mL. Improvement of clinical and laboratory parameters in this subgroup of patients was accompa-

nied by positive subjective feelings. The same 17 (34%) patients reported improvement in the form of a mean 35 [17.5;44.5] point decrease in Minnesota Quality of Life Questionnaire scores.

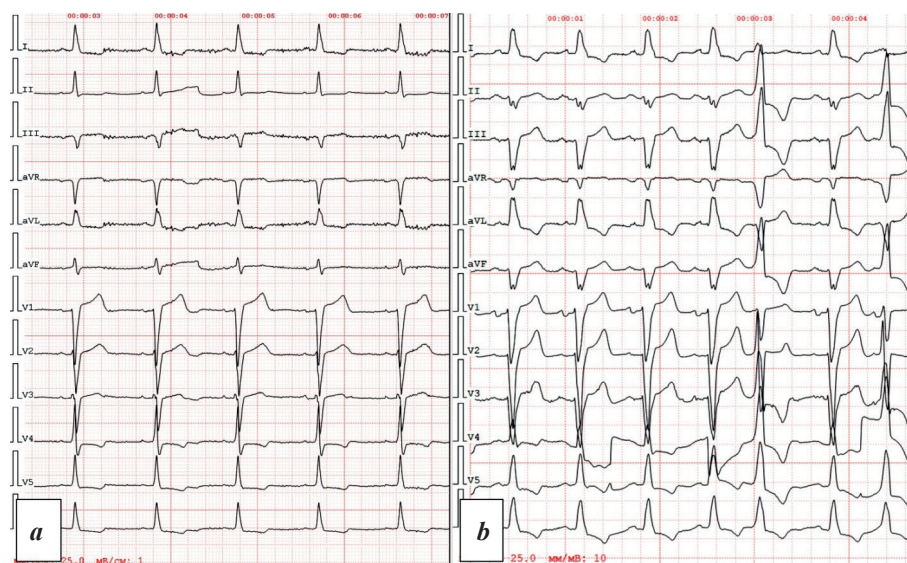
According to the data of repeated Echo studies in 15 (30%) patients a significant increase in LVEF was registered in average by 15 [11, 20]%. Considering the possible error in the measurement of this index, an increase in LVEF by 5% or more was taken as positive dynamics. It should be noted that the increase in LVEF developed gradually with reaching a plateau by the second year of follow-up (Fig. 2b). The increase in LVEF in the same 15 (30%) patients was accompanied by a significant decrease in LV ESV by an average of 68.5[37.5;104.5] mL and by a decrease in LV EDV in 14 (28%) by an average of 44 [30;100] mL.

Thus, among the examined patients a subgroup of 14 (28%) patients with significant positive dynamics on the background of CCM was manifested. These patients showed significant improvement in all investigated clinical and instrumental parameters corresponding to reverse cardiac remodeling. When analyzing baseline data, it was found that among patients with maximal improvement on CCM background patients with CHF of non-ischemic etiology were more frequent ( $\chi^2=4.54$ ,  $p=0.034$ ) than among those who did not respond to therapy (Fig. 2). Additional statistical analysis demonstrated a medium strength of association between non-ischemic etiology of CHF and maximal improvement on the CCM background (Criterion  $\phi$  = Cramer's  $V$  Criterion = 0.31). It should be noted that patients with non-ischemic etiology of CHF predominated in the study (38 vs. 16 patients with ischemic etiology of CHF). These patients were distinguished by younger age (58 [54;64] vs. 71 [66;71.5] years,  $p=0.000001$ ) and initially greater degree of pathological remodeling of LV myocardium than patients with ischemic etiology of CHF, which was manifested by greater values of EDV (7.0 [6.5; 7.6] vs. 6.5 [6.2; 6.9],  $p=0.02$ ) and ESV (6.1 [5.4; 6.8] vs. 5.4 [5.0; 6.0],  $p=0.02$ ) and a tendency to smaller (LVEF 28.3 [23.5; 33.5] vs. 32.0 [29.5; 36]),  $p=0.057$ ), which was not an obstacle to achieving maximal improvement on the CCM background (Table. 3). Other

**Table 3.**

**Baseline characteristics of patients with CHF of different etiologies**

|                      | Patients with non-ischemic CHF, (n=38) | Patients with ischemic CHF, (n=38) | p        |
|----------------------|----------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Men, n (%)           | 29 (76.3)                              | 13 (81.3)                          | 0.92     |
| Age                  | 58 [54;64]                             | 71 [66;71.5]                       | 0.000001 |
| CHF FC (NYHA)        | 2 [2;3]                                | 3 [2;3]                            | 0.19     |
| Paroxysmal AF, n (%) | 14(36.8)                               | 7(43.8)                            | 0.31     |
| LVEF, %              | 28.3 [23.5; 33.5]                      | 32.0 [29.5; 36]                    | 0.057    |
| LV EDD, cm           | 7.0 [6.5; 7.6]                         | 6.5 [6.2; 6.9]                     | 0.02     |
| LV ESD, cm           | 6.1 [5.4; 6.8]                         | 5.4 [5.0; 6.0]                     | 0.02     |
| LV EDV, ml           | 220 [198; 280]                         | 192 [174; 228]                     | 0.18     |
| LV ESV, ml           | 165.5 [130; 208]                       | 142.5 [114.5; 174]                 | 0.17     |
| 6-MWT, m             | 310 [280; 380]                         | 311 [275; 385]                     | 0.75     |
| NT-pro-BNP, pkg/mL   | 1666 [1200; 4460]                      | 2264 [1349;5772]                   | 0.52     |



**Fig. 3. ECG of patient R. before CCM device implantation with a «narrow» (130 ms) QRS complex (a) and 24 months after implantation with a «wide» (154 ms) QRS complex, signs of left bundle branch block (b).**

distinctive features, except for non-ischemic etiology of CHF, allowing to characterize patients with maximal improvement on the background of CCM, could not be revealed during our study (see Table 2).

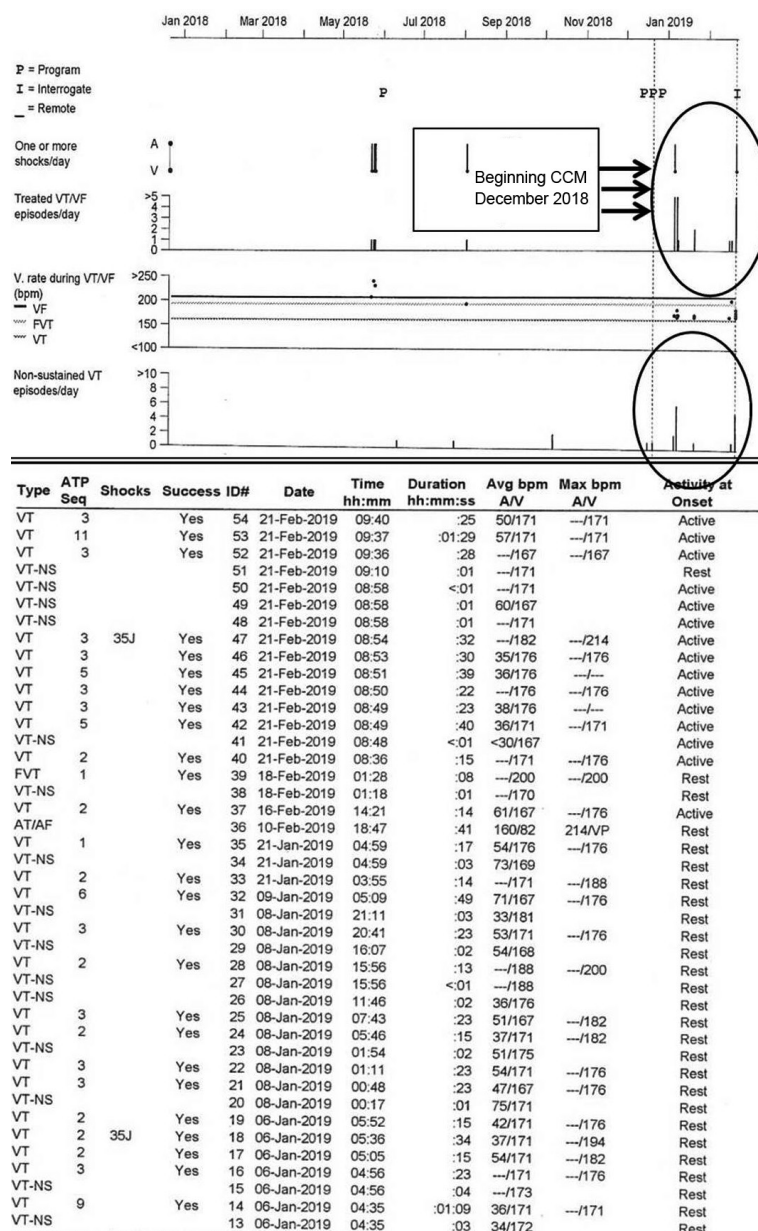
The development of decompensation episodes of existing heart failure, which required hospitalization and use of intravenous diuretics, was considered as one of the criteria of no effect or worsening on the background of CCM. During follow-up, 1 or more episodes of decompensation were reported in 32 (64%) patients. The mean time to development of a decompensation episode was  $11.4 \pm 7.0$  months after implantation. It should be noted that progression of CHF in 4 (8%) patients was associated with QRS complex dilation on ECG above 150 ms and formation of left bundle branch blockade (Fig. 3). This prompted the implantation of a de novo CRT device in two cases and in another two cases the replacement of the existing ICD with CRT-D, which led to the subsequent stabilization of the patients' clinical condition.

In addition, in 13 (26%) patients, episodes of aggravation of the course of ventricular cardiac rhythm disorders in the form of development of repeated sustained paroxysms of ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation or electrical storm or SCD among patients without ICD were recorded during the follow-up period on the background of CCM. Episodes of threatening ventricular tachyarrhythmias were recorded at 13[6;19] months after CCM implantation. It should be noted that the development of episodes of life-threatening arrhythmias in all cases was observed in patients who did not have positive results from CCM and was accompanied by decompensation of heart failure or preceded by death. An example of the development of aggravation of the course of ventricular arrhythmias is shown in Figure 4.

Twenty-one (42%) patients died during the follow-up period. The mean time to the occurrence of death was 16 [7;20] months. In most cases ( $n=10$ , 48%) death was due to progression of heart failure, four cases (19%) had development of SCD, three cases (14%) the cause of death was acute cerebral circulatory failure, and one case (5%) death was due to gastrointestinal bleeding. It was impossible to determine the cause of death in three cases (14%) (Fig. 5).

Analysis of baseline parameters in surviving (group 1) and deceased patients (group 2) revealed some differences. Thus, at the time of inclusion in the study, the patients of both groups did not differ in terms of CHF FC, LVEF, LV volumes, as well as the results of six-minute walk test. The group of deceased patients was characterized by significantly higher baseline NT-pro-BNP levels ( $4220.5 [1455;7177]$  vs.  $1641 [909.5; 3564]$  among survivors,  $p=0.014$ ), as well as

a higher percentage of patients with persistent AF (85.7 vs. 55.2% among survivors,  $\chi^2$  criterion=5.22,  $p=0.023$ ). The presence of a persistent form of AF was directly associated with the development of mortality ( $\phi$  = Cramer criterion = 0.32, average strength of association). In addition, in the deceased patients, there was a trend toward baseline greater LV EDD ( $7.2 [6.4; 7.9]$  vs.  $6.8 [6.3; 7.0]$ ,  $p=0.07$ ) and greater LV ESD ( $6.4 [5.1; 7.0]$  vs.  $5.7 [5.1; 6.1]$ ,  $p=0.05$ ) (Table 4). Additional analysis confirmed the association between the development of lethal outcome and the baseline absolute value of LVEF ( $r=0.4$ ,  $p<0.05$ ), LV ESV ( $r=0.31$ ,  $p<0.05$ ), LV EDD ( $r=0.41$ ,  $p<0.05$ ), LV ESD ( $r=0.47$ ,  $p<0.05$ ), and LVEF ( $r=-0.29$ ,  $p<0.05$ ). The obtained data indicate an initially



**Fig. 4. Example of developmental aggravation of the course of ventricular cardiac rhythm disturbances according to device interrogation in a patient with CCM and CHF of nonischemic etiology. CCM device implantation in December 2018, in January-February 2019 development of electrical storm on the background of decompensation of CHF, requiring emergency hospitalization, where the upper oval - episodes of VT, controlled by ICD, the lower oval - episodes of unstable VT.**

more severe condition of patients who subsequently developed lethal outcome. This was reflected in the greater dilatation of LV cavity, lower LVEF, which is probably due to the longer duration of the disease.

Along with the above-mentioned importance of the non-ischemic nature of CHF in achieving maximal response to CCM, the role of etiology in the development of mortality in patients was analyzed. The percentage of patients with ischemic etiology of CHF in the groups of surviving and deceased patients was comparable (21% vs. 24% criterion  $\chi^2=0.315$ ,  $p=0.58$ ). Additional analysis also showed no significant difference in the probability of fatal outcome in patients with different etiologies of CHF (relative risk=1.034 95%CI 0.38-2.8,  $p=0.95$ ). Thus, there was no association between the etiology of CHF and the probability of mortality. In addition, the etiology of CHF did not influence the development of decompensation episodes (criterion  $\chi^2=0.189$ ,  $p=0.66$ ), or the development of arrhythmic events (criterion  $\chi^2=0.34$ ,  $p=0.56$ ).

The efficacy of CCM in 6 patients previously refractory to CRT was analyzed separately. Improvement of clinical and instrumental manifestations of CHF with the help of CCM could not be achieved in any of these cases. Three patients developed lethal outcome during the follow-up period (in two cases due to the progression of CHF, in one case due to acute cerebral circulatory failure), three more patients demonstrated no dynamics of the available parameters.

Patient survival parameters were analyzed by constructing Kaplan-Meier curves. Actual survival rates were

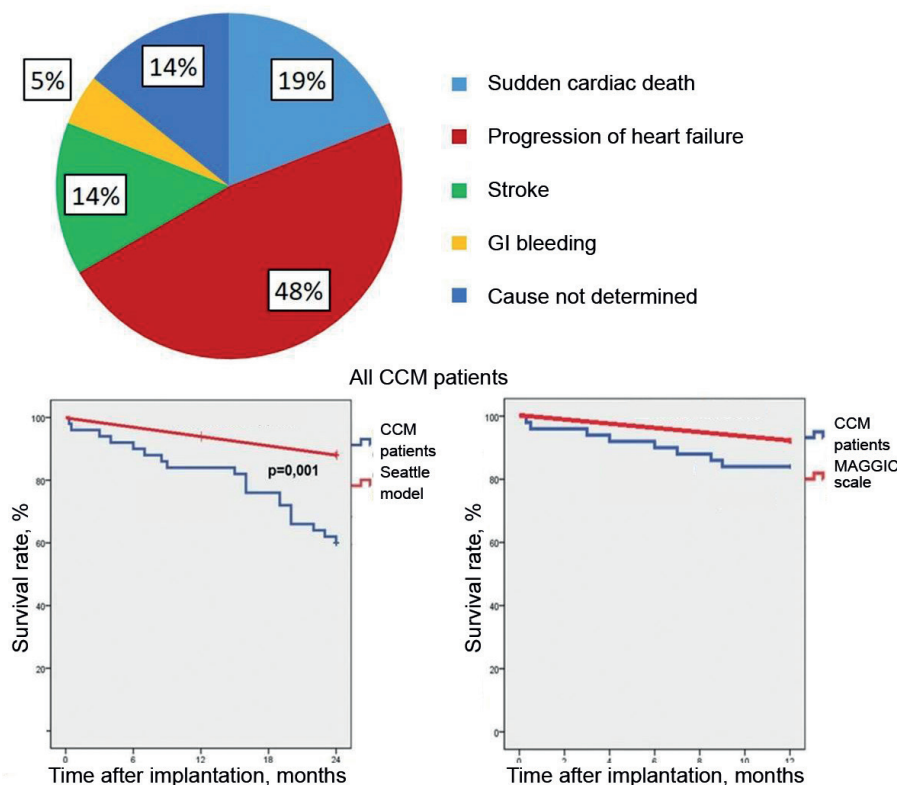
compared with predicted parameters calculated using the Seattle model, as has been done in other similar studies (Fig. 5b) [14-16]. The one-year mortality thus calculated in the study group was 6 [3;12]% two-year mortality 12.5 [7;23.8]%. At the same time, the actual incidence of death from any cause in patients with CCM by the end of the first year of follow-up was 16%, the two-year incidence was 40% and was significantly higher than that predicted by the Seattle model ( $\chi^2=10.93$ ,  $p=0.001$ ). When survival was assessed according to the MAGGIC scale, the predicted risk of death in the study group of patients by the end of the first year of follow-up was 9.3[6.5-13.6]%, and by the end of the third year -22.7[16.4;33.1]. Because this scale does not allow calculation of the 2-year risk of death, observed and predicted survival parameters were compared using Kaplan-Meier curves at the 12-month follow-up point (Fig. 5c) and were found to be comparable ( $\chi^2=2.24$ ,  $p=0.134$ ). However, in patients with a response to CCM that developed by the second month after device implantation, no deaths were reported during follow-up (next 22 months).

## DISCUSSION OF FINDINGS

Considering the multidirectional dynamics of clinical and instrumental parameters on the background of CCM, during the analysis, the division of patients into subgroups of «improvement», «worsening» and «no dynamics» was applied for the first time. This approach allowed us to identify a subgroup of 14 (28%) patients with maximal improvement on the background of the conducted CCM. The use of CCM in these patients

was accompanied by significant improvement of clinical and echocardiographic parameters, including LV EF, the 6-minute walk test distance and a significant decrease in NT-proBNP level. Such results of using CCM may contribute significantly to the treatment of this extremely severe category of patients. At the same time, patients with maximal improvement in our study were characterized by non-ischemic etiology of CHF and slightly younger age. It was not possible to identify other distinctive features that predetermine the effectiveness of using this methodology.

At the same time, it should be noted that RCTs demonstrate no obvious effect of CCM on LVEF [17]. In addition, the positive dynamics with CCM may be due not to the direct effect of this method of treatment, but to the delayed effects of optimal drug therapy [18-21], which requires further clarification. The



**Fig. 5. Causes of death in patients (n=27) with CCM (a), where ACCF - GI bleeding - gastrointestinal bleeding; Kaplan-Meier curves illustrating the survival of patients with CCM compared with that calculated according to the Seattle Heart Failure Model (b) and the MAGGIC risk scale (c) based on the baseline of each patient before device implantation.**

absence of reliable effect of CCM on LVEF according to RCT data, probably, agrees with the results of our study: 14 (28%) patients were in the subgroup of maximal response, 23 (46%) patients had worsening or lethal outcome, the remaining 13 (26%) patients had no dynamics of LVEF. Probably, similar multidirectional changes of instrumental indices in existing RCTs resulted in the absence of total reliable improvement of LVEF and are typical for similar observational studies [22, 23].

A significant limitation of this study is the lack of a control group formed based on randomization. This limitation prompted a comparison of the actual survival parameters obtained in our patients with those predicted by the Seattle Heart Failure Model (SHFM scale) and the MAGGIC risk scale. A similar comparison methodology has been used previously in works on CCM [14-16]. The SHFM scale is based on simple clinical, laboratory and therapeutic characteristics available for use in the outpatient phase of life prognosis construction. Using this model, A.Kloppe et al. (2016) demonstrated a positive effect of CCM on survival rates of patients with CHF [14].

Using the same SHFM scale in the European CCM-REG registry, differences in 1-year, 2-year, and 3-year survival were found in a subgroup of patients with CCM and LVEF of 35-45%, while in patients with LVEF of 25-34%, actual survival rates were comparable to those expected [16]. However, in our analysis, patient survival parameters were significantly worse than those predicted by the Seattle model ( $\chi^2=10.93$ ,  $p=0.001$ ). Moreover, the incidence of death from any cause in patients with CCM at the end of the first year of follow-up was 16%, with a predicted 6%; after 2 years, the incidence of death from any cause was 40%, with a predicted 12.5%. It should be noted that in a similar domestic prospective study including 55 patients with CCM, the SHFM scale also predicted higher patient survival rates: the expected survival rate by the end of the first year by 3.2% and by the end of the second year by 13.8%, significantly exceeding the actual survival rates of patients with CCM, which amounted to 5.5% by the end of the first year and 20% by the end of the second year [15].

Such differences in the expected and actual life expectancy of patients are probably due to the known limitations to the application of the Seattle model in hospitalized patients with significant life-threatening comorbidity (liver cirrhosis, diabetes mellitus, chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, cancer). It also underestimates or overestimates risks in elderly patients and patients with implanted devices. Therefore, the predicted survival rates of our patients were re-evaluated using data from the MAGGIC risk scale. The use of this scale to assess the survival rates of patients with CCM has been used in foreign studies [15, 24, 25] and has indicated the benefits of CCM two out of three times [15, 24]. However, when our data were analyzed using the

MAGGIC scale, the survival rates of patients with CCM were comparable to those predicted ( $\chi^2=2.24$ ,  $p=0.134$ ), for all groups of patients included in the study, which is in contradiction with the results of the CCM-REG registry and a domestic study [15, 24].

It is likely that the positive results of the CCM-REG registry may have been influenced by limitations recognized by the authors: the analysis did not include patients who dropped out of follow-up or died. In addition, the authors of this registry do not provide data on the incidence of death during the follow-up, which could affect the results [24]. Obviously, the actual incidence of death in patients with CCM is significantly influenced by the initial severity of patients. Patients with CCM whose participation in the study ended in death were characterized by an initially more severe condition, manifested by a higher baseline NT-pro-BNP level, a greater degree of LV cavity dilatation, a lower LVEF value, and the presence of concomitant permanent form of AF. These data are consistent with the results of both domestic [16, 26] and foreign studies [15], which demonstrated a more unfavorable prognosis in the conditions of CCM in initially more severe patients with CHF of more than III class and with LVEF less than 25%. Probably, the same factors may explain the lack of improvement in clinical status from the use of CCM in patient's refractory to CRT, as shown in our study.

## CONCLUSION

On the background of application of cardiac contractility modulation, it was possible to achieve improvement in 14 patients, which amounted to 28% of all cases. These patients registered significant improvement in all clinical and instrumental parameters. The only factor significant for maximizing the effect of CCM appeared to be the non-ischemic etiology of CHF. The conducted study demonstrated that there was no significant effect of CCM on survival rates of patients with CHF, but the significant limitations of the conducted study suggest the need for additional randomized trials with a larger number of observations.

**Table 4.**

**Baseline characteristics of the groups of surviving and deceased patients**

|                     | Surviving patients<br>(n=29) | Deceased patients<br>(n=21) | p     |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|-------|
| Men, n (%)          | 20 (69)                      | 19 (90.5)                   | 0.07  |
| Age, years          | 63[55;66]                    | 64[57;66]                   | 0.54  |
| CHF FC (NYHA)       | 2[2;3]                       | 3[2;3]                      | 0.28  |
| Ischemic CHF, n (%) | 9 (21)                       | 5(24)                       | 0.58  |
| Permanent AF, n (%) | 16(55.2)                     | 18(85.7)                    | 0.023 |
| LVEF, %             | 31 [25.5; 36]                | 29 [23; 31.7]               | 0.21  |
| LV EDD, cm          | 6.8 [6.3; 7.0]               | 7.2 [6.4; 7.9]              | 0.07  |
| LV ESD, cm          | 5.7 [5.1; 6.1]               | 6.4 [5.1; 7.0]              | 0.05  |
| LV EDV, ml          | 220 [180; 250]               | 221 [200; 330]              | 0.23  |
| LV ESV, ml          | 151 [120; 183]               | 167 [135; 272]              | 0.12  |
| 6-MWT, m            | 330 [300; 380]               | 300 [265; 385]              | 0.39  |
| NT-pro-BNP, pkg/mL  | 1641 [909.5; 3564]           | 4220.5 [1455;7177]          | 0.014 |

## REFERENCES

1. Daubert C, Behar N, Martins RPB et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017;38(19): 1463-1472.
2. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5): 488-504. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35): 3427-3520. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
4. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10): 1061-72. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>.
5. Wood EH, Heppner RL, Weidmann S. Inotropic effects of electric currents. I. Positive and negative effects of constant electric currents or current pulses applied during cardiac action potentials. II. Hypotheses: calcium movements, excitation-contraction coupling and inotropic effects. *Circ Res*. 1969;24(3): 409-445.
6. Feaster TK, Casciola M, Narkar A, et al. Acute effects of cardiac contractility modulation on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Physiol Rep*. 2021;9(21): 15085. <http://doi.org/10.14814/phy2.15085>.
7. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8): 1019-28. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020>.
8. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161: 329-37. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>.
9. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6: 874-83. <http://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>.
10. Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, et al. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2020;12(9): e10627. <http://doi.org/10.7759/cureus.10627>.
11. Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019: 9769724.
12. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11): 1424-33. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>.
13. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34: 1404-1413.
14. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;15;209: 291-5. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.001>.
15. Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7): 1160-1169. <http://doi.org/10.1002/ejhf.2202>.
16. BVander MA, Lyasnikova EA, Belyakova LA, et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 4035. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4035>.
17. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac Contractility Modulation Improves Long-Term Survival and Hospitalizations in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9): 1103-13. <http://doi.org/10.1002/ejhf.137>.
18. Chugunov IA, Mareev YuV, Fudim M, Mironova NA, Mareev VYu, Davtyan RV. Cardiac contractility modulation in heart failure with reduced ejection fraction treatment. *Kardiologiia*. 2022;62(11): 71-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.11.n2014>.
19. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(6): 591-601. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.042>.
20. Strange G, Playford D, Scalia GM, et al. Change in ejection fraction and long-term mortality in adults referred for echocardiography. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(4): 555-63. <http://doi.org/10.1002/ejhf.2161>.
21. Felker GM, Butler J, Ibrahim NE, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility After Initiation of Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart Failure: Insights From PROVEHF. *Circulation*. 2021;144(2): 180-2. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054034>.
22. Jabbour RJ, Shun-Shin MJ, Finegold JA, et al. Effect of Study Design on the Reported Effect of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) on Quantitative Physiological Measures: Stratified Meta-Analysis in Narrow-QRS Heart Failure and Implications for Planning Future Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1): e000896. <http://doi.org/10.1161/JAHA.114.000896>.
23. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7): 674-8. <http://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
24. Safiullina AA., Uskach TM, Obraztsov IV, et al. Life expectancy in patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and implantable cardiac contractility modulation devices. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1): 38-48 (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801138>.
25. Fastner C, Akin I, Yucel G, et al. Cardiac contractility modulation efficacy: is there a difference between ischemic vs. non-ischemic patients? *European Heart Journal*.

2020;41(Suppl 2): ehaa946.1117. <http://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1117>.

26. Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Myocardial remodeling

in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators according to echocardiography. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(12): 1443-1450. (In Russ.) <http://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201218>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1329>

# INTERATRIAL BLOCK AND ABNORMAL P-WAVE ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AS NON-INVASIVE PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION

T.G.Vaikhanskaya, T.M.Kaptiukh, I.D.Kozlov, A.V.Frolov

*State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Belarus,  
Minsk, 110b Rose Luxembourg str.*

**Aim.** To identify noninvasive markers of atrial electrical dysfunction and risk of nonvalvular atrial fibrillation (AF) and to develop a predictive mathematical model to estimate the AF risk based on electrocardiographic (ECG) P-wave parameters during sinus rhythm.

**Methods.** The study included 211 patients with cardiovascular pathology (aged median 62 [52; 71] years, 67.8% male, NYHA heart failure class I-III). All patients (follow-up median 45 [26; 67] months) underwent a complex of studies: 12-lead ECG, echocardiography, 24-hour ECG monitoring. Based on surface ECG data during sinus rhythm, parameters of atrial electrical activation were assessed such as Morphology, Voltage and P waves duration (MVP) according to integral analysis by MVP score.

**Results.** During 3.7-year period, 44 (20.8%) patients experienced new-onset sustained AF and 12 (5.69%) patients developed ischemic stroke. As a result of ROC analysis and univariate Cox regression, independent predictors of AF were identified: P-wave prolongation in the DII lead, 3rd degree or advanced interatrial block (aIAB), an increase P-wave terminal force in lead V<sub>1</sub> (PTFV<sub>1</sub>), low-voltage P-wave in the DI lead and calculated level of abnormal P-wave  $\geq 3$  points on the MVP score. Data from multivariate Cox proportional hazards regression analysis confirmed the prognostic significance for three independent predictors of AF: aIAB (hazard ratio (HR) 5.92; 95% confidence interval (CI) [2.48-4.12];  $p=0.0001$ ); PTFV<sub>1</sub> (HR 1.14; 95% CI [1.04-1.24],  $p=0.003$ ); low-voltage P-wave in lead DI  $<0.1$  mV (HR 1.03; 95% CI [1.02-1.05];  $p=0.0001$ ); and as a result a mathematical model was created to predict AF risk ( $-2LL=258$ ;  $\chi^2=105$ ;  $p=0.0001$ ). Predictors such as PTFV<sub>1</sub> (HR 1.41; 95% CI [1.17-1.72],  $p=0.0001$ ) and MVP score of abnormal P-waves (HR 1.85; 95% CI [1.27-1.72] 2.70],  $p=0.001$ ) were associated with a high risk of stroke according to Cox regression model ( $-2LL=62.5$ ;  $\chi^2=38.4$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** Complex of ECG markers of atrial electrical dysfunction such as aIAB, PTFV<sub>1</sub>, level MVP score of abnormal P-wave and low P-wave voltage allows identifying patients at high risk of AF and ischemic stroke.

**Key words:** advanced interatrial block; P-wave score; risk predictors; atrial fibrillation; stroke; electrocardiography

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 31.01.2024 **Revision received:** 07.03.2024 **Accepted:** 28.03.2024

**Corresponding author:** Tatiyana G. Vaikhanskaya, E-mail: [tat\\_vaikh@mail.ru](mailto:tat_vaikh@mail.ru)

T.G.Vaikhanskaya - ORCID ID 0000-0002-2127-8525, I.D.Kozlov - ORCID ID 0009-0002-9247-2904, A.V.Frolov - ORCID ID 0000-0002-7470-6992

**For citation:** Vaikhanskaya TG, Kaptiukh TM, Kozlov ID, Frolov AV. Interatrial block and abnormal p-wave electrocardiographic parameters as non-invasive predictors of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 24-34. <https://doi.org/10.35336/VA-1329>.

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac tachyarrhythmia in the general population (1–2%), the incidence of AF increases with age and reaches 6% in people over 65 years of age. AF is associated with the most common diseases - coronary artery disease (CAD), arterial hypertension (AH), endocrinological diseases, valvular diseases, and heart failure (HF) [1, 2]. In patients with CAD (depending on the type and degree of damage to the coronary arteries), the prevalence of AF ranges from 4.1% to 58%, and the frequency of CAD approaching 65% for individuals with AF. The addition of AF causes exacerbation of symptoms of coronary heart disease and HF, worsens the clinical course, and increases the risk of serious complications - systemic thromboembolism, stroke and cognitive impairment [1-3].

AF is associated with atrial disease, an atriomypopathy characterized by structural and electromechanical changes [3-6]. As a rule, these changes in the atria precede the onset of AF and can be detected by assessing atrial activation both during endocardial mapping and surface electrocardiography (ECG) [7]. P wave parameters on the ECG are reflected the electrical activation of the atria depending on the atrial structure, dimension and electromechanical function, and therefore a number of P wave indicators have been actively studied over the last 10 years as predictors of the occurrence of AF [8-14]. As an example, the authors M. Rasmussen et al. (2020) showed that P wave duration  $>120$  ms, an increase P wave terminal force in V1 (PTFV1) and a deviation of the electrical axis of the P wave to the right were associated with age-dependent manifestation of AF

[14]. Some epidemiological studies have demonstrated the prognostic significance of P wave prolongation and partial and advanced interatrial block as independent predictors of AF [14–18].

Interatrial block (IAB) is one of the most studied ECG phenomena reflecting a conduction delay between the right and left atrium through the Bachmann bundle [18,19]. Atrial abnormalities, such as atrial fibrosis and left atrial (LA) dilatation, lead to abnormal electrophysiology and electrical atrial remodeling with slowing of impulse conduction and these are the electro-anatomical substrate for the occurrence of atrial arrhythmias [17–20]. Structural changes around the Bachmann bundle cause longitudinal dissociation in neighboring muscle fibers and contribute to the formation of the re-entry mechanism for the occurrence of AF. The relationship between IAB and AF was con-

firmed in numerous studies [13–19]. Experts in the field of electrophysiology, associates of the famous Spanish scientist A. Bayes de Luna, who first presented this phenomenon, proposed a new term in 2015 - “Bayes syndrome” as a separate clinical syndrome which is characterized by a combination of 3rd degree IAB and supraventricular tachyarrhythmias, the most common of which is AF [15, 19–21]. So already in 2018, the results of a meta-analysis were published (16 studies with long-term follow-up of 17.865 patients), which demonstrated a strict relationship between IAB and AF. The authors found that the presence of advanced IAB doubles the risk of AF [22].

Advanced IAB (further in the text a-IAB or third degree) is characterized by retrograde depolarization in the left atrium, which is reflected on the ECG by expansion of the P wave (>120 ms) and biphasic morphology of the P

wave in the three inferior ECG leads (II, III, aVF). Partial IAB (further in the text p-IAB or first degree) appears on the surface ECG as an extended positive (mono- or isophasic) P wave lasting ≥120 ms [23].

However, studies of the relationship between AF and P wave parameters are limited by certain methodological factors: retrospective analysis, subjectivity in assessing the duration and morphology of the P wave in the absence of unified automatic algorithms for analyzing P waves, and underestimation of the real prevalence of AF due to underdiagnosis of asymptomatic and subclinical variants of AF [7–11].

To assess asymptomatic episodes of AF in a study by F. Kreimer et al. (2021) were examined data from 366 patients with implanted loop recorder. An analysis of independent factors found that advanced IAB and abnormal terminal force P wave in lead V1 were associated with a 5-fold increase in the risk of AF [24].

Thus, intention to investigate was to examine the association of abnormal P wave parameters with occurrence of AF in the analyzed cohort of the patients with cardiovascular pathology, including those with implanted electronic devices (IEDs).

The research aim was to study electrical atrial dysfunction and the prevalence of IAB in patients with cardiovascular diseases (CAD, hypertension,

**Table 1.**

**Clinical characteristics of 211 patients included in the study (ME [LQ; UQ])**

| Parameter                                                   | Patients (n=211)  |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|
| Age, years                                                  | 62 [52; 71]       |
| Male, n (%)                                                 | 143 (67.8)        |
| Body weight, kg                                             | 72 [64; 85]       |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>                          | 28 [27; 30]       |
| Diabetes mellitus, n (%)                                    | 66 (31.3)         |
| Hypertension, n (%)                                         | 118 (55.9)        |
| Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)                | 23 (10.9)         |
| Coronary artery disease, n (%)                              | 121 (57.3)        |
| Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy, n (%)          | 10 (4.74)         |
| Dilated / restrictive cardiomyopathy, n (%)                 | 7/3 (3.32/1.42)   |
| NYHA III FC heart failure, n (%)                            | 46 (21.8)         |
| Interatrial block (1–3 degrees), n (%)                      | 65 (30.8)         |
| P wave duration in lead II of the ECG, ms                   | 112 [107; 122]    |
| Advanced interatrial block (3rd degree), n (%)              | 42 (19.9)         |
| P wave amplitude in lead I of the ECG, mV                   | 0.12 [0.10; 0.14] |
| PR interval duration in lead II of the ECG, ms              | 176 [156; 200]    |
| P wave amplitude of the negative phase in lead II ECG, mV   | 0.12 [0.01; 0.17] |
| P wave amplitude of the positive phase in lead II ECG, mV   | 0.23 [0.15; 0.28] |
| P wave amplitude of the negative final phase in lead V1, mV | 0.06 [0.01; 0.10] |
| P wave in duration of the negative phase in lead V1, ms     | 48 [0.01; 64]     |
| P wave terminal force in lead V1 (PTFV1), ms × mV           | 3.22 [0.01; 6.43] |
| P wave evaluation scale (MVP), points                       | 1 [0; 3]          |
| Left ventricular ejection fraction, %                       | 62 [55; 64]       |
| Left atrial diameter (anterior-posterior dimension), mm     | 40 [36; 44]       |
| HATCH score, points                                         | 1 [0; 3]          |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score, points        | 2 [1; 3]          |
| Score HASBLED, points                                       | 2 [1; 2]          |
| Implanted electronic devices, n (%)                         | 37 (17.5)         |
| Follow-up, months                                           | 45 [26; 67]       |

Note: HATCH, scoring scale for predicting AF progression: hypertension (1 point), age ≥75 years (1 point), TIA/stroke (1 point), COPD (1 point), HF (2 points); CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, thromboembolic risk assessment score; HASBLED, bleeding risk score.

cardiomyopathy), evaluate non-invasive ECG predictors of the risk of non-valvular AF and create a mathematical model for AF predicting.

## METHODS

The study included 211 patients with sinus rhythm and stable cardiovascular disease (CAD, hypertension, cardiomyopathy). Symptoms of HF class II (n=102) and class III (n=46) according to NYHA were detected in 70.1% of the cohort. Electronic pacemakers were implanted in 37 patients (15 dual-chamber DDD and 22 CRT-P devices for resynchronization therapy). Clinical characteristic of the total cohort is presented in Table 1. The follow-up period was median 45 [26; 67] months. When forming a prospective single-center sample representing a “population cross-section” of the most common cardiovascular diseases in people aged  $\geq 50$  years, the following criteria for inclusion in the study were used: written informed consent for research; sinus rhythm at the time of inclusion in the study; normal left ventricular ejection fraction (LVEF) or moderate reduced LVEF ( $\geq 39\%$ ); no previous ablation procedure or valve correction. The criteria for exclusion from studies were the following: a history of stroke, myocardial infarction or coronary artery bypass grafting less than 6 months ago, dementia, primary valvular or congenital heart disease, end-stage heart failure, history of AF or catheter treatment for arrhythmia, poor quality ECG inaccessible for precision measurement of the P wave.

The baseline indices of digital ECG-12 (P amplitude and duration, P wave morphology and PR interval) and echocardiography (Echo) parameters analyzed. Car-

diac magnetic resonance imaging (MRI) performed in 183 patients and the late gadolinium enhancement (LGE) pattern adopted as a criterion for myocardial fibrosis. The amplitude-time parameters of the P wave assessed using a 12-channel digital computer system “Intecard-8” (Belarus) according to automatic ECG analysis algorithms. Additional manual correction of P wave marks on the ECG in patients with IEDs was performed by two independent blinded specialists using a zoomed-in scale of ECG complexes and a precision electronic caliper.

The MVP score used for analyzing P wave parameters for an integral assessment of the atrial activity signal on the surface ECG [10], the predictive value of the MVP score has been previously confirmed in several trials studying various population groups [25, 26]. The MVP score (assessment of the Morphology, Voltage and P wave duration) allows to identify a complex of abnormal P wave indices reflecting the degree of atrial electrical remodeling and IAB in points:

- Morphology in the inferior leads (II, III, aVF) scoring with a monophasic P wave  $< 120$  ms – 0 points, with a monophasic P wave  $\geq 120$  ms – 1 point, with a biphasic P wave  $\geq 120$  ms – 2 points;
- Voltage (amplitude) in lead I (for P  $> 0.20$  mV – 0 points; for P in the range of 0.10–0.20 mV – 1 point, for P  $< 0.10$  mV – 2 points);
- P wave duration (for P  $< 120$  ms – 0 points, for P wave duration in the range of 120–140 ms – 1 point, for P  $> 140$  ms – 2 points).

ECG classification criteria were used [27, 28] to assess the degree of IAB, classification is presented in Ta-

**Table 2.**

### Classification and criteria for interatrial block (IAB)

| Classification of IAB | Degree and type | Pathophysiology                                                                                                                                                                                                                                                       | ECG signs                                                                                                                                                    |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Partial IAB           | First           | Deceleration of impulse transmission through a Bachmann bundle                                                                                                                                                                                                        | P wave $\geq 120$ ms, P wave is monophasic in inferior leads (II, III, aVF)                                                                                  |
| Intermittent IAB      | Second          | Transient block of impulses along the Bachmann bundle                                                                                                                                                                                                                 | Alternation of a monophasic P wave $\geq 120$ ms in lead (II, III or aVF) with biphasic (+/-) extended P wave in the same lead                               |
| Advanced IAB          | Third           | Complete permanent block of electrical impulses along the Bachmann bundle with retrograde activation of the left atrium (the impulse spreads downwards to the atrioventricular node and the mouth of the coronary sinus, and then up in the caudal-cranial direction) | P wave is prolonged $\geq 120$ ms with biphasic (+/-) morphology in all inferior leads (II, III and aVF)                                                     |
| Atypical advanced IAB | Type I          |                                                                                                                                                                                                                                                                       | P $\geq 120$ ms, P wave in leads III and aVF biphasic (+/-), the terminal component of the P wave in lead II is isoelectric                                  |
|                       | Type II         |                                                                                                                                                                                                                                                                       | P $\geq 120$ ms, P wave is biphasic in leads III and aVF, the second part of P wave in lead II is biphasic (+/-), therefore, the P wave is triphasic (+/-/+) |
|                       | Type III        |                                                                                                                                                                                                                                                                       | P $\geq 120$ ms, P wave morphology in leads III and aVF is completely negative, but started being isodiphasic, and the P wave in lead II is biphasic (+/-)   |
|                       | Type IV         |                                                                                                                                                                                                                                                                       | P $\geq 120$ ms with 3-phase morphology in leads II, III and aVF                                                                                             |
|                       | Type V*         |                                                                                                                                                                                                                                                                       | P $< 120$ ms with typical 2-phase morphology (+/-) in all inferior leads (II, III, aVF)                                                                      |

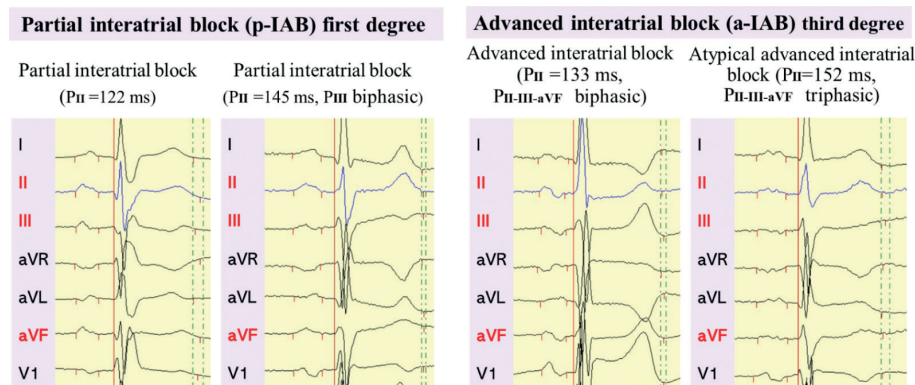
Note: \* - with normal P wave duration

ble 2. To differentiate advanced IAB from an atrial ectopic rhythm arising at the level of the crista terminalis, a scrupulously examination of the inferolateral ECG leads (V5 and V6) was carried for the presence of a positive P wave (a criterion that helps distinguish IAB from ectopic nodal and atrial rhythms). Arrhythmic events assessed over time (twice a year) using surface ECG-12, Holter monitoring (HM) and the pacemaker interrogation procedure (request

for specified parameters and statistical data on hardware detection of arrhythmic episodes recorded by the patient's implanted device).

The primary endpoint was the first episode of paroxysmal or persistent AF. The end point (ICD-10 diagnosis code 148) was considered achieved if AF (paroxysmal, persistent and permanent forms) or persistent atrial flutter (Aft) was detected according to ECG and/

or HM, with pacemaker interrogation, or with a documented history of AF. Depending on the presence or absence of AF/Aft episodes during the follow-up period, the analyzed total cohort was divided into 2 groups: 1) a group without AF events with sinus rhythm (SR, n=167, including 23 patients with pacemaker) and a group with registered episodes of AF/Aft during the observation period (AF, n=44; including 14 patients with pacemaker).



**Fig. 1. Variants of abnormal interatrial conduction in patients of the analyzed cohort.**

**Table 3.**

**Comparative characteristics of patients depending on achievement of the end point (AF)**

|                                                                            | SR group<br>(n=167) | AF group ΦΠ<br>(n=44) | p       |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------|
| Age, years (M±sd)                                                          | 58.9±14.1           | 65.3±12.6             | 0.006   |
| Male, n (%)                                                                | 117 (70.1)          | 26 (59.1)             | 0.166   |
| Hypertension, n (%)                                                        | 89 (53.3)           | 29 (65.9)             | 0.134   |
| Diabetes mellitus, n (%)                                                   | 49 (29.3)           | 17 (38.6)             | 0.237   |
| Dyslipidemia, n (%)                                                        | 78 (46.7)           | 16 (36.4)             | 0.292   |
| Smoking status, n (%)                                                      | 35 (20.9)           | 9 (20.4)              | 0.858   |
| Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)                               | 8 (4.8)             | 15 (34.1)             | <0.0001 |
| Echocardiographic parameter                                                |                     |                       |         |
| Left ventricular ejection fraction, %                                      | 59.1±9.48           | 55.9±10.7             | 0.079   |
| Left atrium volume indexed, ml/m <sup>2</sup> (Me [LQ; UQ])                | 32 [29; 35]         | 39 [35; 43]           | 0.006   |
| Left atrium anterior-posterior dimension, mm (M±sd)                        | 39.3±5.16           | 44.1±6.75             | 0.011   |
| Electrocardiographic parameter                                             |                     |                       |         |
| P wave duration in lead II, ms (M±sd)                                      | 110±9.20            | 137±23.5              | <0.001  |
| Duration of the negative phase of the P wave in lead II, ms (Me [LQ; UQ])  | 44 [40; 50]         | 68 [65; 117]          | 0.001   |
| Duration of the positive phase of the P wave in lead II, ms (Me [LQ; UQ])  | 39 [33; 52]         | 38 [30; 49]           | 0.575   |
| Duration of the negative phase of the P wave in lead V1, ms (M±sd)         | 33.9±30.5           | 58.4±31.7             | <0.001  |
| P terminal force of negative phase in lead V1 (PTFV1), mV*ms (Me [LQ; UQ]) | 3.23 [0; 4.45]      | 5.87 [3.9; 9.98]      | 0.004   |
| P wave amplitude in lead I, mV (M±sd)                                      | 0.14±0.03           | 0.06±0.03             | <0.001  |
| P wave amplitude in lead II, mV (M±sd)                                     | 0.24±0.08           | 0.14±0.04             | <0.001  |
| PR interval, ms (M±sd)                                                     | 176±35.0            | 203±38.2              | <0.001  |
| Partial interatrial block, n (%)                                           | 6 (3.59)            | 17 (38.6)             | <0.001  |
| Advanced interatrial block, n (%)                                          | 5 (2.99)            | 37 (84.1)             | <0.001  |
| HATCH score, points (Me [LQ; UQ])                                          | 1.25 [0; 2.5]       | 2.5 [1.5; 4]          | 0.001   |
| Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, points (Me [LQ; UQ])         | 2 [0.5; 3.25]       | 3.5 [1.25; 5.25]      | 0.013   |
| Score MVP, points (Me [LQ; UQ])                                            | 0.46 [0; 1.25]      | 4.5 [3.5; 6]          | <0.001  |

Note here and below: AF, atrial fibrillation, SR, sinus rhythm

### Statistical analysis

Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS-23.0 program; the critical value of the level of statistical significance when testing null hypotheses was taken equal to 0.05. Quantitative characteristics that do not correspond to the law of normal distribution are presented as median, lower and upper quartiles (Me [LQ; UQ]). For categorical variables, the absolute values (n) of symptom manifestation and the frequency of symptom manifestation as a percentage (%) were calculated. Statistical processing was carried out using the Mann-Whitney test for quantitative indicators, for qualitative indicators - the  $\chi^2$  test with Yates correction. Differences between study groups were tested using the median test. Determining the cut-off point corresponding to the optimal predictor value for predicting AF, as well as determining the quality of regression risk models, was carried out using ROC analysis with the construction of ROC curves and assessment of their operational characteristics. Hazard ratio (HR) parameters were calculated using Cox proportional hazards regression model (univariate and multivariate Cox regression).

The study was approved by the local ethics committee and was carried out in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. Before inclusion in the study, written informed consent was obtained from all participants.

### RESULTS

Initially during the study intact atrial conduction was revealed in 146 (69.2%) patients (if P wave duration <120 ms), and IAB was detected in 65 patients (30.8%), including advanced IAB was recorded in 42 (19.9%) cases. An atypical variant of third degree IAB was identified in 23 (54.8%) of 42 individuals with advanced IAB. The 2nd degree of IAB was recorded in one case. In patients with implanted pacemaker devices, IAB was detected in 16 (43.2%) of 37 patients in native sinus rhythm (in 32.4% - partial IAB, in 10.8% - advanced IAB). Variants of interatrial conduction disturbances are presented in Figure 1.

Episodes of paroxysmal or persistent AF (new onset events) were registered in 44 individuals during the analyzed period; in patients with implanted pacemakers, asymptomatic AF was recorded in 8 (57.1%) of 14 patients with paroxysms of sus-

tained AF. When comparing the initial ECG data, it was found that AF events were significantly more often observed in patients with an extended P wave  $\geq 120$  ms (88.6% vs 15.6%; criterion  $\chi^2=87.2$ ;  $p<0.0001$ ), in patients with symptomatic HF (III FC vs I-II FC according to NYHA: 38.6% vs 17.4%;  $\chi^2=9.24$ ;  $p=0.002$ ) and in persons with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): (34.1% vs 4.8%;  $\chi^2=30.8$ ;  $p=0.0001$ ). Descriptive characteristics of patients depending on achievement of the primary end point (AF) are presented in Table 3.

Thus, as a result of comparison of clinical data and markers of electrical atrial dysfunction (abnormal P wave parameters) it was found that patients with newly diagnosed, incl. persistent or asymptomatic AF had baseline more pronounced prolongation of the P wave in the II ECG lead ( $p<0.001$ ) and a higher initial level of MVP and HATCH scores (HATCH score is risk prediction scale of AF progression). Prolongation of the PR interval and increase of the left atrium diameter were also more common for the group of patients with documented AF ( $p<0.05$ ). In the group of patients with AF events a higher prevalence of advanced

Table 4.

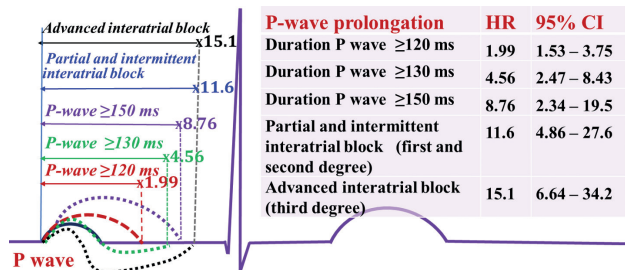
Comparison of categorical parameters in patients with SR and AF events

|                                                  |     | SR group<br>(n=167) | AF group<br>(n=44) | $\chi^2$ | p      |
|--------------------------------------------------|-----|---------------------|--------------------|----------|--------|
| Gender (female – 1, male – 2), n (%)             | 1   | 50 (29.9)           | 18 (40.9)          | 1.92     | 0.166  |
|                                                  | 2   | 117 (70.1)          | 26 (59.1)          |          |        |
| Myocardial fibrosis* LV/LA, n (%)                | no  | 119 (85.6)          | 22 (50.0)          | 24.0     | 0.0001 |
|                                                  | yes | 20 (14.4)           | 22 (50.0)          |          |        |
| HF (NYHA $\geq$ III FC), n (%)                   | no  | 138 (82.6)          | 27 (61.4)          | 9.24     | 0.002  |
|                                                  | yes | 29 (17.4)           | 17 (38.6)          |          |        |
| Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)     | no  | 159 (95.2)          | 29 (65.9)          | 30.8     | 0.0001 |
|                                                  | yes | 8 (4.8)             | 15 (34.1)          |          |        |
| Diabetes mellitus, n (%)                         | no  | 118 (70.7)          | 27 (61.4)          | 1.40     | 0.237  |
|                                                  | yes | 49 (29.3)           | 17 (38.6)          |          |        |
| P wave duration more than 130 ms, n (%)          | no  | 167 (100)           | 20 (45.5)          | 102.8    | 0.0001 |
|                                                  | yes | 0                   | 24 (54.5)          |          |        |
| P wave duration more than 150 ms, n (%)          | no  | 167 (100)           | 35 (79.5)          | 35.7     | 0.0001 |
|                                                  | yes | 0                   | 9 (20.5)           |          |        |
| MVP score $\geq 3$ points, n (%)                 | no  | 166 (99.4)          | 6 (4.2)            | 170      | 0.0001 |
|                                                  | yes | 1 (0.6)             | 38 (86.4)          |          |        |
| Interatrial block (1–3 degrees), n (%)           | no  | 141 (84.4)          | 5 (13.6)           | 87.2     | 0.0001 |
|                                                  | yes | 26 (15.6)           | 39 (88.6)          |          |        |
| Interatrial block third degree (advanced), n (%) | no  | 162 (97.0)          | 7 (15.9)           | 144      | 0.0001 |
|                                                  | yes | 5 (3.0)             | 37 (84.1)          |          |        |
| Death, n (%)                                     | no  | 166 (99.4)          | 37 (84.1)          | 22.4     | 0.0001 |
|                                                  | yes | 1 (0.6)             | 7 (15.9)           |          |        |
| Stroke, n (%)                                    | no  | 166 (99.4)          | 33 (75.0)          | 38.7     | 0.0001 |
|                                                  | yes | 1 (0.6)             | 11 (25.0)          |          |        |

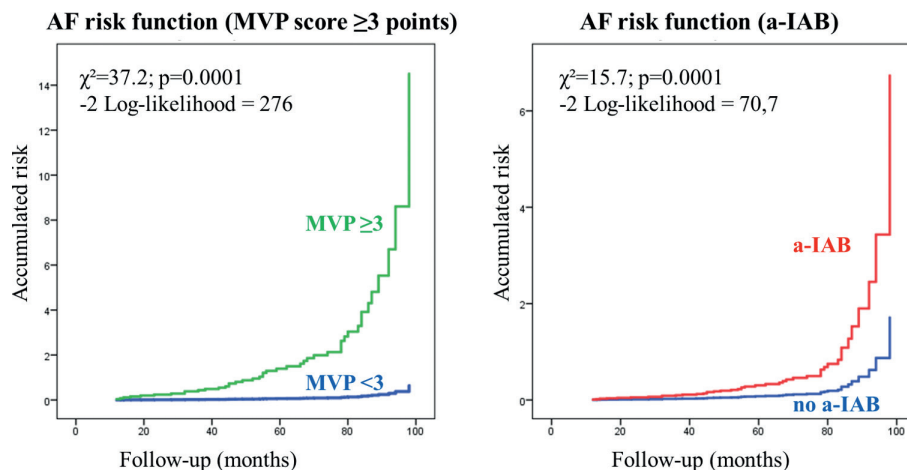
Note: criteria adjusted for all pairwise comparisons using Bonferroni correction; \* - marker of myocardial fibrosis LGE (late gadolinium enhancement) in the left atrium or/and left ventricle was determined during magnetic resonance imaging for 183 out of 211 patients; HF, heart failure.

IAB was observed (Chi-square test with Yates correction  $\chi^2=144$ ;  $p<0.001$ ), MRI signs of myocardial fibrosis of the LV/LA (LGE:  $\chi^2=24.7$ ;  $p<0.001$ ) and cardioembolic stroke ( $\chi^2=38.7$ ;  $p<0.001$ ). Data from the categorical analysis of the compared groups are presented in Table 4.

To select independent variables suitable for constructing a prognostic regression model, ROC analysis



**Fig. 2. Exponential increase in hazard ratio (HR) depending on the degree of interatrial block according to univariate Cox regression model for predicting atrial fibrillation/**



**Fig. 3. Graphs demonstrating the dynamics of AF risk functions over time according to univariate proportional hazards models in Cox regression, and reflecting the influence of independent predictors – advanced interatrial block and P-wave abnormality corresponding to the MVP score  $\geq 3$  points.**

was performed using multiple parameters with a significance level of differences  $p \leq 0.001$ , determined as a result of comparison of two groups by Mann-Whitney-Wilcoxon or Pearson  $\chi^2$  tests. The maximum level of sensitivity, specificity and significance was determined for the MVP scale (AUC 0.908; 95% CI 0.895–0.989;  $p = 0.0001$ ; cut-off point - 3 points; sensitivity 92%, specificity 89%). Prognostically significant P wave prolongation in the II lead ECG was  $\geq 130$  ms (AUC 0.878; 95% CI 0.777–0.979; sensitivity 82%, specificity 90%;  $p=0.0001$ ). Highly significant predictors of AF were identified: low P wave voltage in lead I of the ECG (AUC 0.987; 95% CI 0.975–0.999; cut-off point  $<0.1$  mV;  $p=0.001$ ; sensitivity 92%, specificity 86%) and abnormal PTFV1 - increased P wave terminal force in lead V1 (AUC 0.873; 95% CI 0.771–0.976; cut-off point  $>4.75$  mV $_{ms}$ ;  $p=0.001$ ). The asymptotic significance and informative value of the morpho-structural independent risk factors for AF – LV fibrosis (AUC 0.697; 95% CI 0.597–0.796;  $p=0.001$ ) and LA diameter (AUC 0.696; 95% CI 0.594–0.798;  $p=0.001$ ) were comparatively less significant.

To assess the probable risk of AF a univariate regression analysis of Cox proportional hazards was performed; the regression results are presented in Table 5. Figure 2 shows a schematic representation of the exponential increase in the predicted probability of AF (hazard ratio in the univariate Cox regression model: HR 1.99  $\rightarrow$  HR 4.56  $\rightarrow$  HR 15.1) depending on the duration of the P wave and IAB degree.

The most significant predictors influencing the risk AF in a 3.7-year period according to univariate Cox regression were

**Table 5.**

**Results of univariate Cox regression analysis of the primary endpoint**

| AF predictors                                                        | HR (95% CI)         | p        |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|----------|
| P-wave terminal force in lead V1 (PTFV1)                             | 1.21 (1.01-1.25)    | $<0.001$ |
| P wave duration in the lead II ECG                                   | 1.01 (1.001-1.021)  | 0.035    |
| MVP score                                                            | 1.51 (1.31-1.73)    | $<0.001$ |
| MVP score $\geq 3$ points                                            | 17.8 (7.44-42.7)    | $<0.001$ |
| Duration of the negative phase of the P wave in lead V <sub>I</sub>  | 1.02 (1.01-1.03)    | 0.003    |
| Amplitude of the negative phase of the P wave in lead V <sub>I</sub> | 25.9 (1.56-50.2)    | 0.036    |
| P wave amplitude in the lead I ECG                                   | 0.011 (0.005-0.027) | 0.012    |
| Low P wave voltage in lead I (PI $<0.1$ mV)                          | 1.02 (1.012-1.029)  | $<0.001$ |
| P wave duration more than 130 ms                                     | 4.56 (2.47-8.43)    | $<0.001$ |
| P wave duration more than 150 ms                                     | 8.76 (2.34-19.5)    | 0.003    |
| IAB partial and intermittent (degrees 1–2)                           | 11.6 (4.86-27.6)    | $<0.001$ |
| Advanced IAB (third degree)                                          | 15.1 (6.64-34.2)    | $<0.001$ |
| Left atrium dimension                                                | 1.11 (1.06-1.16)    | 0.001    |

Note here and below: HR, Hazard ratio; CI, confidence interval; IAB, interatrial block

identified factors such as an advanced IAB (HR 15.1; 95% CI 6.64–34.2;  $p < 0.001$ ) and the level of abnormality of the P wave morphological and voltage-time parameters on the MVP score  $\geq 3$  points (HR 17.8; 95% CI 7.44–42.7;  $p < 0.001$ ). Age, gender, presence of myocardial fibrosis and LA volume indexed (HR 0.99 [0.91–1.07]  $p = 0.078$ ) did not confirm their significance according to univariate Cox regression. Graphs of the influence of independent predictors such as advanced IAB and abnormal atrial activation on the MVP score  $\geq 3$  points on the dynamics of AF risk functions according to univariate Cox proportional hazards models are presented in Figure 3.

Multivariate Cox regression analysis was performed to develop a predictive mathematical model. The multivariate Cox regression procedure was performed using the step backward Wald method with stepwise exclusion of risk factors identified using univariate Cox analysis. The results of the regression analysis confirmed the high prognostic significance of the independent ECG marker a-IAB for prediction AF events (HR 5.92; 95% CI [2.48–14.12];  $p < 0.001$ ). A low-voltage P wave ( $P_1$  amplitude  $< 0.1$  mV) in lead I of the ECG (HR 1.03; 95% CI [1.02–1.04];  $p < 0.001$ ) and PTFV1 (HR 1.14; 95% CI [1.04–1.24];  $p = 0.003$ ) were also identified as a significant independent predictor of AF risk. The morphological parameter – anterior-posterior LA dimension (HR 1.11; 95% CI [1.06–1.16]), which demonstrated prognostic significance ( $p = 0.001$ ) as a result of univariate Cox analysis, did not confirm its predictive characteristics as a result of multivariate regression analysis of Cox proportional hazards (HR 1.07; 95% CI [0.99–1.18],  $p = 0.051$ ). Thus, the multivariate regression model (Table 6) demonstrated high prognostic significance ( $-2LL = 257$ ;  $\chi^2 = 92.3$ ;  $p < 0.001$ ) and the level of influence of the identified predictors on the risk of AF, determined by the following mathematical equation:  $\lambda(t) = \exp(0.131 \times PTFV_1 + 1.778 \times a\text{-IAB} [0/1] + 0.032 \times P_{1 < 0.1 \text{ mV}} [0/1])$ , where  $-\lambda(t)$  is the risk of AF at each time-point,  $[0/1]$  – is the binary character of the presence or absence of a-IAB (0 – presence of a-IAB, 1 – absence of a-IAB) and low voltage of the P wave in the I lead ECG lead (0 – voltage  $P_1 \geq 0.1$  mV; 1 –  $P_1 < 0.1$  mV).

In this model, regression coefficients indicate the influence of each predictor on the risk function – with an increase in the value of the predictor by one, if the values of other variables are unchanged, the risk of an event increases by  $\exp(B)$  times. Thus, the presented mathematical model makes it possible to estimate the risk AF in any observation time interval.

In the analyzed period (median 45 months), cerebral thromboembolic complications were observed in 12 patients (including 11 patients with paroxysmal AF, 5 of them asymptomatic). According to univariate regression analysis of Cox proportional hazards, significant predictors of stroke were identified: age  $\geq 69$  years, a decrease in the P wave amplitude in ECG lead I, an increase of the terminal negative phase of the P wave in lead V1, and high scores on the MVP scale. Identified risk factors were included in

multivariate Cox regression analysis, which confirmed independent associations of atrial electrical dysfunction with stroke; two independent predictors of stroke were identified: abnormal terminal negative phase P wave area in lead V1 – PTFV1 (HR 1.41; 95% CI [1.17–1.72],  $p < 0.001$ ) and high P wave abnormality scores on the scale MVP (HR 1.85; 95% CI [1.27–2.69],  $p = 0.001$ ). The Cox regression results are presented in Table 7. According to the regression model ( $-2LL = 62.5$ ;  $\chi^2 = 38.4$ ;  $p < 0.001$ ), abnormal negative phase of the P wave in lead V1 ( $\uparrow PTFV1$ ) and abnormal atrial activation according to morphological and voltage-time assessment of P waves on the MVP scale are associated with an increase in the likelihood of stroke by 58% and 62%, respectively.

## DISCUSSION OF FINDINGS

P wave parameters reflect electromechanical and structural disorders in the atria; therefore, in retrospective and prospective studies [5–17] correlations of abnormal P wave parameters with LA dimension and myocardial fibrosis were assessed, and relationships between P wave indices and indicators of atrial strain deformation with rapid atrial rhythm and AF were studied. Thus, the ARIC study found a strong association between abnormal terminal part of the P wave in lead V1 and risk of AF, and associations of a prolonged P wave with an increased risk of AF and cognitive impairment were also identified [29].

The P wave on a surface ECG reflects atrial depolarization – the action potential is spreading from the sinoatrial node in the right atrium (RA) along the conduction pathways and the interatrial Bachmann bundle to the LA. Any disturbances or modifications of the depolarization front are reflected on the ECG in the form of prolongation or deformation of the P wave. Although the P wave reflects activation of both atria, LA depolarization accounts for most of the amplitude and duration of the P component (terminal phase) because the LA has greater mass than the RA.

The presented study revealed an interesting fact – most of the identified independent prognostic ECG markers are associated with prolongation of the final phase of the P wave, an increase in the amplitude of the negative phase of the P wave in lead V1 and a decrease in the amplitude of the P wave  $< 0.1$  mV in lead I ECG. It is likely that these parameters are associated with structural remodeling of the atria, which includes both the hypertrophy stage and the dilatation stage. Hypertrophy is usually manifested by an increase P wave voltage, whereas atrial dilatation is manifested by a decrease P wave amplitude. Slowing of atrial activation is characteristic of both hypertrophy and dilatation of the atria. Thus, different types and stages of atrial myocardial remodeling can lead to diametrically different changes in amplitude (increase or decrease), while

Table 7.

### Results of multivariate cox regression analysis of stroke predictors

| Stroke predictors | B     | SE    | Wald  | p     | HR (95% CI) *       |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| PTFV <sub>1</sub> | 0,347 | 0,099 | 12,34 | 0,000 | 1,414 (1,166-1,716) |
| MVP score         | 0,614 | 0,193 | 10,13 | 0,001 | 1,847 (1,266-2,695) |

Note: PTFV<sub>1</sub>, P wave terminal force in lead V<sub>1</sub>; MVP, score of the Morphology, Voltage and P wave duration

electrical activation of the LA will always be prolonged regardless of the type and stage of LA remodeling, which increases the significance and role of the temporal parameters of the P wave and its phase components dependent on the duration of atrial activation in predicting AF. This hypothesis is confirmed by the high prognostic significance of the pattern of complete Bachmann bundle block – advanced IAB according to the results of multivariate Cox regression analysis in the presented study (HR 5.92; 95% CI 2.48–14.12). Structural changes in the Bachmann bundle contribute to the formation of the re-entry mechanism for AF. Our results are consonant with data from two large multicenter studies that confirmed independent associations of a prolonged P wave with a high risk of AF: ARIC (HR 4.07, 95% CI 2.55–6.51) and the Copenhagen ECG study (P  $\geq$ 130 ms; HR 2.06, 95% CI 1.89–2.23) [29, 30].

In clinical practice it is convenient to use score and threshold values of parameters to determine the likelihood of developing adverse complications and stratify patients at high risk. As an example, the authors A. Jadidi et al. (2018) found that P wave duration  $>150$  ms determines a high risk of AF recurrence after the pulmonary vein isolation procedure [31]. In 2019 scientists V. Alexander et al. [10] were the first to propose the MVP AF risk score, which included assessment of morphology (M), voltage (V) and P wave duration (P). The MVP score was developed from an analysis of 676 patients (mean age 65 years; 68% male) without previous AF undergoing coronary angiography. Points (0, 1 or 2) were awarded based on analysis of P-wave morphology in the inferior leads ECG (monophasic  $<120$  ms, monophasic  $\geq 120$  ms or biphasic  $\geq 120$  ms), P voltage in lead I (P  $>0.20$  mV, 0.10–20 mV or P  $<0.10$  mV) and P wave duration (P  $<120$  ms, 120–140 ms or  $>140$  ms). In patients with scores of 5–6 (high risk) and 3–4 points (intermediate risk), the incidence of AF was significantly higher than in those with scores of 0–2 (low risk) [10]. In our study the integral assessment of atrial electrical remodeling according to the MVP score also demonstrated good prognostic significance: with an MVP cut-off point of  $\geq 3$  points for the prognosis of AF (as a binary predictor in univariate Cox regression) and for assessing the risk of stroke (as a discrete predictor in multivariate Cox regression). Our data are concordant with the results of a 5-year study by the Malmö Preventive Project (n=983, age 70 $\pm$ 5 years, 38% women), in a population-based cohort of elderly people the MVP score (threshold 4 points) was determined to be an independent predictor of AF (adjusted for gender and age: HR 6.17; CI 95% 1.76–21.64) [32]. However, in the Malmö study, the authors M. Baturova et al. (2024) did not find significant associations between increased P duration, PR interval prolongation, abnormal PTFV1 and high risk of AF, that indicates on the limited value of these P wave parameters as universal predictors of AF risk [32], while

the variant of advanced IAB was the most common type of IAB in the Swedish cohort and biphasic morphology P waves (in leads III and aVF) showed good predictive value in the univariate Cox model (HR 2.59 CI 95% 1.02–6.58).

### Limitations of the study

The presented study has several limitations: 1) the study is a single-center and retrospective cohort study, despite the prospective nature of the observational registry; 2) cohort and observation period are relatively small; 3) it cannot be excluded that some patients with asymptomatic AF could have been missed (in the absence of implantation and analysis of loop recorders). A large cohort with multicenter approach, long-term follow-up, and prospective clinical studies remain relevant to confirm the prognostic value of noninvasive ECG atrial predictors of abnormal amplitude-time parameters of the P wave.

### CONCLUSION

Thus, because of this study a complex of ECG markers of atrial electrical dysfunction was identified, such as a-IAB, PTFV1, MVP score and low P wave voltage, which makes it possible to identify patients at high risk of AF and ischemic stroke.

Data from multivariate Cox proportional hazards regression analysis confirmed the independent association of advanced IAB with risk of AF (HR 5.92; 95% CI [2.48–14.12],  $p < 0.001$ ), which means an almost 6-fold increase in the risk of AF with moment of appearance of a new-onset advanced IAB and this corresponds to 85.5% probability of early onset of AF. Based on the data obtained, advanced IAB should be considered as an independent predictor for risk stratification of AF and this predictor should be used in patients with increased thromboembolic risk for a dynamic and more detailed examination to search and identify atrial tachyarrhythmia (Fig. 4).

Analysis of cerebral thromboembolic complications in the cohort showed information value for two predictors: an abnormal increase of the terminal negative phase P wave in lead V1 – PTFV1 (HR 1.41; 95% CI [1.17–1.72],  $p < 0.001$ ) and P wave changes on the scale MVP (HR 1.85; 95% CI [1.27–2.69],  $p = 0.001$ ), corresponding to 58.5% and 65% likelihood chance of earlier stroke in those with atrial electrical dysfunction.

The data obtained indicate the importance of taking into account atrial ECG patterns in clinical practice and dictate necessity to identify patients with abnormal P wave parameters and atrial risk predictors of AF, which is a priority strategy for dynamic monitoring of patients with cardiovascular pathology who have population and comorbid risk factors (obesity, diabetes mellitus, smoking, sleep apnea, obstructive pulmonary disease, etc.) for timely decision-making on the preventive prescription of anticoagulant therapy and choice of treatment tactics.

### REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Nikolaos Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Gopinathannair R., Chen LY., Chung MK., et al. Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14: e000078. <https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000078>.

3. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10): 1455-1490. <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>.
4. Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the atrial myopathy underlying atrial fibrillation identifying the arrhythmogenic and thrombogenic substrate. *Circulation*. 2015;132: 278-291. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016795>.
5. Rivner H, Mitran RD, Goldberger JJ. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(2): 61-70. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.13>.
6. Vaikhanskaya TG, Kurushko TV, Persianskikh YuA, et al. Atrial cardiomyopathy - a new concept with a long history. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 143-1583942. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-3942>.
7. Ciuffo L, Bruña V, Martínez-Sellés M, et al. Association between interatrial block, left atrial fibrosis, and mechanical dyssynchrony: electrocardiography-magnetic resonance imaging correlation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31: 1719-1725. <https://doi.org/10.1111/jce.14608>.
8. Massó-van Roessel A, Escobar-Robledo LA, Dégano IR, et al. Analysis of the association between electrocardiographic P-wave characteristics and atrial fibrillation in the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70: 841-847. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.019>.
9. Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIM-ERI Study. *Heart Rhythm*. 2015;12: 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.09.044>.
10. Alexander B, Mildner J, Hazim B, et al. New electrocardiographic score for the prediction of atrial fibrillation: the MVP ECG risk score (morphology-voltage-P-wave duration). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24: e12669. <https://doi.org/10.1111/anec.12669>.
11. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, et al. Refining prediction of atrial fibrillation risk in the general population with analysis of P-Wave axis (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2017;120: 1980-1984. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.015>.
12. Rangel MO, O'Neal WT, Soliman EZ. Usefulness of the Electrocardiographic P-Wave Axis as a Predictor of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117: 100-104. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.013>.
13. Vaikhanskaya TG, Kaptsiukh TM, Frolov AV. Atrial electrical dysfunction as an early predictor of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Cardiology in Belarus*. 2023;15 (5): 599-617. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.5.001>.
14. Rasmussen MU, Fabricius-Bjerre A, Kumarathurai P, et al. Common source of miscalculation and misclassification of P-wave negativity and P-wave terminal force in lead V1. *J Electrocardiol*. 2019;53: 85-88. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.01.088>.
15. Escobar-Robledo LA, Bayes-de-Luna A, Lupon J, et al. Advanced interatrial block predicts new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke in patients with heart failure: The "Bayes' Syndrome-HF" study. *Int J Cardiol*. 2018;271: 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2018.05.050>.
16. Skov MW, Ghouse J, Kühl JT, et al. Risk prediction of atrial fibrillation based on electrocardiographic interatrial block. *J Am Heart Assoc*. 2018;7: e008247. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008247>.
17. Relander A, Hellman T, Vasankari T, et al. Advanced interatrial block predicts ineffective cardioversion of atrial fibrillation: a FinCV2 cohort study. *Ann Med*. 2021;53: 722-729. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930139>.
18. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2015;12: 1887-1895. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.04.026>.
19. Hernandez-Betancor I, Izquierdo-Gomez MM, Garcia-Niebla J, et al. Bayes syndrome and imaging techniques. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13: 263-273. <https://doi.org/10.2174/1573403X13666170713122600>.
20. Vaikhanskaya TG, Frolov AV. New clinical Bayes syndrome: definitions, epidemiology and clinical significance. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(6): 803-813. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.6.009>.
21. Baturova MA, Platonov PG, Medvedev MM. Interatrial block. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4): 39-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-39-46>.
22. Tse G, Wong CW, Gong M, et al. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;250: 152-156.
23. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, et al. P-Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research - A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15: e010435. <https://doi.org/10.1161/circep.121.010435>.
24. Kreimer F, Mügge A, Gotzmann M. How should I treat patients with subclinical atrial fibrillation and atrial high-rate episodes? Current evidence and clinical importance. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(9): 994-1009. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02000-7>.
25. Pay L, Yumurtas AÇ, Tezen O, et al. Efficiency of MVP ECG Risk Score for Prediction of Long-Term Atrial Fibrillation in Patients with ICD for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Korean Circ J*. 2023;53(9): 621-631. <https://doi.org/10.4070/kcj.2022.0353>.
26. Hayiroğlu MI, Çınar T, Selçuk M, et al. The significance of the morphology-voltage-P-wave duration (MVP) ECG score for prediction of in-hospital and long-term atrial fibrillation in ischemic stroke. *Journal of Electrocardiology*. 2021;69: 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.09.006>.
27. Silvestrini TL, Burak C, Miranda-Arboleda AF, et al. New pattern of atypical advanced interatrial block. *Journal of Electrocardiology*. 2023;81: 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.08.001>.
28. Bayés-de-Luna A, Fiol-Sala M, Martínez-Sellés M, Baranchuk A. Current ECG Aspects of Interatrial Block.

- Hearts*. 2021;2(3): 419-432. <https://doi.org/10.3390/ hearts2030033>.
29. Gutierrez A, Norby FL, Maheshwari A, et al. Association of abnormal P-wave indices with dementia and cognitive decline over 25 years: ARIC-NCS (The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2019;8: e014553. <https://doi.org/10.1161/ jaha.119.014553>.
30. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2015;12: 1887-1895. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.04.026>.
31. Jadidi A, Müller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, et al. The Duration of the Amplified Sinus-P-Wave Identifies Presence of Left Atrial Low Voltage Substrate and Predicts Outcome After Pulmonary Vein Isolation in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4): 531-543. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.12.001>.
32. Baturova MA, Cornefford G, Carlson J, et al. P-wave characteristics as electrocardiographic markers of atrial abnormality in prediction of incident atrial fibrillation - The Malmö Preventive Project. *Journal of Electrocardiology*. 2024;82:125-130. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2023.12.003>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1260>

# PROGNOSTIC VALUE OF DELAYED GADOLINIUM ENHANCEMENT ON CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY AND AN IMPLANTED CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR

V.V.Bazylev, R.Yu.Ushakov, S.S.Durmanov, V.A.Palkova, V.A.Karnakhin

*FSBI «National Centre of Cardiovascular Surgery» of MH RF, Russia, Penza, 6 Stasova str.*

**Aim.** To examine the impact of late gadolinium enhancement (LGE) in the left ventricular myocardium on magnetic resonance imaging (MRI) on overall mortality and the phases of arrhythmic events in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillator (ICD).

**Methods.** This was a single-center retrospective study. A total of 382 medical records of patients from the period between 2019 and 2022, who underwent ICD implantation as part of primary prevention of sudden cardiac death at National Centre of Cardiovascular Surgery, were analyzed. Seventy-four patients were selected for the study. Observation was conducted through in-person examinations and remote monitoring. Endpoints evaluated included overall mortality and arrhythmic events. The cause of death was determined based on the “Promed” medical database. Patients who reached a specific endpoint constituted the case group, while those who did not reach any endpoint formed the control group.

**Results.** During the observation period, arrhythmic events were registered in 26 patients (35.1%), with a total of  $27.1 \pm 13.2$  events. Twenty-one patients (28.4%) deceased. In univariate regression analysis, the presence of LGE, the extent of LGE (%), and the number of segments with LGE served as predictors of ICD activation and overall mortality. Two multivariate logistic regression models were constructed. ROC curves were used to determine the quality of the regression model, with an area under the curve of 0.807 for ICD activation and 0.789 for mortality. The highest sensitivity and specificity of the method were observed with a LGE value equal to or greater than 14% for ICD activation (sensitivity 81%, specificity 75%) and 26% for overall mortality (sensitivity 89%, specificity 64%).

**Conclusion.** Substantiated ICD activations (shock/antitachycardia pacing) were observed in 35.1% of cases, and the overall mortality rate was 28.4%. The association between ICD activation and the extent of LGE occurred when LGE was  $>14\%$ . The association between overall mortality and the extent of LGE occurred when LGE was  $>26\%$ .

**Key words:** ischemic cardiomyopathy; implantable cardioverter-defibrillator; cardiac magnetic resonance therapy; late gadolinium enhancement; antitachycardia pacing; mortality

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 18.09.2023 **Revision received:** 01.04.2024 **Accepted:** 29.04.2024

**Corresponding author:** Roman Ushakov, E-mail: [ushakov\\_raman@mail.ru](mailto:ushakov_raman@mail.ru)

V.V.Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722, R.Yu.Ushakov - ORCID ID 0000-0002-9406-8537, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X, V.A.Palkova - ORCID ID 0009-0005-1253-6544, V.A.Karnakhin - ORCID ID 0000-0002-1815-7116

**For citation:** Bazylev VV, Ushakov RYu, Durmanov SS, Palkova VA, Karnakhin VA. Prognostic value of delayed gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy and an implanted cardioverter-defibrillator. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 35-43. <https://doi.org/10.35336/VA-1260>.

Despite the strategy of early revascularization and a large choice of modern drugs for the treatment of chronic heart failure (CHF), about 5% of patients after myocardial infarction (MI) have a left ventricular (LV) ejection fraction (EF) of less than 35%. It is this category of patients who have the highest risk of sudden cardiac death (SCD). Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) has been shown to be effective in the primary prevention of CHD in a number of large randomized trials. The reduction of absolute risk of death in this group of patients according to different data ranged from 23-31% [1-3].

The problem of selecting patients who will benefit most from ICD implantation has not been addressed, as only one-third of patients with ICDs experience activations within 3 years of implantation [4]. It remains unclear how

to identify patients who meet the current clinical indications for ICD therapy but are not actually at high risk for life-threatening arrhythmias.

In the context of this problem, cardiac magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium-containing contrast agent enhancement and assessment of delayed myocardial contrast (late gadolinium enhancement - LGE) is currently under active investigation. The ability of the gadolinium-based contrast agent to accumulate in fibrotic tissue, allows visualization of a potential substrate for life-threatening arrhythmias [5, 6]. Current clinical guidelines recommend the use of this method as an additional factor for decision-making in favor of ICD implantation in patients with hypertrophic (class of recommendations 1; level of evidence B) and dilated

cardiomyopathies (class of recommendations 2A; level of evidence B) [7]. It has also been reported that the presence of LGE areas of patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP), has been associated with mortality and more arrhythmic events [8]. However, a number of fibrotic tissue characteristics in ICMP patients with reduced EF have been insufficiently studied, in particular, scar tissue volume (LGE%), localization, transmural, and extent of scar tissue (number of involved LV segments).

Aim of the study: to investigate the effect of MRI indicators of LGE on overall mortality and the incidence of arrhythmic events in patients with ischemic cardiomyopathy with a LVEF of 35% or less and an implanted cardioverter-defibrillator.

## METHODS

The design of the present study was of a case-control nature and appropriate local ethical committee approval was obtained for its conduct. We analyzed the medical histories of patients who had an ICD implanted between 2019 and 2022. A total of 382 case histories were analyzed, from which 74 individuals were selected.

Inclusion criteria:

- device implantation for primary prevention of SCD;
- patient with primary implantation of a 1,2,3-chamber ICD;
- ICMP (reduced LVEF of 35% or less in patients who have suffered a MI or have a coronary lesion without MI, undergone aortocoronary bypass / percutaneous coronary intervention);
- cardiac MRI with gadolinium less than 3 months before implantation;
- the possibility of obtaining data from the implanted device (regular face-to-face examinations or functioning remote monitoring).

Exclusion criteria:

- patients with non-ischemic cardiomyopathy (NICMP);
- secondary prevention of SCD;
- lack of surveillance results and remote monitoring not functioning;
- cardiac MRI more than 3 months prior to implantation;
- cardiac MRI without contrast enhancement.

The clinical and demographic characteristics of the patients are presented in Table 1, MRI characteristics in Table 2. Patients underwent cardiac MRI with contrast on a Siemens Magnetom Avanto MR tomograph, 1.5 Tesla. LV systolic function was assessed using short-axis motion pictures on breath-hold (in the exhalation phase) retrospectively synchronized with ECG. The cut thickness was 8 mm. Cine-MRI was performed in standard projections (2- and 4-chamber long-axis and short-axis LV) with assessment of LVEF, LV end-diastolic volume, LV end-systolic volume, LV myocardial mass, and local contractility impairment by 17-segment LV model. TR 57 ms. TE 1.21 ms. Field of view 376 mm. A unimolar gadolinium-containing contrast agent was injected at a rate of 0.2 mL/kg and the study was performed 2 minutes after contrast injection (early contrast injection) and between 10 and 20 minutes (delayed contrast injection). Contrast agent accumulation (CA) was assessed on an inversion-recovery sequence performed on a short axis spanning the entire LV, slice thick-

ness 8 mm. The inversion time range is 380 to 410 ms. The presence of areas of contrast agent accumulation was also confirmed in 2- and 4-chamber projections along the long axis of the ventricles. Localization and quantification of areas of delayed contrast agent accumulation were assessed. Quantification was performed using Medis QMASS MR 7.6 software. A series of LV images along the short axis (inversion-recovery psir single-shot sequence) was used, the mass of contrasted areas was determined by FWHM (Full Width Half Maximum) method, in % of myocardial mass of the whole LV (Fig. 1).

Scar tissue volume was estimated as a percentage of total LV mass. The extent of scar tissue was estimated by the number of affected segments c LGE used the 17-segment model defined by the American Heart Association. In this model, the LV myocardium was divided into five larger segments: anterior (1, 7), lateral (5, 6, 11, 12), inferior (4, 10), septal (2, 3, 8, 9), and apical (13-17) for data analysis (Fig. 2) [9]. Depending on the localization of scar tissue, the following were distinguished: anterior, lateral, septal, apical, and inferior. The pattern of LGE was defined as subendocardial in the case of lesions less than 75% of LV wall thickness and transmural in the case of 75% more.

**Table 1.**

**Clinical and demographic characteristics of patients (n=74)**

| Indicator                             | Result    |
|---------------------------------------|-----------|
| Age, (years)                          | 59.3±7.0  |
| Men, n (%)                            | 71 (95.9) |
| Body mass index, (kg/m <sup>2</sup> ) | 29.4±4.4  |
| CHF of III-IV functional class, n (%) | 40 (54.1) |
| Atrial fibrillation, n (%)            | 28 (37.8) |
| Hypertension, n (%)                   | 72 (97.3) |
| Diabetes mellitus, n (%)              | 11 (14.9) |

Note hereafter: CHF, chronic heart failure.

**Table 2.**

**Magnetic resonance imaging characterization of patients (n=74)**

| Indicator                          | Result     |
|------------------------------------|------------|
| LGE positive, n (%)                | 63 (85.1%) |
| LGE degree, %                      | 22.8 ±11.7 |
| LVEF, %                            | 27.0±6.3   |
| LV volume index, ml/m <sup>2</sup> | 142.1±33.6 |
| Number of segments with LGE, n     | 7.8±4.0    |
| Transmural pattern, n (%)          | 47 (63.5%) |
| Subendocardial pattern, n (%)      | 27 (36.5%) |
| LGE apical segment, n (%)          | 52 (70.3%) |
| LGE lower segment, n (%)           | 33 (44.6%) |
| LGE anterior segment, n (%)        | 47 (63.5%) |
| LGE lateral segment, n (%)         | 38 (51.4%) |
| LGE apical segment, n (%)          | 52 (70.3%) |

Note hereinafter: LGE, late gadolinium accumulation; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Patients were implanted with Protecta VR, Protecta DR, Protecta CRT-D, and Evera VR DF-1 cardioverter-defibrillators from Medtronic (USA); Lumax 540 VR-T and Iforia HF-T DF-1 from Biotronik (Germany). At discharge, all patients were programmed with single-zone therapy: ventricular fibrillation (VF) 200 beats/min, detection count 30/40 or 24/30, 1 antitachycardia stimulation (ATS) during charge set, shock therapy with 6 charges of 40 J or 35 J depending on the device manufacturer's company; further parameters were adjusted at the discretion of the treating physician. Patients were followed up by face-to-face examinations in the outpatient clinic of the Center or one of the satellite clinics 3 months after implantation, then once every 6-12 months throughout the entire period of follow-up [10]. As well as using one of the remote monitoring networks Home Monitoring (Biotronik, Germany) or CareLink (Medtronic, USA) [11].

All patients received optimal drug therapy for the main and concomitant diseases, according to modern clinical recommendations. The primary endpoint was taken to be the occurrence of sustained ventricular tachycardia/VF, controlled by ATS or shock application (justified ICD triggers). The secondary endpoint is death from any cause. Information about the patient's death was clarified through telephone contact with relatives or from the PROMED electronic medical record. Upon reaching the primary and secondary endpoints, patients were divided into two groups and compared with each other.

#### Statistical analysis

All patients' clinical data were extracted from electronic medical records (Medialog 7.10 B0119). Statistical processing of the material was performed using SPSS software package version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA). Quantitative measures were described and compared on a distributional basis. The test for normality of distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov criterion. When normality of distribution was confirmed, data were described using arithmetic mean (M) and standard deviation (SD) comparison was performed using Student's t-test. 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  $\chi^2$  criterion. Multivariate analysis in a binary logistic regression module was used to assess the effect of LGE percentage on overall mortality and the chance of triggering an ICD. The regression analysis considered parameters whose predictive role in the occurrence of endpoints was proven by single factor analysis at a significance level of  $p < 0.05$ . The one-step method of including variables in the equation was used to build the model. The dependent variable in one of the models was ICD activation, in the other total mortality. Data are presented by the achieved level of significance ( $p$ ) and 95% confidence interval (95%CI). The critical level of significance was taken as  $< 0.05$ .

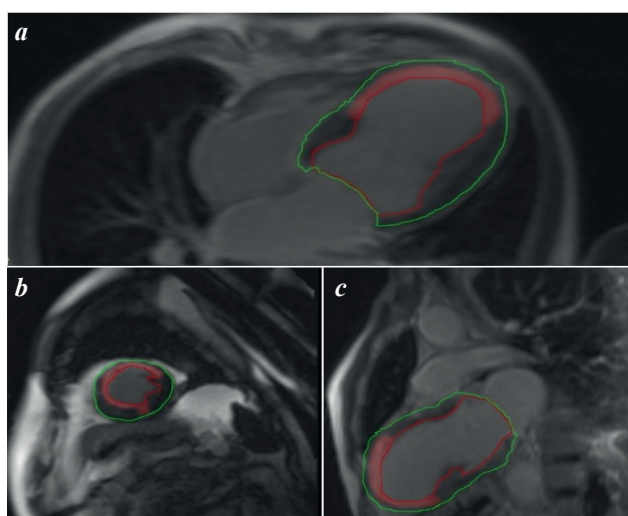
ation (SD) comparison was performed using Student's t-test. If the distribution was not normal, the median (Me), lower and upper quartiles (Q1-Q3) were indicated, and the values were compared using the Mann-Whitney test. Comparisons of indicators measured in nominal scale were made using Pearson's  $\chi^2$  criterion. Multivariate analysis in a binary logistic regression module was used to assess the effect of LGE percentage on overall mortality and the chance of triggering an ICD. The regression analysis considered parameters whose predictive role in the occurrence of endpoints was proven by single factor analysis at a significance level of  $p < 0.05$ . The one-step method of including variables in the equation was used to build the model. The dependent variable in one of the models was ICD activation, in the other total mortality. Data are presented by the achieved level of significance ( $p$ ) and 95% confidence interval (95%CI). The critical level of significance was taken as  $< 0.05$ .

## RESULTS

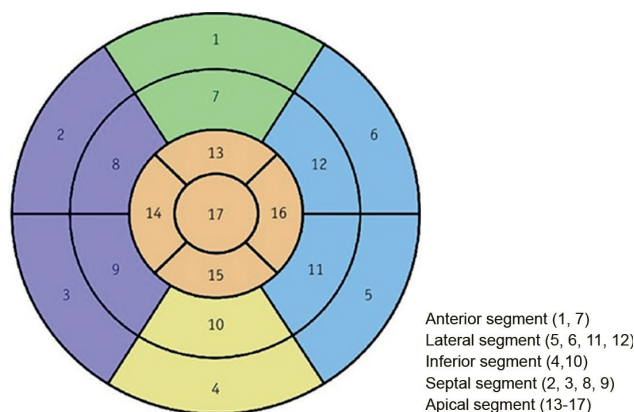
### Justified ICD treatment

The follow-up period for the patients was  $27.1 \pm 13.2$  months. During the follow-up period, justified ICD activations (shock/ATS) were recorded in 26 patients (35.1%). Of these, 15 patients had triggers due to paroxysms of ventricular tachycardia, and 11 patients had VF. Unreasonable triggers, as well as cases where episode endograms were unavailable, were not included. In the ICD triggered group, there was a higher percentage of LV scar tissue (30% [27;34] and 21% [10;27], respectively,  $p = 0.001$ ) and a greater extent of scar tissue expressed by the number of affected LV segments ( $p = 0.003$ ). Atrial fibrillation was more common in the group of justified ICD activations (53.8% and 29.2% respectively  $\chi^2 = 4.367$ ,  $p = 0.037$ ). The diagnostic significance of LGE percentage in predicting reasonable ICD activation was evaluated using the ROC-curve method. The area under the curve was  $0.809 \pm 0.051$  (95% confidence interval (CI) 0.7-0.9), and an optimal separating value of 14% was chosen (sensitivity 81% and specificity 75%). The chance of a reasonable trigger was increased by 11% for LGE greater than 14% (odds ratio (OR) 1.111 CI 95% 1.023-1.205).

Single-factor regression analysis revealed 4 parameters with the highest predictor potential: percent-



**Fig. 1.** Example of slices in short-axis (a), two-chamber (b) and four-chamber (c) projections of the left ventricle, psir single-shot program, delayed accumulation of contrast agent by scar tissue, with subsequent image processing using Medis QMASS MR 7.6 software. Scar tissue is highlighted.



**Fig. 2.** Left ventricular segmentation: the 17-segment model of the left ventricle as defined by the American Heart Association is divided into five large segments.

age of LGE, atrial fibrillation, number of segments with LGE and LGE>14% (Table 3). To avoid possible multicollinearity, only LGE>14% was used in the multivariate analysis. The data obtained were used to construct a multivariate logistic regression model to predict ICD triggering. The model constructed is statistically significant ( $\chi^2=23.331$ ;  $p=0.001$ ). Nijelkerk's coefficient of determination was 0.378 and Hosmer-Lemeshow's coefficient of determination was 0.331. A ROC curve is plotted to determine the quality of the resulting model. Area under the ROC curve  $0.802\pm0.44$  (CI 95% 0.715-0.890) sensitivity 97.6%, specificity 78.3%. The Kaplan-Meier method was used to assess the pattern of ICD triggering in LGE>14% and LGE<14% groups (Fig. 3).

#### Total mortality

During the follow-up period, 21 patients (28.4%) died; the mortality pattern is presented in Fig. 4. In the group of deceased patients, more severe functional class of CHF was more frequent. Also deceased patients had a higher percentage of LV myocardial fibrosis compared to survivors (31% [22;36] and 19% [10;28]  $p=0.001$ ), a higher number of LV myocardial segments with fibrotic tissue (9 [5;11] and 7 [3;9]  $p=0.029$ ). The diagnostic significance of LGE percentage in predicting reasonable ICD activation was evaluated using the ROC-curve method. The area under the curve was  $0.769\pm0.051$  (95% CI 0.67-0.89), and an optimal separating value of 26% was chosen (sensitivity 81% and specificity 75%). The odds of a valid ICD was increased 4-fold for LGE greater than 26% (OR 4.474 CI 95% 1.401-13.205). Single-factor regression analysis re-

vealed 4 parameters with the highest predictor potential: percentage of LGE, CHF 3-4 f.c.l., number of segments with LGE, LGE>26% (Table 3). Only LGE>14% was used in the multivariate analysis. The data obtained were used to construct a multivariate logistic regression model to predict total mortality. The analysis of predictors is presented in Table 4. The model constructed is statistically significant ( $\chi^2=23.438$ ;  $p=0.001$ ). Nijelkerk's coefficient of determination is 0.39 and Hosmer-Lemeshow's is - 0.15. A ROC curve is plotted to determine the quality of the resulting model. Area under the ROC curve  $0.822\pm0.53$  (CI95% 0.717-0.929) sensitivity 95%, specificity 77.4%. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival in LGE>26% and LGE <26% groups (Figure 5).

#### DISCUSSION OF FINDINGS

This retrospective study aims to investigate the MRI characteristics of the scar in patients with ICMP and implanted ICD to see if this technique can improve risk stratification of life-threatening arrhythmias. Among the technically available MRI indicators of the scar, we selected the main ones based on the literature data: the percentage of LGE, scar localization, the pattern of contrast agent accumulation, and the extent expressed in the number of affected LV segments. It is known that fibrosis percentages can vary depending on the method used. In addition to visual assessment for analysis, there are several automatic threshold-based quantification methods [12]. These methods are based on differences in signal intensity between fibrotic and normal myocardium. In one method, the degree of

Table 3.

#### Predictors of adverse outcomes, single-factor regression analysis

| Indicator                      | ICD electrotherapy |       |             | Total mortality |       |              |
|--------------------------------|--------------------|-------|-------------|-----------------|-------|--------------|
|                                | P                  | OR    | CI 95%.     | P               | OR    | CI 95%.      |
| Age                            | 0.911              | 1.004 | 0.937-1.075 | 0.519           | 1.026 | 0.951-1.101  |
| Sex                            | 0.196              | 0.999 | 0.887-1.112 | 0.247           | 0.322 | 0.611-1.112  |
| Body mass index                | 0.152              | 1.086 | 0.970-1.216 | 0.982           | 0.999 | 0.890-1.122  |
| Diabetes mellitus              | 0.560              | 0.657 | 0.157-2.705 | 0.423           | 0.515 | 0.101-2.61   |
| Hypertension                   | 0.661              | 0.532 | 0.030-8.870 | 0.498           | 0.385 | 0.25-6.445   |
| CHF of III-IV functional class | 0.649              | 1.255 | 0.479-3.284 | 0.016           | 3.867 | 1.236-12.097 |
| LVEF                           | 0.242              | 1.047 | 0.970-1.130 | 0.451           | 1.032 | 0.962-1.17   |
| End diastolic volume index     | 0.397              | 1.006 | 0.992-1.021 | 0.944           | 1.001 | 0.986-1.016  |
| LGE >14% (>26%)*               | 0.009              | 1.963 | 1.575-14.17 | 0.024           | 1.421 | 1.252-11.4   |
| Number of segments with LGE    | 0.002              | 1.272 | 1.074-1.507 | 0.029           | 1.183 | 1.010-1.385  |
| LGE quantitatively (%)         | 0.001              | 1.130 | 1.049-1.217 | 0.001           | 1.162 | 1.062-1.217  |
| LGE on the front wall          | 0.459              | 1.174 | 0.535-4.064 | 0.727           | 1.212 | 0.418-3.512  |
| LGE on the septum              | 0.159              | 2.303 | 0.736-7.206 | 0.490           | 1.223 | 0.341-1.534  |
| LGE on the side wall           | 0.865              | 0.920 | 0.354-2.390 | 0.364           | 1.475 | 0.665-2.314  |
| LGE on top                     | 0.150              | 2.322 | 0.144-12.22 | 0.490           | 0.621 | 0.244-1.721  |
| LGE on the bottom wall         | 0.245              | 1.781 | 0.679-4.669 | 0.403           | 1.550 | 0.561-4.288  |
| Transmural pattern             | 0.214              | 1.939 | 0.686-5.482 | 0.051           | 3.275 | 0.965-11.005 |
| Subendocardial pattern         | 0.467              | 1.495 | 0.512-4.312 | 0.418           | 0.596 | 0.172-2.065  |
| Atrial fibrillation            | 0.037              | 2.833 | 1.052-7.632 | 0.621           | 0.762 | 0.264-2.202  |

Notes: CI, confidence interval; OR, odds ratio; \*, for ICD electrotherapy and overall mortality, respectively.

hyperenhancement is determined using various SI thresholds such as 2, 4, or 6 standard deviations (SD) above remote normal myocardium. Another quantification method, known as FWHM, involves a threshold value equal to half of the maximum signal within the scar. Currently, there is no gold standard for quantification of LGE in the myocardium. The preference of the quantification method differs depending on the myocardial disease: the FWHM is often used for ICMP, and the SD threshold method is often used for NICMP [13-16]. In this paper, we used the FWHM method to quantify the LGE. According to the literature, this technique is the most reproducible for any etiology of myocardial lesions and allows using a smaller volume of the necessary sample compared to others [17].

In a systematic review of 19 studies, including 5 studies with ICM, 8 with NICMP, and 6 with a mixed ICMP/ NICMP group, the authors concluded that there was a direct «degree-effect» relationship between the number of LGE and arrhythmic events, regardless of the etiology of ICMP. The odds ratio for ICMP is 5.05 (2.73-9.36), for the general population 5.62 (4.20-7.51) [18]. In the present work, we obtained comparable results, namely the presence of LGE as well as the percentage of LGE correlated with ICD triggering. We obtained a cutoff value of the percentage of LGE of 14%, which is confirmed by both multivariate logistic regression data and the Kaplan-Meier method. In general, the results of the present work complement the data of the world literature; however, in a number of similar works, the authors obtained excellent values of the percentage of LGE. For example, for patients with non-ischemic cardiomyopathy, threshold values of LGE

with prognostic value, according to literature data, range from 1.5% [19], 8% [20] to 13% [21].

Two studies with a similar design from the above meta-analysis that present values for the percentage of LGE in patients with ischemic etiology of CMP should be discussed in more detail. In one study, the authors stated a critical value of 5% for LV LGE in the ICMP group with respect to triggered ICDs with an OR: 6.3 (95% CI: 1.4 to 28.0) [22]. In the work of F.Demirel et al. patients with LGE>11% were more often subjected to ICD activations [23]. These differences, as mentioned above, are probably due to the difference in the methods of LGE quantification in the first paper a visual assessment of the scar was performed, in the second the method of signal intensity thresholding.

Currently, there is limited literature on the effect of LGE pattern on arrhythmia risk in patients with ICMP. In patients with NICMP, subepicardial patterns have been reported to be associated with SCD and intramural pattern with overall mortality [24]. In the study of B.P.Halliday et al., intramural localization of LGE was associated with a 9-fold increase in the risk of SCD in patients with dilated cardiomyopathy and LVEF >40% [19]. In contrast to the above-mentioned studies, the present group was represented only by ICMP patients; therefore, 2 classic patterns of contrast agent accumulation were observed, transmural and subendocardial, in a ratio of 63.5% to 36.5%. No pat-

Table 4.

Predictors of adverse outcomes, multivariate regression analysis

| Indicator              | P     | OR    | CI 95%.      |
|------------------------|-------|-------|--------------|
| Defibrillator triggers |       |       |              |
| LGE >14%               | 0.012 | 1.111 | 1.023-1349   |
| Number of segments*    | 0.363 | 1.118 | 0.879-1.422  |
| Atrial fibrillation    | 0.031 | 3.563 | 1.125-11.289 |
| Total mortality        |       |       |              |
| CHF III-IV FC          | 0.049 | 3.485 | 1.067-12.559 |
| LGE >26%               | 0.008 | 1.198 | 1.045-1.566  |
| Number of segments*    | 0,970 | 0,995 | 0,762-1,299  |

Note: \*, with LGE; FC, functional class

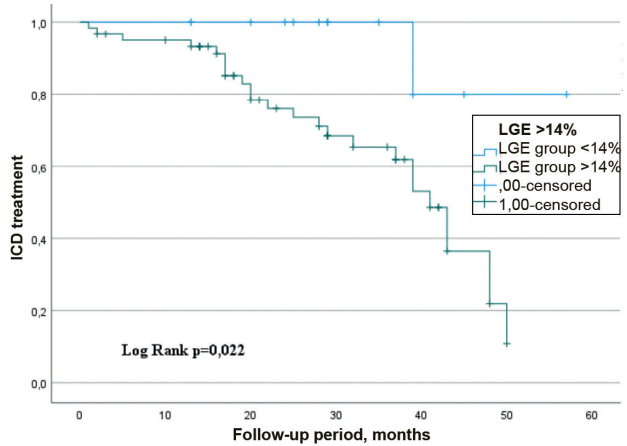


Fig. 3. Kaplan-Meier curve showing the relationship between ICD triggering and LGE levels.

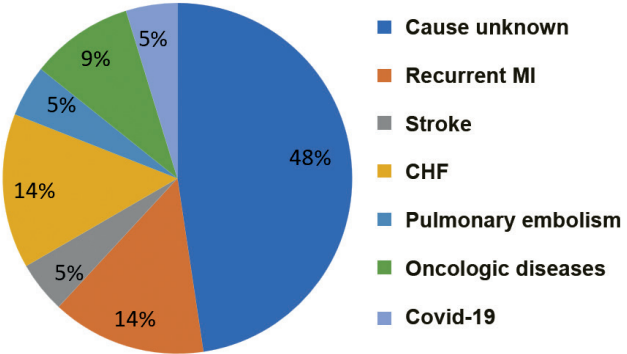


Fig. 4. Patient mortality patterns.

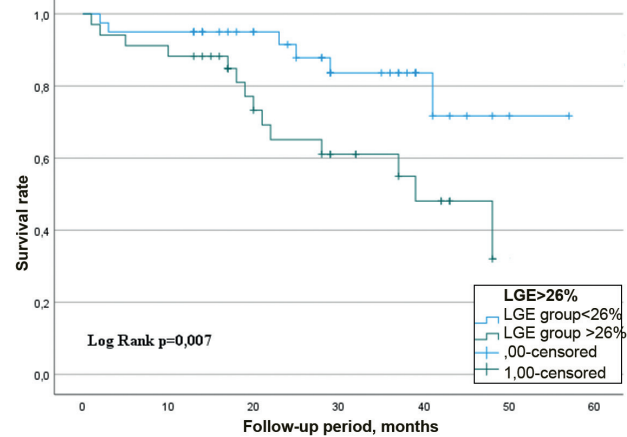


Fig. 5. Kaplan-Meier curve showing the relationship between total mortality and LGE rates.

tern demonstrated an effect on mortality and ICD therapy. Probably, the transmural nature of LV wall damage itself does not increase the risk of life-threatening arrhythmias in comparison with subendocardial damage, but the fact of scar tissue presence as a substrate for re-entry is of importance. The obtained data confirm the result of the study by A. Barison et al. who also found no significant association between LGE pattern and the risk of ICD shock or the combination of ICD shock and cardiac death [21].

LGE localization in the present observation group was not associated with either appropriate ICD therapy or mortality. However, a number of authors have stated that localization of LV fibrotic tissue may be of great importance in predicting rhythmic events in both the ICMP and NICMP groups. In a study by A. Barison et al., the septal LGE was a single-factor predictor of VA, the lateral wall LGE was a single-factor predictor of mortality, and the inferior wall LGE was a single-factor predictor of both adverse outcomes of patients with NICMP [21]. In another study in ICMP patients, the presence of LGE in the interventricular septum was the strongest predictor of VA and major cardiac events (MACE), the authors attributed this to involvement of the conduction system. The localization of LGE on the anterior wall was the most significant predictor of ventricular arrhythmias [16]. The differences may be explained by the fact that the first study examined NICMP patients with fundamentally different mechanisms of scar tissue formation, and the second study had differences with respect to end points, such that the present study evaluated reasonable actuations and

overall mortality, whereas the colleagues' study recorded both sustained and unstable ventricular tachycardia and a list of major cardiac events.

From the results of this study, we can conclude that patients with EF less than 35% and LGE greater than 14% may potentially have a higher chance of life-threatening arrhythmias. Further study may allow for individualization of approaches to primary prevention of SCD, which is particularly important in the context of the limited availability of these devices. We also see that patients with LV fibrosis volume exceeding 26% have worse prognosis in the remote period despite ICD implantation.

### Limitations of the study

The limitations of the study include its retrospective nature and small sample size. The technique of LGE determination allows to verify only local fibrosis, while diffusely fibrosed myocardium is problematic to verify, which may explain the absence of fibrosis in 15% of our patients. This can be avoided by using more advanced scanning and post-processing programs such as T1-T2 mapping, extracellular space volume (ECV) determination. Also, peri-infarct (or «gray») areas were not evaluated in the present study, nor were the entropy values of scar tissue assessed.

### CONCLUSION

In the present study, reasonable ICD triggers (shock/ATS) were recorded in 35.1%, with an overall mortality of 28.4%. The association between ICD triggering and degree of LGE occurred at LGE >14%. The association between total mortality and the degree of LGE occurred at LGE >26%.

### REFERENCES

1. Schrage B, Uijl A, Benson L, et al. Association Between Use of Primary-Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Mortality in Patients With Heart Failure: A Prospective Propensity Score-Matched Analysis From the Swedish Heart Failure Registry. *Circulation*. 2019;140(19): 1530-1539. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043012>.
2. Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *European Heart Journal*. 2020;41(36): 3437-3447. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa226>.
3. 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>.
4. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110(25): 3760-3765. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7>.
5. Ilov N.N., Palnikova O.V., Stompel D.R., et al. Risk stratification of sudden cardiac death in patients with heart failure: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;(1):172-179 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
6. Golukhova E.Z., Aleksandrova S.A., Berdibekov B.Sh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4776. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4776>.
7. 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>.
8. Shlevkov N.B., Zhambayev A.A., Gasparian A.Zh., et al. «Characteristic of fibrotic myocardial lesions associated with life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathies». *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(9): 42-47. (In Russ.).
9. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for health-care professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-542. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>.
10. Popyl'kova O.V., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Experience of the satellite clinics network in the system of remote monitoring of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Journal "Annaly aritmologii"*. 2016;13(3): 183-188 (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritm.2016.3.7>.
11. Trunova O.S., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Influ-

- ence of remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator on the quality of life of patients. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(1): 17-23 (in Russ). <https://doi.org/10.25760/VA-2019-95-17-23>
12. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>.
13. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Comparison of myocardial fibrosis quantification methods by cardiovascular magnetic resonance imaging for risk stratification of patients with suspected myocarditis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2019;21(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0520-0>.
14. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(12): 2383-2389. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.020>.
15. van der Velde N, Hassing HC, Bakker BJ, et al. Improvement of late gadolinium enhancement image quality using a deep learning-based reconstruction algorithm and its influence on myocardial scar quantification. *European Radiology*. 2021;31(6): 3846-3855. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07461-w>.
16. Tat E, Ball C, Camren GP, et al. Impact of late gadolinium enhancement extent, location, and pattern on ventricular tachycardia and major adverse cardiac events in patients with ischemic vs. non-ischemic cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9: 1026215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1026215>.
17. Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011;4(2): 150-156. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.11.015>.
18. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2016;9(9): 1046-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>
19. Halliday BP, Baksı AJ, Gulati A, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2019;12(8 Pt 2): 1645-1655. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.015>.
20. Shin DG, Lee HJ, Park J, et al. Pattern of late gadolinium enhancement predicts arrhythmic events in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2016;222: 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.122>.
21. Barison A, Aimo A, Mirizzi G, et al. The extent and location of late gadolinium enhancement predict defibrillator shock and cardiac mortality in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2020;307: 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.028>.
22. Klem I, Weinsaft JW, Bahnson TD, et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(5): 408-420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.070>.
23. Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(2): 392-399. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.132>.
24. Acosta J, Fernández-Armenta J, Borràs R, et al. Scar Characterization to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: The GAUDI-CRT Study. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2018;11(4): 561-572. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.021>.





<https://doi.org/10.35336/VA-1209>

LASER CATHETER ABLATION OF ATRIAL ZONES WITH GANGLIONATED PLEXI:  
IMPACT ON ATRIAL FIBRILLATION INDUCIBILITY AND THE RISK OF ESOPHAGEAL DAMAGE  
IN EXPERIMENTAL SETTINGS

A.D.Vakhrushev, E.I.Condori Leandro, L.E.Korobchenko, L.B.Mitrofanova, D.S.Lebedev, E.N.Mikhailov  
FSBI «Almazov NMRC» of MH RF, Russia, Saint Petersburg, 2 Akkuratova str.

**Aim.** To study the potential applicability of transcatheter laser ablation for the destruction of atrial ganglionated plexi (GP) zones and the safety of this technique in relation to inadvertent esophageal damage.

**Methods.** This was a two-stage investigation: (1) *ex vivo* experiments: the risk of esophageal damage during ablation on the dorsal (posterior) left atrial (LA) wall was assessed; three swine organ complexes were used, which included the heart, lungs and esophagus; (2) *in vivo* experiments assessing the effects of laser catheter ablation of GP zones on the inducibility of atrial fibrillation (AF) and changes in atrial effective refractory period - included 13 landrace pigs (average weight  $38.8 \pm 1.2$  kg).

*Ex vivo*: laser catheter ablations were performed from the endocardial surface of the LA towards the esophagus with a power of 15 watts of varying duration; ablation was performed under thermal scanning of the LA and esophagus; then a macroscopic examination of the myocardial and esophageal walls was performed.

*In vivo*: before and after catheter laser ablation (15 W) of the GP zones in the right atrium and atrial septum, atrial ERP was assessed with programmed stimulation, and AF induction with high-frequency (33 Hz, 2 min) stimulation was evaluated. At the end of the experiment, the animals were euthanized, and the heart and lungs were collected in a single unit.

**Results.** *Ex vivo* experiments: in two cases, damage to the endocardium of the LA was detected at an exposure time of 30 s. Damage to the esophagus was observed with a longer exposure time ( $> 30$  seconds) with a  $11.3$ - $15.4^{\circ}\text{C}$  increase in temperature. In the *in vivo* experiments, 78 laser applications ( $6 \pm 1$  in one swine) were delivered to the posterior wall of the right atrium and atrial septum.

Atrial effective refractory period was not altered after ablation ( $183 \pm 20$  ms vs  $186 \pm 18$  ms,  $P=0.99$ ). At the baseline, AF was induced in 12 out of 13 animals (92%). After ablation, AF was induced in 7 animals (54%) ( $P=0.03$ ). There was a trend toward a decrease in the duration of AF after laser ablation of GP zones ( $18$  [5; 141] vs.  $2$  [0; 14] s after ablation,  $P=0.06$ ). Transmural damage was observed in 46% of the hearts. No damage to extra-cardiac structures was detected.

**Conclusion.** *Ex vivo*, laser ablation on the dorsal (posterior) wall of the LA with a power of 15 W and duration  $< 30$  s does not lead to visible damage to the esophagus. Laser ablation of atrial GP zones is feasible and reduces the inducibility of AF. No change in atrial effective refractory period is detected following GP zones ablation, when performed from the right atrium.

**Key words:** atrial fibrillation; radiofrequency ablation; laser ablation; experimental study

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 27.10.2023 **Revision received:** 18.11.2023 **Accepted:** 29.11.2023

**Corresponding author:** Alexandr D. Vakhrushev, E-mail: [advakhrushev@gmail.com](mailto:advakhrushev@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.

A.D.Vakhrushev - ORCID ID 0000-0003-0116-7753, E.I.Condori Leandro - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, L.E.Korobchenko - ORCID ID 0000-0001-7185-0983, L.B.Mitrofanova - ORCID ID 0000-0003-0735-7822, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N.Mikhailov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

**For citation:** Vakhrushev AD, Condori Leandro EI, Korobchenko LE, Mitrofanova LB, Lebedev DS, Mikhailov EN. Laser catheter ablation of atrial zones with ganglionated plexi: impact on atrial fibrillation inducibility and the risk of esophageal damage in experimental settings. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 44-53. <https://doi.org/10.35336/VA-1209>.

Disbalance of the autonomic nervous system contributes significantly to the pathogenesis of cardiovascular disease. In hypertension, ischemic heart disease, and chronic heart failure, pathophysiological mechanisms involve the excessive activation of the sympathetic nervous system alongside a reduction in parasympathetic activity [1]. Al-

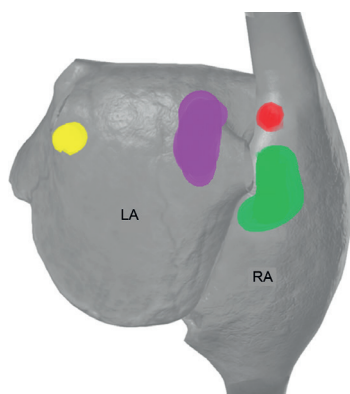
terations in parasympathetic nerve activity significantly contribute to the development and maintenance of cardiac arrhythmias, including atrial fibrillation, sinus node dysfunction, and atrioventricular (AV) junction dysfunction [2].

Ganglionic plexuses (GP), primarily situated on the epicardial surface within the fat pads of the left and

right atria, play a crucial role in the pathophysiology of atrial fibrillation (AF). The destruction of these plexuses has been proposed as a potential method to prevent the recurrence of this arrhythmia [3]. In 2011, L. Calò et al. conducted a clinical study on patients with “vagal” paroxysmal AF, performing ablation of right atrial GP without pulmonary vein isolation. The study demonstrated efficacy in 70% of the patients [4].

Increased parasympathetic tone, which depresses sinus node automaticity and AV conduction, can be counteracted at the organ level by destroying GP and nerves [5]. Attempts at targeted correction of parasympathetic influences using catheter-based radiofrequency interventions are known as cardiac neuroablation [6]. Currently, cardiac neuroablation lacks formal indications for use. However, its potential role in preventing recurrent atrial fibrillation, correcting sinus node dysfunction, treating AV block, and managing vasovagal syncope is being intensively studied [5, 7].

The current approach to transcatheter cardiac neuroablation involves targeting nerves and atrial ganglia in both the right atrium (in accumulation sites - posterior septal region of the right atrium, fat pad in the area between the atria) and the left atrium (LA)



**Fig. 1. Schematic representation of the location of the ganglionic plexuses (GPs) of the heart in pigs [11], where LA, left atrium; RA, right atrium; yellow, left atrial GP; purple, posterior GP; red, ventral right atrial GP; green, right atrial GP.**



**Fig. 2. Example of high-frequency stimulation (B 1-2) and induction of atrial fibrillation, where standard surface ECG leads are shown in green and endograms from a ten-pole diagnostic electrode placed in the proximal part of the coronary sinus are shown in white.**

(near the mouth of the pulmonary veins and in the interatrial sulcus) [3].

In addition to the commonly used radiofrequency ablation, other methods of myocardial and nerve element destruction, such as ultrasound, chemical ablation, and electroporation, are currently under investigation. Laser exposure is also a promising method of thermal ablation. The main advantages of laser energy include its ability to focus energy precisely, generate the highest temperature at a depth beyond the application surface, and effectively target deeper structures. This approach minimizes collateral damage to the endocardium or vascular intima [8, 9].

The aim of this experimental work was to investigate the feasibility of using laser catheter exposure for cardiac neuroablation and to evaluate the safety of laser ablation on the dorsal (posterior) wall of the LA, particularly concerning the risk of esophageal injury.

Esophageal thermal injury is the most threatening complication of ablations in the LA due to the risk of atrial-esophageal fistula formation, with a mortality rate of 85% [10]. Therefore, one of the objectives of the study was to determine the potential risk of damage to the esophageal wall during laser applications in the atria near its course. In pigs, the esophagus is in close proximity to the dorsal wall of the LA, as in humans. However, *in vivo* ablations in the LA are significantly hampered due to anatomical features. Performing an *ex vivo* study allows for standardized assessment of thermal damage, as well as application in the atrium directly opposite the ventral esophageal wall.

## METHODS

### Ex vivo laser myocardial ablation experiment

The *ex vivo* experiment entailed simulating transcatheter ablation in the LA on the dorsal wall (equivalent to the posterior wall in humans) with an evaluation of the potential risk of esophageal injury.

Three pig organ complexes, comprising the heart, lung, and esophagus, sourced from an agricultural facility, were utilized to examine the temperature effects of laser applications on the endocardial side of the left atrium myocardium and to assess potential collateral damage to the esophagus during laser ablation on the dorsal wall of

the left atrium. The organocomplexes were placed in a container for the experimental procedure. For the experiment, a laser energy source (wavelength 1064nm; Medilas D, Dornier Medtech, Wessling, Germany) and a prototype guided laser irrigated catheter (SMTS, Moscow, Russia) with a diameter of 8.5 Fr were utilized. The inferior and superior vena cava were secured on the bench, and a vertical incision was made through the anterior wall of the left atrium for direct visualization of the dorsal wall. The esophagus was positioned behind the dorsal wall of the LA in its typical

Table 1.

Temperature measurement during laser ablation and evaluation of esophageal lesions

|                                                    | Organocomplex 1 |      |      |      |      |      |  | Organocomplex 2 |      |      |      |      |      |  | Organocomplex 3 |      |      |      |      |      |  |
|----------------------------------------------------|-----------------|------|------|------|------|------|--|-----------------|------|------|------|------|------|--|-----------------|------|------|------|------|------|--|
| Ablation duration, s                               | 0               | 15   | 30   | 45   | 60   | 75   |  | 0               | 15   | 30   | 45   | 60   | 75   |  | 0               | 15   | 30   | 45   | 60   | 75   |  |
| Left atrial temperature, °C                        | 17              | 32.2 | 30   | 26.4 | 36.3 | 36.5 |  | 10.8            | 22.8 | 33.7 | 41.4 | 44.3 | 40.3 |  | 14.2            | 28.2 | 35.2 | 39.2 | 29.1 | 48.6 |  |
| Temperature in the inner part of the esophagus, °C | -               | 26.9 | 25.8 | 29.5 | 30.8 | 32.8 |  | -               | 23.7 | 25.6 | 30.7 | 33.5 | 27.6 |  | -               | 19.5 | 28.1 | 26.4 | 33.8 | 36.5 |  |
| Temperature in the outer part of the esophagus, °C | 18.4            | 21   | 38.5 | 28   | 39.7 | 41.8 |  | 20              | 28.1 | 32.6 | 36.4 | 34.3 | 32.3 |  | 15              | 24.2 | 34   | 32.5 | 32.1 | 39.8 |  |
| Left atrial damage                                 | -               | No   | No   | No   | No   | Yes  |  | -               | No   | Yes  | Yes  | Yes  | Yes  |  | -               | No   | Yes  | Yes  | Yes  | Yes  |  |
| Transmural damage to the left atrium               | -               | No   | No   | No   | No   | Yes  |  | -               | No   | Yes  | Yes  | Yes  | Yes  |  | -               | No   | No   | No   | No   | Yes  |  |
| Collateral damage to the esophagus                 | -               | No   | No   | No   | No   | Yes  |  | -               | No   | No   | Yes  | Yes  | Yes  |  | -               | No   | No   | No   | No   | Yes  |  |

Table 2.

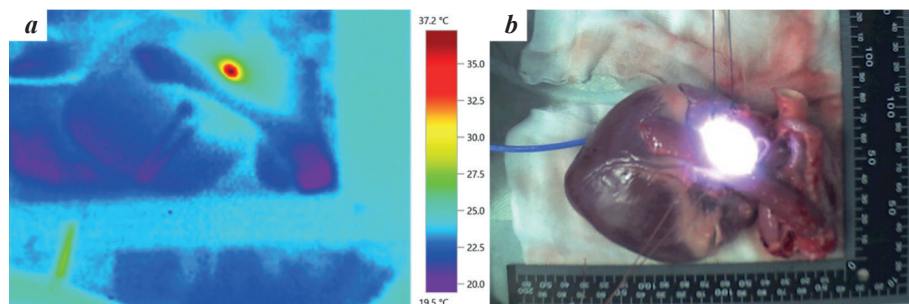
Electrophysiologic parameters before and after laser ablation of ganglionic plexuses

| Animal # | Weight, kg | EARP before ablation, ms | AFD before ablation, s | EIT | SRRT before ablation, s | Number of ablations, n | EARP after ablation, ms | AFD after ablation, s | EIT | SRRT after ablation, s |
|----------|------------|--------------------------|------------------------|-----|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----|------------------------|
| 1        | 39.2       | 170                      | 300                    | Yes | -                       | 6                      | 190                     | -                     | -   | -                      |
| 2        | 37         | 150                      | 5                      | No  | 6                       | 6                      | 150                     | 5                     | No  | 6                      |
| 3        | 37.3       | 190                      | -                      | -   | -                       | 6                      | 180                     | 60                    | No  | 61                     |
| 4        | 39.6       | 160                      | 28                     | No  | 29                      | 5                      | 170                     | -                     | -   | -                      |
| 5        | 39         | 170                      | 20                     | No  | 21                      | 7                      | 190                     | -                     | -   | -                      |
| 6        | 38.8       | 150                      | 300                    | Yes | -                       | 6                      | 150                     | 100                   | No  | 101                    |
| 7        | 40.8       | 200                      | 141                    | No  | 142                     | 6                      | 200                     | 7                     | No  | 8                      |
| 8        | 37.9       | 200                      | 300                    | Yes | -                       | 6                      | 200                     | 300                   | No  | -                      |
| 9        | 39.5       | 200                      | 4                      | No  | 5                       | 6                      | 200                     | 2                     | No  | 3                      |
| 10       | 40.8       | 200                      | 14                     | No  | 15                      | 6                      | 200                     | 14                    | No  | 15                     |
| 11       | 39.5       | 200                      | 3                      | No  | 4                       | 6                      | 200                     | -                     | -   | -                      |
| 12       | 37.6       | 200                      | 5                      | No  | 6                       | 6                      | 200                     | -                     | -   | -                      |
| 13       | 37.5       | 200                      | 18                     | No  | 19                      | 6                      | 200                     | -                     | -   | -                      |

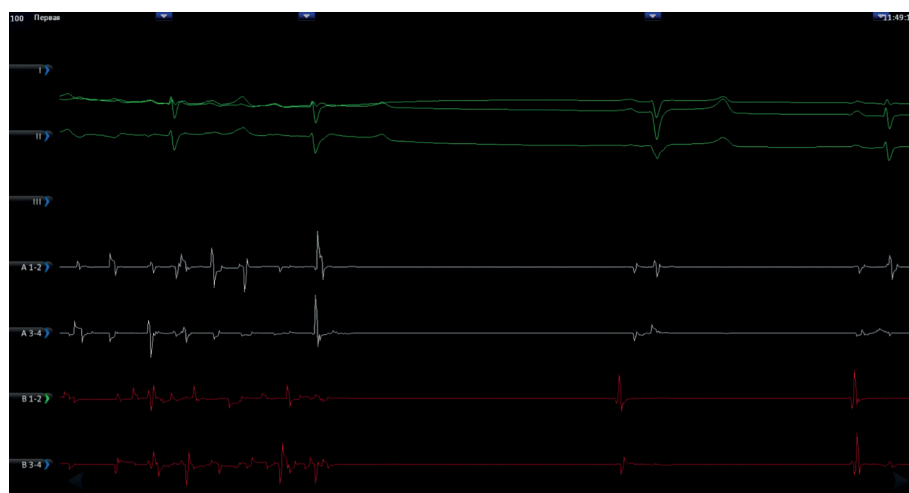
Note: EARP, effective atrial refractory period; AFD, atrial fibrillation duration; EIT, electroimulsive therapy; SRRT, sinus rhythm recovery time.

anatomical location. A longitudinal incision was made along the dorsal wall of the esophagus, extending from the upper third to the lower third, to facilitate observation and temperature measurement at the surface of the ventral

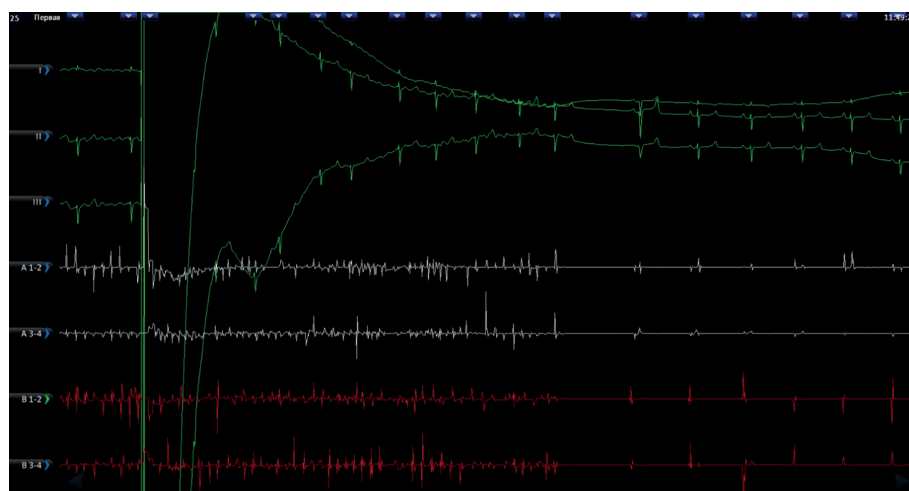
esophageal mucosa. To measure the temperature, a Flir E6 thermal imaging camera (Flir, Sweden) was mounted at 30 cm. The ablation protocol included 15 W exposure, irrigation at a rate of 40 ml/min, and applications of 15,



**Fig. 3.** Thermographic registration of temperature changes in a pig heart preparation during laser energy application using a thermal imaging camera, where the maximum temperature at the contact point is 37.2 °C (a - thermographic image of laser catheter contact with a pig heart preparation, b - application of laser action on the posterior wall of the left atrium).



**Fig. 4.** Restoration of sinus rhythm after induction of atrial fibrillation in pig #1 using high-frequency electrocardiostimulation after laser cardiac neuroablation, where A 1-2 and A 3-4 are endogram recordings from the diagnostic electrode placed in the coronary sinus; abl 1-2 are endogram recordings from the ablation electrode.



**Fig. 5.** Attempt to restore sinus rhythm using electrical cardioversion in a sustained paroxysm of atrial fibrillation caused by high-frequency electrical cardiac pacing, where A 1-2, A 3-4 are endogram recordings from the ablation electrode, B 1-2 and B 3-4 are endogram recordings from the diagnostic electrode placed in the coronary sinus.

### In vivo laser ablation of pigs myocardium

Under previous experimental conditions, transseptal puncture and manipulation of the left atrium in pigs have been demonstrated to be significantly restricted and associated with a high risk of complications. This limitation arises due to the small distance between the interatrial septum and the posterior (dorsal) wall of the left atrium [14]. In our study, during catheter ablation of GP areas *in vivo*, we were constrained to performing exposures solely in the right atrium, targeting anatomical regions with a concentration of ganglionic plexuses. A schematic representation of the location of the areas of highest atrial GP concentration in pigs is presented in Fig. 1 [11].

Experimental operations were performed on 13 pigs of the Landrace line (mean animal weight was  $38.8 \pm 1.2$  kg). The experimental study was approved by the Committee for the control of the maintenance and use of laboratory animals of the FSBI «Almazov NMRC» of the Ministry of Health of Russia. The procedures were acute, that is, the animals were withdrawn from the experiment at the end of surgery. All procedures were performed in an experimental operating room equipped with a mobile fluoroscopic unit (BV Endura, Philips, the Netherlands) and the Biotok Unity

non-fluoroscopic navigation system (Biotok, Tomsk, Russia). Sedation was performed by intramuscular injection of 1.5 ml of Zoletil 100 solution (Virbac, France), followed by peripheral venous access to the subcutaneous auricular vein. Then tracheal intubation was performed and invasive ventilation was performed (WATO EX-35 device, Mindray, China) with the following parameters:  $\text{FiO}_2$  - 0.3, respiratory volume - 10 ml/kg, positive end-expiratory pressure - 6 cm of water column. Anesthesia was maintained using 1% isoflurane (Baxter, Puerto Rico). Puncture and cannulation of the right femoral artery and right femoral vein were performed. A 12 F diameter Flexcath multi-purpose steerable intraducer (Medtronic, Ireland) and a 7 F diameter hemostatic intraducer (Avanti, Cordis, USA) were placed in the femoral vein region. A 7 F diameter hemostatic intraducer (Avanti, Cordis, USA) was placed in the right femoral artery. After performing vascular accesses, heparin solution was administered intravenously (B. Braun, Germany) at a dose of 300 U/kg. The level of activated clotting time was monitored every 30 minutes, with a target level of  $\geq 250$  seconds.

The Biotok system (Tomsk, Russia) with built-in programmable pacemaker was used for endocardial electrophysiologic study. A 10-pole unguided Webster electrophysiology catheter (Biosense Webster, USA) was inserted into the region of the right femoral vein through a short 7 F hemostatic intraducer and positioned into the coronary sinus region under fluoroscopic control. The effective refractory period (ERP) of the atria was assessed using a technique commonly accepted in clinical practice. This involved placing a ten-pole diagnostic electrode in the coronary sinus and delivering a series of eight electrical impulses with identical amplitude and frequency to the atrial myocardium. The ninth pulse is then applied with a gradually decreasing time interval until no atrial myocardial response to the pulse is recorded. The cycle of an additional, ninth pulse in which the atrial myocardium has not responded to the electrical impulse is considered an atrial ERP. Atrial stimulation was then performed for 2 minutes using high-frequency electrical atrial stimulation (33 Hz) to induce AF (Figure 2). When stimulation was turned off, the fact of AF induction was recorded and the time for which AF continued was measured. In case if AF did not resolve on its own within 5 minutes, sinus rhythm was restored using external biphasic electrical cardioversion (200 J).

#### Transvascular laser ablation of right atrial GP

After restoration of sinus rhythm, a prototype fiberoptic catheter for laser ablation (SMTS, Russia) was inserted into the right atrial cavity through a steerable intraducer placed in the right femoral vein and connected to a laser energy generator (Medilas D, Germany). Under the guidance of the nephluoroscopic navigation system "Biotok," the catheter was positioned in the transition area between the dorsal wall of the right atrium and the interatrial septum. Subsequently, a series of laser applications were administered with 4-6 mm between ablation points, employing the following parameters: 15 Watts of power, 30 seconds duration per application, and an irrigation rate of 40 ml/min. Ablation was performed using continuous wave laser energy with a wavelength of 1064 nm. After

laser myocardial ablation, a repeat of the AF induction protocol was performed.

#### Pathomorphological study

At the end of the experiment, the animals were euthanized by intravenous injection of a lethal dose of potassium chloride solution. After the onset of biological death, heart and lungs were harvested in a single block. The preparation was fixed in 10% buffered formalin solution for further macroscopic and histologic examination. Histologic examination was performed according to standard protocols using hematoxylin and eosin staining of paraffin sections. Morphometric analysis was performed using LeicaApplicationSuite V 4.5.0 image analyzer and LeicaScope (Germany).

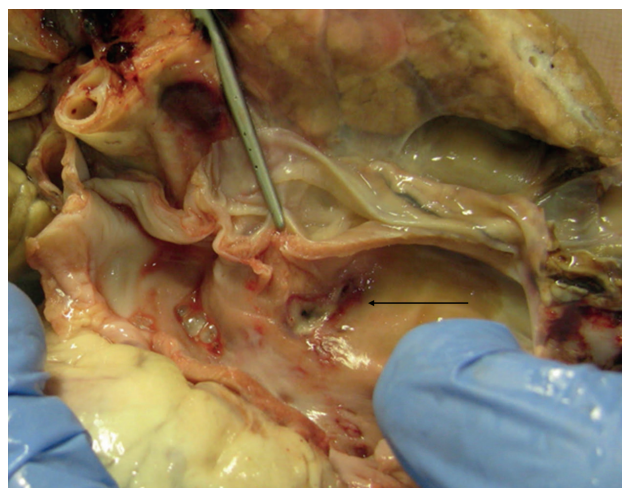
#### Statistical analysis

The database was created in MS Excel program. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 12 statistical package (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Categorical measures are represented by frequencies and percentages of the total number of observations. Quantitative data were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov criterion. Data are described as mean  $\pm$  standard deviation ( $M \pm SD$ ) in case of a normal distribution; median, 25% and 75% quartiles in case of a distribution other than Gaussian. The Mann-Whitney or Wilcoxon test was used to analyze the differences of indicators with such distribution, and t-test was used for indicators with normal distribution. Chi-square analysis was performed for categorical variables. Differences were considered significant at  $P < 0.05$ .

## RESULTS

#### Results of ex vivo laser ablation

A total of 15 applications were made on the dorsal wall of the LA. No visible myocardial damage was observed after 15-second applications, but 30-second applications revealed atrial wall damage in samples #2 and #3 (Table 1). Transmural myocardial damage and esophageal damage were achieved in organ complex #2 after 30, 45, 60, and 75 seconds with temperatures that ranged from 32.3 °C to 36.4 °C on the external side of the esophagus (an 11.3-15.4 °C increase in temperature during ablation



**Fig. 6.** Ablation point after laser application along the posterior wall of the right atrium with black necrosis in the center (marked with an arrow).

over baseline was recorded); and in organ complex #3, transmural myocardial damage and esophageal damage were observed only after 75 seconds of application with a temperature reaching 39.8 °C on the external ventral side of the esophagus (18.8 °C temperature increase). During ablation of the left atrium wall, the mean maximum temperature increase was 27.8°C at 75 seconds of exposure, while the minimum increase was 13°C at 15 seconds of exposure. Significant temperature increases were observed at 15 (P=0.004), 30 (P=0.025), and 75 (P=0.024) seconds of exposure. However, there was no statistically significant temperature increase at 45 (P=0.076) and 60 (P=0.057) seconds. A significant increase in esophageal surface temperature was observed at the end of each laser application at seconds 30 (P=0.018), 45 (P=0.028), 60 (P=0.013), and 75 (P=0.036). There was no statistically significant increase in temperature at 15 seconds (P=0.083). The maximum temperature increase was +20 °C at the 75th second (Fig. 3).

#### Induction of AF, transvascular laser ablation of GP

With high-frequency atrial stimulation, induction of AF was achieved in 92% of cases, in 12 of 13 experimental animals (Table 2). The shortest duration of inducible AF was 4 seconds (animal #11, Fig. 4). The maximum duration of the AF episode >300 seconds was observed in three animals (animals #1; 6; 8) (Fig. 5), and was terminated by electrical cardioversion (200 J). In nine animals, the time to independent recovery of sinus rhythm ranged from 4 to 142 seconds (15 [6; 21]). The mean atrial ERP was 183±20 ms. During laser ablation of atrial GP zones, all animals had persistent sinus rhythm. A total of 78 laser exposures (6±1 laser applications per 1 animal) were performed on the dorsal wall of the right atrium and in the interatrial septum. When induction was attempted again, AF was not induced in 6 experimental animals (46%) (P=0.03 versus initial induction). Seven (53%) had provoked AF; in six of them sinus rhythm recovered on its own. In one pig (#8),

the duration of AF was 300 seconds, followed by electrical cardioversion. There was a trend toward a decreased duration of AF after ablation of atrial GP zones (18 [5; 141] seconds before ablation versus 2 [0; 14] seconds after ablation, P=0.06). Atrial ERP after laser ablation was 186±18 ms, with no statistically significant difference compared with baseline (P=0.99).

#### Pathomorphological examination

In 12 of 13 experimental animals, endocardial lesions were observed, which were presented as irregularly shaped brown spots or hemorrhages located along the dorsal wall of the right atrium and interatrial septum (Fig. 6, Table 3). Transmural damage was observed in 46% of the cardiac organ complexes examined (Table 3). No collateral damage of other organs was detected. Microscopic examination was performed in 10 experimental animals, and a total of 107 atrial wall fragments were analyzed. In animal #4, coagulation necrosis of the ganglionic plexus with intramural location was observed, while in the remaining experimental animals, ganglionic plexuses and nerve fibers appeared visually intact. The observed damage in the atrial myocardium ranged from hemorrhage with fibrin and coagulation necrosis to intramural coagulation changes in cardiomyocytes, characterized by vacuolization and “lumpy” decomposition of cytoplasm accompanied by hemorrhages (Fig. 7).

#### DISCUSSION OF FINDINGS

Our study unveiled that at an application power of 15 W on the posterior (dorsal) wall of the left atrium, the risk of esophageal injury escalates notably for exposures of 30 seconds or longer. However, we hypothesize that shorter exposures might be comparatively safer, given the absence of esophageal wall heating and limited heating of the epicardial surface of the atrium. However, these findings warrant cautious interpretation since thermometry was conducted at

**Table 3.**

#### Macro- and microscopic picture after laser ablation of ganglionic plexuses

| #  | NOD | MDS, mm | DT  | NGD | Microscopic characterization                                                                      |
|----|-----|---------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | No  | 2x2     | No  | -   | -                                                                                                 |
| 2  | No  | 1x2     | No  | -   | -                                                                                                 |
| 3  | No  | 10x6    | Yes | No  | Coagulation necrosis, transmyocardial edema                                                       |
| 4  | No  | 5x5     | No  | Yes | Coagulation necrosis of the endothelium                                                           |
| 5  | No  | 2x1     | No  | No  | Myocardial damage, pitting necrosis.                                                              |
| 6  | No  | -       | No  | No  | Intramural coagulation damage of cardiomyocytes                                                   |
| 7  | No  | 3x2     | No  | No  | Transmural injuries: coagulation necrosis of CMCs with hemorrhage, foci of fibrin deposition      |
| 8  | No  | 5x4     | Yes | No  | Intramural coagulation damage of CMCs with massive hemorrhage                                     |
| 9  | No  | 12x4    | Yes | No  | Coagulation necrosis of endocardium and subendocardial CMCs                                       |
| 10 | No  | 3x2     | Yes | No  | Endocardial fibrin overlay, intramyocardial hemorrhage with small-focal necrosis of muscle fibers |
| 11 | No  | 3x3     | Yes | -   | -                                                                                                 |
| 12 | No  | 4x2     | No  | No  | Intramural coagulation changes in CMCs                                                            |
| 13 | No  | 1x1     | Yes | -   | -                                                                                                 |

Note: NOD - neighboring organs damage; MDS - myocardial damage size, mm; DT - damage transmural; NGD - nerve ganglia damage; CMCs, cardiomyocytes.

room temperature, which differs from the tissue temperature experienced during actual clinical conditions of catheter ablation. We also assessed thermal injury under acute experimental conditions without analyzing potential delayed effects on esophageal wall microcirculation. These delayed effects may lead to secondary trophic damage of the esophageal wall in the long term [15].

In this work, the use of laser technology for cardiac neuroablation with the effect of reducing the inducibility of AF is demonstrated for the first time. The possibility of modification of autonomous nervous regulation by radiofrequency endocardial ablation has been repeatedly demonstrated previously. Radiofrequency current applications in the region of atrial GP location resulted in acceleration of sinus rhythm as well as improvement of AV conduction [16].

To accurately delineate the location of GP high-frequency stimulation from a mapping electrode was employed to evaluate the deceleration of sinus rhythm following electrical activation of the ganglia. However, this approach often resulted in induction of AF during stimulation and was not highly specific. Therefore, an approach to ablate atrial anatomical areas with the highest concentration of GP has been proposed [17-19].

Laser energy sources are widely used in medicine as exposure techniques for various therapeutic and diagnostic approaches [8]. It is now possible to produce small diameter optical fibers capable of conducting sufficient power for medical transvascular interventions [9]. Fiber lasers are potentially applicable for ablation and have advantages over other ablation techniques. Firstly, fiber lasers with high average power ( $>40$  W) are available, and the laser flux can be focused as well as collimated for selective exposure. The exposure may be better titrated and the total time required may be shorter than with radiofrequency or ultrasound ablation. Secondly, laser exposure enables the creation of a substantial temperature gradient that extends significantly deeper than the application surface. This capability facilitates the induction of necrosis in deeply located structures, such as the fat pads on the epicardial surface of the atria. Moreover, the laser wavelength used in our work has sufficient penetrating power to ablate structures on the subepicardial surface. The selectivity of tissue damage using different wavelengths of the laser source has been investigated previously [20]. Nevertheless, the nature of the damage in exposure and the reaction of the surrounding tissues remain insufficiently studied.

Another method of inactivating nerve impulse transmission in the parasympathetic nerve ganglia of the atria is the administration of botulinum toxin. The clinical application of the drug appears promising, but studies have yet to demonstrate reproducible results [21-23].

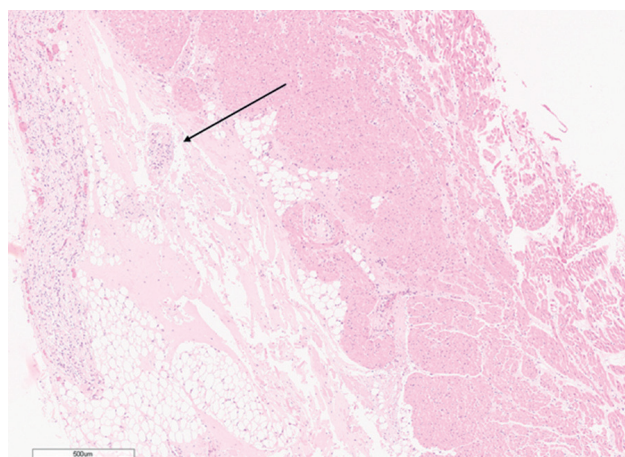
A new method of exposure is the use of pulse electric field, which leads to electroporation and death of myocardial cells in exposure. The potential advantage of this technique in comparison with traditional methods (radiofrequency, laser ablation, cryoablation) is the absence of serious thermal damage to adjacent structures, primarily the esophagus and diaphragmatic nerve. A recent study investigated the effect of electroporation on the duration of atrial ERP as a method

of atrial GP injury in a chronic experiment [24]. ERP was measured before and after ablation with stimulation from the region of the coronary sinus orifice. It was found that GP ablation caused a mean acute prolongation of the atrial ERP by 80 ms. However, 4 months after ablation, atrial ERP shortened, which may be explained by reinnervation [25]. Similar results were obtained in another chronic experimental study in dogs where GP ablation was performed in the right atrium [26]. In our study, given the absence of pronounced damage to the GPs themselves on microscopic examination, this effect may be related to functional disruption of the ganglia, as well as probable damage to nerve outgrowths in the myocardial thickness.

Laser energy is an alternative to radiofrequency ablation, this approach is able to induce deeper damage compared to other ablation methods [13]. Given the small distance between the esophagus and the posterior (dorsal in the case of experimental animals) wall of the LA, the risk of thermal damage to the esophagus due to radiofrequency ablation with subsequent development of atrial-esophageal fistula is up to 0.4% [10]. In *in vivo* experiments, we did not observe any damage to the surrounding structures, and there were no cases of tamponade development after laser exposure.

#### Study limitations

Limitations of this study include the absence of a delayed analysis of nerve damage, as the study was acute in nature, focusing primarily on the electrophysiologic parameters of the atrial myocardium. Additionally, the sample size of *ex vivo* preparations was limited; however, it was adequate to determine the application duration necessary to pose a significant risk of thermal damage to the esophagus. It should be noted that intramural temperature monitoring using thermosensors in the atrial wall, adipose tissue, and esophageal wall was not performed. However, esophageal surface temperature was continuously measured during and after exposure using a thermal imaging camera, and the maximum temperature values were included in the analysis. Also, limitations of the study included the absence of electrophysiologic mapping of nerve ganglia, we used an anatomic approach in determining the target ablation zones; also, physiologic parameters of autonomic nervous system activity were not analyzed.



**Fig. 7. Coagulation necrosis of the nerve ganglion in the ablation zone in pig #4 (arrow).**

## CONCLUSION

In the experiment on animals' catheter laser applications in the projection zones of atrial GP lead to a decrease in AF inducibility. In an *ex vivo* experiment, laser applications

on the dorsal (posterior) wall of the LA with a power of 15 W and a duration of more than 30 seconds can lead to a significant increase in temperature on the esophageal surface, but shorter exposures do not lead to a change in esophageal temperature in the projection of the applications.

## REFERENCES

1. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(19): 1747-1762. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.015>.
2. Martin P. The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction. *Circulation research*. 1977;41(5): 593-599.
3. Shabanov VV, Romanov AB, Turov AN, et al. Five year experience of radiofrequency ablation of ganglionic plexuses in the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2010;61(61): 5-10. (In Russ.).
4. Calò L, Rebecchi M, Sciarra L, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(1): 22-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964262>.
5. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, et al. Simplified Cardioneuroablation in the Treatment of Reflex Syncope, Functional AV Block, and Sinus Node Dysfunction. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2016;39(1): 42-53. <https://doi.org/10.1111/pace.12756>.
6. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneuroablation"- new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.10.003>.
7. Hu F, Zheng L, Liu S, et al. The impacts of the ganglionated plexus ablation sequence on the vagal response, heart rate, and blood pressure during cardioneuroablation. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*. 2021;233: 102812. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102812>.
8. Peng Q. Lasers in medicine. *Reports on Progress in Physics*. 2008;71: 056701.
9. Gerstenfeld EP. Have lasers finally found their niche in interventional cardiology? *Heart*. 2012;98: 525-527. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-30135>.
10. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(22): 2724-2726. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131866.44650.46>.
11. Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, et al. Porcine intrinsic cardiac ganglia. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*. 2003;271(1): 249-258. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10030>.
12. Condori Leandro HI, Vakhrushev AD, Korobchenko LE, et al. Acute effects of laser myocardial ablation in *ex vivo* and *in vivo*. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(1): 47-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-47-54/>
13. Vakhrushev AD, Condori Leandro HI, Goncharova NS, et al. Laser renal denervation: A comprehensive evaluation of microstructural renal artery lesions. *Anatomical record*. 2023;306(9): 2378-2387. <https://doi.org/10.1002/ar.25068>.
14. Hołda MK, Hołda J, Koziej E, et al. Porcine heart interatrial septum anatomy. *Annals of anatomy, Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 2018;217: 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.01.002>.
15. Han HC, Ha FJ, Sanders P, et al. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*. 2017;10(11): e005579. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005579>.
16. Sikorska A, Pilichowska-Paszkiel E, Zuk A, et al. Acceleration of sinus rhythm following ablation for atrial fibrillation: A simple parameter predicting ablation efficacy. *Kardiologia Polska*. 2019;77: 960-965. <https://doi.org/10.33963/KP.14847>.
17. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6: 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.018>.
18. Aksu T, Guler T, Mutluer F, et al. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;54: 177-188. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0421-4>.
19. John L, Mullis A, Payne J, et al. Fractionated mapping of the ganglionated plexi for cardioneuroablation. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2021;12: 4473-4476. <https://doi.org/10.19102/icrm.2021.120405>.
20. Sagerer-Gerhardt M, Weber HP. Open-irrigated laser catheter ablation: influence of catheter-tissue contact force on lesion formation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015;42(2): 77-81. <https://doi.org/10.1007/s10840-015-9977-4>.
21. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery-one-year follow-up of a randomized pilot study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8:1334-1341. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003199>.
22. Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: Three-year follow-up of a randomized study. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 172-177. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.019>.
23. Waldron NH, Cooter M, Haney JC, et al. Temporary autonomic modulation with botulinum toxin type A to reduce atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.021>.

24. O'Brien B, Reilly J, Coffey K, et al. Cardioneuroablation using epicardial pulsed field ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2023;10(6): 238. <https://doi.org/10.3390/jcdd10060238>.
25. Thurber C, Sneider D, Sauer W, et al. Recurrent vasovagal syncope following successful cardioneuroablation. *HeartRhythm Case Reports*. 2023;8: 465-468. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2022.04.001>.
26. Wang X, Zhang M, Zhang Y, et al. Long-Term effects of ganglionated plexi ablation on electrophysiological characteristics and neuron remodeling in target atrial tissues in a canine model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8(5): 1276-1283. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002554>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1206>

# COMBINATION OF ARRYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY WITH LOEYS-DIETZ SYNDROME: CASE REPORT

**M.A.Parfenenko, G.M.Radzhabova, D.S.Tsybulskaya, N.V.Vinogradova, M.A.Shkolnikova, V.Yu.Voinova**  
*Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National  
Research Medical University, Russia, Moscow, 2 Taldomskaya str.*

*Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a hereditary cardiomyopathy - a common cause of sudden cardiac death in children and young adults. Loeys-Dietz syndrome is an ultra-rare connective tissue disorder characterized by aneurysms of the aorta and other large arteries, arterial tortuosity, and joint hypermobility and is associated with pathogenic variants in genes encoding protein components TGF- $\beta$  pathway. We present a rare case of a two-abovementioned genetic disorders combination in a proband with a complex and rapidly progressive cardiovascular syndrome.*

**Key words:** arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; Loeys-Dietz syndrome; connective tissue disorders; heritable cardiovascular disorders; children

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 09.05.2023 **Revision received:** 15.01.2024 **Accepted:** 07.03.2024

**Corresponding author:** Parfenenko Maria, E-mail: [masha.parfenenko@student.msu.ru](mailto:masha.parfenenko@student.msu.ru)

M.A.Parfenenko - ORCID ID 0000-0001-5384-5902, G.M.Radzhabova - ORCID ID 0000-0003-2008-9017, D.S.Tsybulskaya - ORCID ID 0000-0001-9145-7097, M.A.Shkolnikova - ORCID ID 0000-0001-7115-0186, V.Yu.Voinova - ORCID ID 0000-0001-8491-0228

**For citation:** Parfenenko MA, Radzhabova GM, Tsybulskaya DS, Vinogradova NV, Shkolnikova MA, Voinova VYu. Combination of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with Loeys-Dietz syndrome: case report. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(2): 54-61. <https://doi.org/10.35336/VA-1206>.

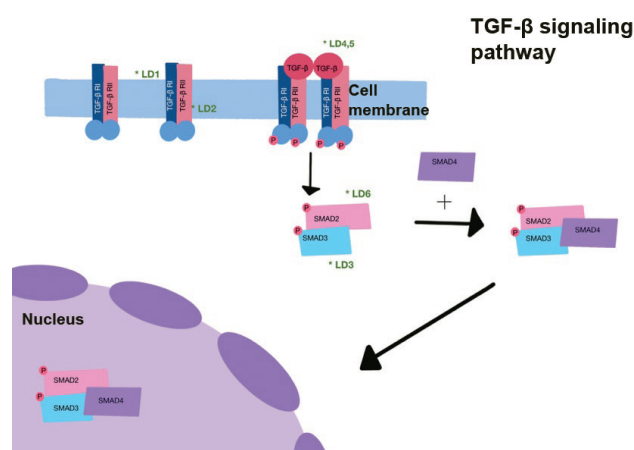
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), an inherited disease characterized by predominant involvement of the right ventricle (RV), is a prevalent cause of sudden cardiac death (SCD) in children and young adults. Often it is the SCD that is the first clinical manifestation of the disease. The incidence of ARVC is estimated to be 1 in 2000-5000 people, with the disease being twice as common and more severe in men [1]. ARVC usually manifests between the ages of 30-40 years, very rarely in children under the age of 10 years [2].

In ARVC, myocardial regions are replaced by fibro-fatty tissue, leading to the emergence of life-threatening cardiac rhythm disorders, accompanied by the appearance of hypokinetic zones. In 50% of cases of ARVC, the initial clinical presentation is often marked by the onset of fatal ventricular tachycardia and SCD [3]. Presumably, a significant role in the progressive myocardial degeneration is played by the process of apoptosis, as well as impaired formation of intercellular contacts [4].

There are 4 stages in the course of ARVC: clinically unidentifiable (myocardial structural abnormalities are minimal or absent, there are no clinical manifestations); arrhythmic (cardiac rhythm disturbances increase); RV heart failure (progressive replacement of cardiomyocytes by fibrous-fatty tissue is accompanied by impaired myocardial contractility) and the stage of biventricular heart failure (lesion of the interventricular septum, formation of aneurysms, atrial fibrillation). The final stage of ARVC is

clinically akin to severe dilated cardiomyopathy (DCMP); hence, differential diagnosis with DCMP becomes imperative when diagnosing advanced stages of ARVC [5].

Typically, the development of ARVC is associated with pathogenic variants in one of eight genes - *PKP2*,

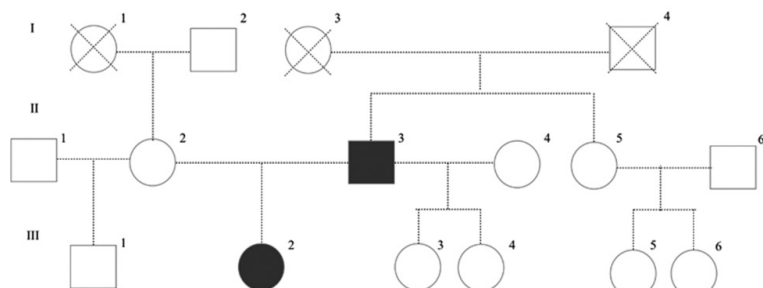


**Fig. 1. TGF- $\beta$  signaling pathway. Interaction of ligand (TGF- $\beta$ ) with the receptor proteins TGFBR1 and TGFBR2 leads to phosphorylation of SMAD family proteins. These proteins form a complex that penetrates into the nucleus where it regulates the expression of target genes of the TGF- $\beta$  signaling pathway. Types of Lois-Dietz syndrome associated with pathogenic variants in genes encoding proteins of this signaling pathway are indicated in green.**

*DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *DES*, and *PLN* [6], most commonly, with dysfunction of desmosomal protein genes, particularly the *PKP2* gene, pathogenic variants in which are responsible for about half of all cases of ARVC [7]. The *PKP2* gene (OMIM: 602861) encodes plakophilin-2, which is a stabilizing part of the connection between the cytoskeleton and cadherins on muscle cell membranes. Structural abnormalities of this protein lead to dissociation of desmoplakin and accumulation of abnormal protein complexes in the cytoplasm and, subsequently, to impaired myocardial formation. Disruption of *PKP2* expression also leads to decreased sodium current and slower signal conduction in cardiomyocytes, which contributes to the development of arrhythmias [8]. Pathogenic variants in the *PKP2* gene are characterized by incomplete penetrance [9]. Other genes associated with the development of ARVC include the *TGFB3* gene, which encodes the TGF- $\beta$ 3 protein, a ligand of the TGF- $\beta$  signaling pathway. Variants in the nontranslated region of this gene were found in nine relatives from one family with ARVC and 40 other healthy members of that family. The findings indicated that *TGFB3* overexpression leads to the development of ARVC, but the specific molecular mechanism underlying this dysregulation of expression has not been determined. [10]

Lois-Dietz syndrome (LDS) is a connective tissue disorder that was first described in 2005 by B.L. Lois, G.S. Dietz et al. The main clinical manifestations noted were: aneurysm of the aorta and other large arteries, pathological tortuosity of the arteries, joint hypermobility, cleft palate, bifurcation of the palatine uvula and hypertelorism of the eyes. At the time of description, pathogenic variants in the *TGFBR1* and *TGFBR2* genes encoding receptors for transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) have been associated with LDS [11].

Currently, 6 different types of LDS are known, each associated with pathogenic variants in genes whose protein products participate in the TGF- $\beta$  signaling pathway (Fig. 1). TGF- $\beta$  signaling pathway is named after the TGF- $\beta$  protein and is essential for the regulation of cell proliferation and differentiation both in embryogenesis and postnatal period [12].



**Fig. 2. Proband's pedigree (III2).** *I1 - died at age 52 years from breast cancer, I2 - arterial hypertension after age 60 years and lumbar disc herniation, I3 - died at age 53 years, underwent 2 mitral valve replacement surgeries and had a history of pancreatic cancer, I4 - arterial hypertension and heart disease unspecified, died at age 50 years. II2 - moderate joint hypermobility and skin hyperextensibility, open oval window, history of benign unilateral breast neoplasm, II3 - long-standing arterial hypertension, II5 - obesity and arterial hypertension, III5 - obesity, III6 - obesity.*

The third type of LDS (OMIM: 613795), also known as aneurysm-osteoarthritis syndrome (hereafter referred to as LDS3), is associated with pathogenic variants in the *SMAD3* gene (OMIM: 603109) encoding the protein of the same name [13]. The SMAD3 (Mothers against decapentaplegic homolog 3) protein is a member of the SMAD family and is a messenger protein in the TGF- $\beta$  signaling pathway [14]. Pathogenic variants in the *SMAD3* gene lead to dysregulation of TGF- $\beta$  signaling pathway in aortic tissue, which is the cause of the main clinical features of the disease, such as aortic aneurysm, aortic dissection, aortic valve insufficiency, mitral valve prolapse with regurgitation, and others. Dysregulation of the TGF- $\beta$  signaling pathway is also associated with another, better known connective tissue disease, Marfan syndrome, which is characterized by similar abnormalities in cardiovascular tissues. Also, due to the presence of chest deformity, scoliosis and joint hypermobility, increased skin elasticity, tendency to the occurrence of striae and scars, frequent formation of hematomas, LDS3 has clinical similarities with another connective tissue disease - Ehlers-Danlo syndrome, primarily - with the vascular type. Therefore, a differential diagnosis with the aforementioned connective tissue diseases is recommended when making a clinical diagnosis of LDS3.

The LDS3 phenotype differs from other types of the syndrome in the early onset of osteoarthritis affecting mainly the joints of the lower extremities, as well as in the later manifestation [15]. Other clinical manifestations include dolichostenomelia, intervertebral disc degeneration, spondylolisthesis and spondylosis, atrial fibrillation, left ventricular (LV) hypertrophy, umbilical and inguinal hernias; prolapses of the rectum, uterus, and bladder; malocclusion, high palate, and arachnodactyly.

#### Clinical case

*Proband, a girl, first pregnancy (Fig. 2). She was born at gestational age of 41 weeks, with a weight of 4500 g and body length of 59 cm. Early psychomotor development within normal limits. At the age of 5 years: after a respiratory infection with prolonged hyperthermia, heart murmurs, mitral valve prolapse, and dyspnea on physical exertion were detected for the first time by auscultation. No information on clinical findings during the proband's life from age 5 to 11 years was retained. Echocardiography performed for the first time at the age of 11 years revealed dilatation of the left atrial (LA) cavity. According to Holter monitoring (HM), there were tachycardia throughout the day and single monomorphic ventricular extrasystoles (VES), totaling 622 per day. At the age of 12 years, according to the HM data, negative dynamics were observed, characterized by the appearance of polymorphic extrasystoles, paired extrasystoles, and unstable ventricular tachycardia, including polymorphic episodes with heart rates up to 162 beats per minute. At the age of 13 years, there was an increase in the representation of ectopic activity up to 8720 VESs per day, polymorphism of extrasystole, paired VESs and episodes of unstable ventricular tachycardia persisted.*

First examined by us at the age of 14 years. The proband reported experiencing stabbing sensations in the heart area when agitated, dyspnea, and increased fatigue during moderate physical activity. Additionally, she described sensations of heart palpitations occurring 2-3 times a week, lasting 5-10 minutes, and accompanied by shortness of breath, which resolved spontaneously. No syncopal or presyncopal states were noted. The electrocardiogram (ECG) revealed sinus rhythm with a heart rate of 70-75 beats per minute, leftward deviation of the electrical axis of the heart, single polymorphic VES, episodes of bigeminy, anterior branch of the left bundle branch block, delayed intraventricular conduction, and a corrected QT (QTc) interval of 439-443 milliseconds. At echocardiography against the background of sinus rhythm with HR 62-73 per min and frequent VES, there was minimal aortic regurgitation, dilatation of the annulus fibrosus (AF) (2.42Z), mitral valve prolapse, thickening of the flaps and dilatation of the AF (2.48Z), moderate mitral regurgitation, mild tricuspid regurgitation, mild pulmonary regurgitation, FC dilatation (2.22Z), tendency to pulmonary trunk dilatation. The following was revealed: moderate LV dilatation, moderate LV dilatation, right chamber dimensions - within normal limits, impaired local contractility of LV myocardium, global LV systolic function was slightly reduced (LV ejection fraction according to Simpson 49%), right ventricular systolic function was preserved.

At HM - ventricular ectopic activity in the form of 25191 single polymorphic VESs in the average number of 1169 per hour, including insertion, episodes of bi- and trigeminal type, 1607 paired monomorphic and polymorphic VESs, 62 episodes of ventricular polymorphic accelerated rhythm / paroxysms of unstable ventricular polymorphic tachycardia with HR=89-238 per min lasting 1-7 seconds, 3 paroxysms of ventricular unstable monomorphic tachycardia with HR=151-226 per min (3 QRS). A total of 28634 ectopic ventricular complexes were recorded in a 24-hour period (24% of QRS complexes), a daily circadian type of arrhythmia. During the stress treadmill test, an unstable polymorphic ventricular tachycardia of 4 QRS with HR 230 per min was recorded at the third minute of stage 1. The proband underwent a selection of antiarrhythmic therapy, which consisted of the cardioselective  $\beta$ 1-adrenoblocker atenolol in combination with the class 1C drug propafenone. This treatment regimen resulted in significant positive changes, including: A reduction in the representation of extrasystoles by more than 4 times, with 5,642 single and 98 paired polymorphic ventricular ectopic beats, as well as episodes of bigeminy type, averaging 246 per hour (6% of QRS complexes). Decrease in the number and duration of ventricular tachycardia episodes. Reduction in heart rate during tachycardia events, including 1 paroxysm of ventricular monomorphic tachycardia lasting 4 QRS complexes with a heart rate of 136 beats per minute, and 4 paroxysms of ventricular polymorphic tachycardia lasting 3-4 QRS complexes with heart rates ranging from 87 to 147 beats per minute. Therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors perindopril and aldosterone antagonist spironolactone was prescribed.

At the age of 15 years at the control examination, the proband complains of increased fatigue, low tolerance

to physical exertion, weakness and occasional drowsiness. She denies syncope, but notes a single episode of dizziness accompanied by marked bradycardia and arterial hypotension. She receives therapy with propafenone, atenolol, perindopril and spironolactone with dose adjustment according to weight and examination data.

Body weight and height values greater than the 97th percentile (weight - 80.6 kg, height - 177 cm, BMI - 25.73 kg/m<sup>2</sup>). Physical development is high, but disharmonious due to excess weight. A scoliotic posture disorder and a small funnel-shaped deformity of the thorax were noted. The following clinical features were also noted: high palate, bite disorder - orthodontic correction was performed, hyperextensibility and marbling of the skin, pronounced valgus deformity of the knee joints, flat-valgus setting of the feet, and joint hypermobility - 9/9 Beighton score (Fig. 3). At the time of examination, no osteoarthritis, spondylolisthesis, spondylosis, or other bone pathology was noted. Hepatomegaly, hyperinsulinism, and minor developmental anomalies such as trident, sandal-shaped cleft, and moderate clinodactyly of the fifth toes were observed.

According to ECG data, there is a slowing of atrio-ventricular conduction, impaired intraventricular conduction, impaired repolarization processes in the form of smoothed T teeth in standard and amplified leads. Slight prolongation of QT interval (in wedge position QTc = 438 ms, in orthostasis QTc = 475 ms).

According to the results of echocardiography: mitral valve prolapse with moderate mitral insufficiency, mild tricuspidal insufficiency, mild cor pulmonale insufficiency, minor LV dilatation persists. Global LV systolic function is insignificantly reduced, impaired local contractility of LV myocardium (anteroseptal hypokinesis) is noted. LA volume is at the upper limit of normal. The right chamber dimensions are within normal limits, while there is aneurysmal bulging of the anterior wall of the right ventricle in the projection of the middle third with myocardial thinning up to 2 mm.



**Fig. 3. Photo of the proband: joint hypermobility (a), flat-valgus foot placement (b), posture disorder (c).**

At HM, slowing of intraventricular conduction was registered, as well as polymorphic VES - single (total 4262), paired (total 83), and 2 episodes of unstable polymorphic tachycardia of 3 QRS with HR 100-117 beats/min. A mixed circadian type of arrhythmia was determined.

According to the results of magnetic resonance imaging, the mitral valve leaflets are thickened, and there is prolapse of the anterior leaflet into the LV cavity by 8-10 mm. The displacement of the posterior mitral valve leaflet attachment into the LV cavity by 13 mm, with «twisting» of the basal segment by 7 mm and hyperkinesis; mitral regurgitation 32 ml, regurgitation fraction 26% is also determined. The anterior wall of the RV is up to 3-4mm

thick. An area of «bulging» of the wall with signs of dyskinesia is noted in the inflow part of the RV. Hypo- and dyskinesia in the posterolateral segment of LV with increased trabecularity at the level of the middle third, as well as increased LV myocardial extracellular volume in the posterolateral, posterior, posterior and anterior septal segments of LV at the middle level were noted. In the delayed phases of contrast enhancement, the accumulation of contrast agent along the trabecular part of the LV on the posterolateral segment of the LV at the level of the middle third is noted, consistent with fibroelastosis. Subepicardial accumulation of contrast agent in the posterolateral and posterior segments of LV at the basal

level - changes of non-ischemic genesis - is also noted. The volume of fibrotic altered LV myocardium is about 3-4%.

The proband has chronic heart failure of functional class II according to NYHA (dyspnea on exertion, episodes of dizziness). Due to the presence of a complex cardiac phenotype formed at an early age in the proband, together with extra-cardiac manifestations, genome sequencing was performed as a first-line study. Two genetic variants in two different genes, PKP2 and SMAD3, both in heterozygous state, not previously described in the literature, were detected (Table 1).

The variant in the PKP2 gene is located in the 1st of 13 introns of the gene (transcript ENST00000000070846.10) and results in the disruption of the donor splice site, c.223+2T>G. Pathogenic variants in the PKP2 gene lead to the development of ARVC type 9. The variant does not occur in the gnomAD v3 .1.1 population frequency database, is highly likely to result in splicing disruption as predicted by computer algorithms (SpliceAI, ada, rf)

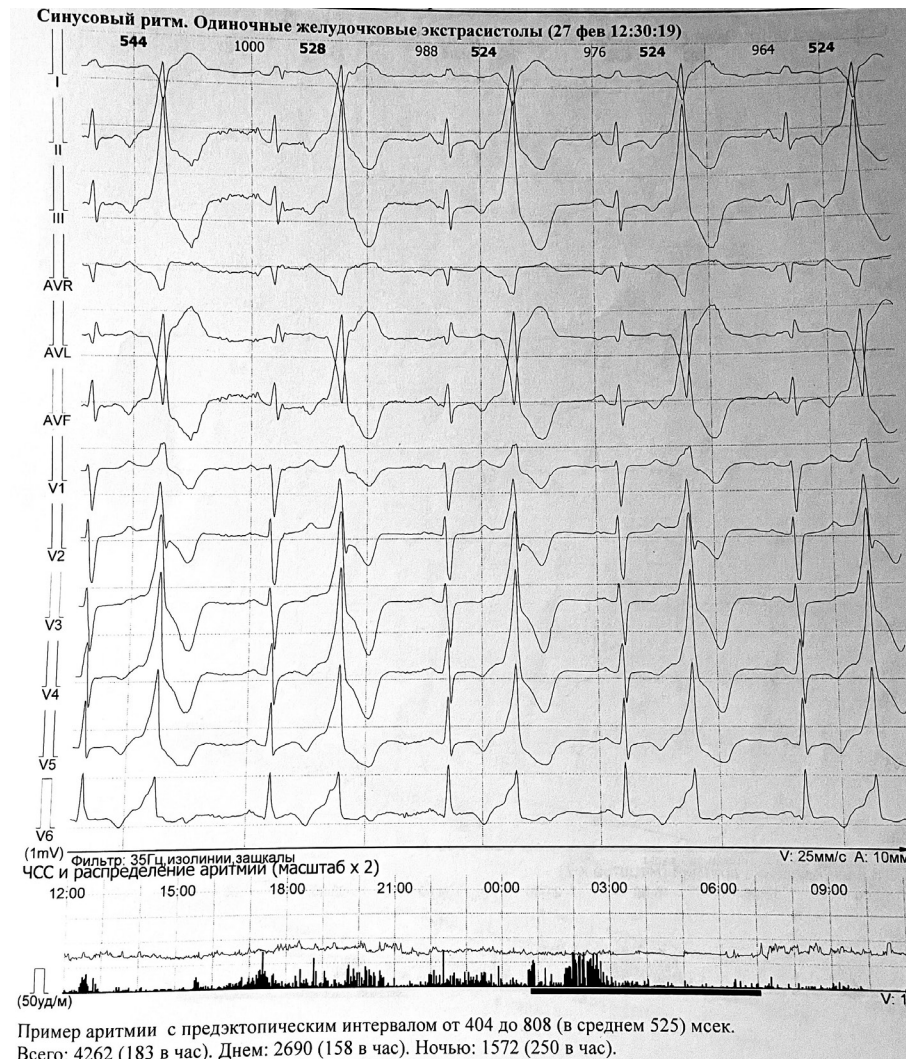


Fig. 4. Example of arrhythmia from the Holter monitoring report of the proband.

Table 1.

#### The results of sequencing the proband's genome

| Gene  | Associated disease (OMIM phenotype number) | DNA modification (HG38) (protein change)                                                              | Zygosity (type of genetic inheritance) | Frequency |
|-------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------|
| PKP2  | ARVC, type 9 (609040)                      | 12:g.32896507A>C<br>ENST00000070846.10: c.223+2T>G                                                    | Heterozygote (dominant)                | 0         |
| SMAD3 | Loeys-Dietz syndrome, type 3 (613795)      | 15:g.67165336_67165337dup<br>ENST00000327367.9: c.484_485dup<br>ENSP00000332973.4: p.Asn163LysfsTer24 | Heterozygote (dominant)                | 0         |

Note: hereinafter ARVC - arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

and loss of function of the corresponding gene copy. The variant was classified as probably pathogenic according to the criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [17]. The criteria in favor of the pathogenicity of this variant were PVS1 (variant resulting in loss of function in a gene, where loss of function is the described disease mechanism), PM2 (variant does not occur in the population sample).

The variant in the *SMAD3* gene is located in the 3rd of 9 exons of the gene (transcript ENSP00000332973.4) and is a duplication of two nucleotides c.484\_485 resulting in a shift of the reading frame and the formation of a premature termination codon for protein synthesis (p.Asn163LysfsTer24). Pathogenic variants in the *SMAD3* gene lead to the development of LDS3. The variant does not occur in the gnomAD v3.1.1 population frequency database, with a high probability of resulting in loss of function of the corresponding gene copy. The variant was classified as probably pathogenic according to ACMG criteria [17]. The criteria in favor of the pathogenicity of this variant were PVS1 (variant resulting in loss of function in a gene, where loss of function is the described disease mechanism), PM2 (variant does not occur in the population sample).

To clarify the pathogenicity of the variants, their inheritance status was verified by analyzing the segregation of variants in the proband's family by Sanger direct automated sequencing. Both variants were found to be inherited from the proband's father (unavailable for clinical examination), who, according to the proband's mother, had unspecified cardiovascular abnormalities from a young age. It is also known from the mother's words that both parents of the proband's father had cardiovascular diseases that caused death before the age of 55.

## DISCUSSION OF FINDINGS

In a proband with evidence of cardiovascular lesions, two previously undescribed in the literature probably pathogenic variants were found in heterozygous state, one in the *PKP2* gene and one in the *SMAD3* gene.

The variant in the *SMAD3* gene is a duplication in exon 3 of two nucleotides c.484\_485 that results in a frameshift and the formation of a premature translation termination codon (p.Asn163LysfsTer24). When genetic variants located not in the last (or in some cases not in the penultimate) exon result in the synthesis of a premature translation termination codon, mRNA expressed from such an allele undergoes nonsense-mediated decay, a mechanism of mRNA «quality control». Early termination codons are recognized

during the first translation of mRNA and trigger nucleolytic pathways for mRNA decay [18]. Because the variant in the *SMAD3* gene in the proband is located in exon 3 of 9, the mRNA product expressed from this allele is highly likely to undergo nonsense-mediated decay.

A variant in the *PKP2* gene located in intron 1 leads to disruption of the donor splice site c.223+2T>G, which is highly likely to result in frameshift and the formation of a premature translation termination codon due to splicing disruption, mRNA with this variant is also highly likely to undergo nonsense-mediated decay. Variants resulting in early termination codon, such as some variants resulting in frameshift, nonsense variants, and some variants resulting in splicing disruption, cumulatively account for 70-90% of all variants associated with the development of ARVC [19]. LV lesions occur in 18% of those with ARVC type 9, less frequently than in other types of ARVC [7]. However, LV myocardial damage in the form of its hypertrophy occurs in a part of patients with LDS3 [20]. It was probably the combination of the two diseases in the proband that led to the fact that ARVC manifested with active LV involvement.

According to the 2020 Padua Diagnostic Criteria, two major criteria for ARVC were obtained: unstable ventricular tachycardia with morphology of left bundle branch block; frequent VESs (Fig. 4). In addition, there is one incomplete major criterion, a LV aneurysm with-

Table 2.

**Clinical manifestations observed in the proband and their relationship to LDS syndrome type 3 and ARVC**

| Clinical manifestation                     | LDS, type 3 | ARVC, type 9 | Other |
|--------------------------------------------|-------------|--------------|-------|
| Ventricular extrasystoles                  | -           | +            | -     |
| Ventricular tachycardia                    | -           | +            | -     |
| QT interval prolongation                   | -           | +            | -     |
| Dilation of the QRS complex                | -           | +            | -     |
| Aneurysmal bulging of the RV anterior wall | -           | +            | -     |
| Fibrous ring dilatation*                   | +           | -            | -     |
| Scoliosis                                  | +           | -            | -     |
| Funnel-shaped chest deformity              | +           | -            | -     |
| LA and LV dilatation                       | +           | -            | -     |
| Disturbance of local contractility of LV   | -           | +            | -     |
| High palate                                | +           | -            | -     |
| Bite disorder                              | +           | -            | -     |
| Skin hyperextensibility                    | +           | -            | -     |
| Valgus deformity of the knee joints        | +           | -            | -     |
| Valgus foot placement                      | +           | -            | -     |
| Joint hypermobility                        | +           | -            | -     |
| Hepatomegaly                               | -           | -            | +     |
| Hyperinsulinism                            | -           | -            | +     |
| Minor developmental anomalies <sup>®</sup> | -           | -            | +     |

Note: LDS, Loïs-Dietz syndrome; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; \* - aortic, mitral and pulmonary valves with associated regurgitation; LA - left atrium; LV - left ventricle; <sup>®</sup> - sandal-shaped slit, tridentate, clinodactyly of the fifth fingers/

out diastolic dysfunction or dilatation of the LV. There are also two minor criteria: end-activation QRS duration >55 (60 ms). Based on the molecular genetic study and information about the presence of cardiac pathology in the child's father, there is a high probability of ARVC in the girl's father.

Additionally, two major criteria of the left ventricular variant of arrhythmogenic cardiomyopathy are present in the patient's history: dilatation and a decrease in LV ejection fraction, with improvement observed with cardioprotective therapy; and accumulation of contrast agent along the trabecular part of the LV on the posterolateral segment at the middle third level, indicative of fibroelastosis. Three minor criteria are also noted: inversion of T waves in the left thoracic leads previously observed on ECG in the supine position (currently not detected in the supine position with ongoing therapy), inversion of the T wave in the left thoracic leads in the standing position and after exertion, and the presence of frequent VES and unstable ventricular tachycardia with morphology consistent with right bundle branch block. Thus, ARVC with biventricular lesion was diagnosed [21]. QT interval prolongation present in the proband is not part of the clinical criteria for ARVC but is often associated with ARVC and may be due to myocardial structural abnormalities [22].

It is worth noting that both ARVC and LD3 are more characterized by manifestation in adulthood - after 30 years of age. In our proband, the first manifestations of heart disease were detected apparently from the age of 5 years. It should be noted the presence of clinical manifestations that are not characteristic for either LD3 syndrome or ARVC (Table 2). We believe that a molecular link between *SMAD3* and *PKP2* gene products is highly likely to underlie such an early and atypical debut of ARVC in the proband.

This is supported by the description of several cases of ARVC type 1 phenotype associated with pathogenic variants in the *TGFB3* gene leading to overexpression of the TGF- $\beta$  signaling pathway ligand gene and subsequent dysregulation of signaling, which presumably causes dys-

function of desmosomes that include plakophilin-2 [10, 23]. That is, impaired signaling through the TGF- $\beta$  signaling pathway in a patient with pre-existing structural abnormalities of desmosomal proteins may contribute to exacerbating desmosomal dysfunction in the myocardium and accelerating cardiac tissue damage. Thus, increased signaling through the TGF- $\beta$  signaling pathway resulting from dysfunction of one allele of the *SMAD3* gene also additionally has a negative impact on desmosome function. In addition, low expression level of plakophilin-2 leads to increased expression of *TGFB1* gene, which encodes TGF- $\beta$ 1 protein, one of the ligands of TGF- $\beta$  signaling pathway [24]. That is, dysfunction of one allele of the *PKP2* gene further impairs signaling through the TGF- $\beta$  signaling pathway.

## CONCLUSION

Genome sequencing revealed in a proband with a complex phenotype including ARVC phenotype and LDS3 phenotype, two previously undescribed in the literature probably pathogenic variants in heterozygous state, one in the *PKP2* gene and the other in the *SMAD3* gene, associated with ARVC and LDS3 syndromes, respectively. Because the products of these genes are combined in the same molecular pathway, the combination of variants in the *SMAD3* and *PKP2* genes could conceivably lead to an amplification of each other's pathologic effects, and thus to a more severe phenotype and earlier manifestation than would be expected in isolated cases carrying the same genetic variants. Also noteworthy is the occurrence of clinical manifestations that are not characteristic of each of these diseases separately. Proband needs to be monitored in an expert medical center through a monitoring system with specialists - pediatric cardiologists and geneticists.

## Acknowledgements

The team of authors is grateful to the Genome of Life Charitable Foundation for Medical and Social Genetic Assistance Projects and the EVOGEN Medical and Genetic Laboratory for the opportunity to perform proband genome sequencing.

## REFERENCES

1. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3): 437-446. <https://doi.org/10.1161/CIRC-GENETICS.114.001003>.
2. Te Riele ASJM, James CA, Calkins H, Tsatsopoulou A. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Pediatric Patients: An Important but Underrecognized Clinical Entity. *Front Pediatr*. 2021;9: 750916. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.750916>.
3. Mitrofanova LB, Rybakova MG. Prichiny i mekhanizmy vnezapnoi serdechnoi smerti u detei. *Sud Med Ekspert*. 2021;64(6): 43-49. (In Russ) <https://doi.org/10.17116/sud-med20216406143>.
4. Li KHC, Bazoukis G, Liu T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) in clinical practice. *J Arrhythm*. 2017;34(1): 11-22. <https://doi.org/10.1002/joa3.12021>.
5. Elias Neto J, Tonet J, Frank R, Fontaine G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D) - What We Have Learned after 40 Years of the Diagnosis of This Clinical Entity [published correction appears in *Arq Bras Cardiol*. 2019 Feb;112(2):214]. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(1): 91-103. <https://doi.org/10.5935/abc.20180266>.
6. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(4): 533-553. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.12.002>.
7. Biernacka EK, Borowiec K, Franaszczyk M, et al. Pathogenic variants in plakophilin-2 gene (PKP2) are associated with better survival in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Appl Genetics*. 2021;62: 613-620. <https://doi.org/10.1007/s13353-021-00647-y>.
8. Sato PY, Musa H, Coombs W, et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes.

- Circ Res.* 2009;105(6): 523-526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.201418>.
9. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141(23): 1872-1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.0449341>.
  10. Nattel S, Schott JJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and mutations in transforming growth factor beta3 gene regulatory regions: a breakthrough?. *Cardiovasc Res.* 2005;65(2):302-304. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.11.023>
  11. Loeys, B, Chen J, Neptune E, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37: 275-281. <https://doi.org/10.1038/ng1511>.
  12. Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH “Smad regulation in TGF-beta signal transduction”. *Journal of Cell Science.* 2001;114(24): 4359-69. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.24.4359>.
  13. van de Laar, I., Oldenburg, R., Pals, G. et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43:121-126. <https://doi.org/10.1038/ng.744>.
  14. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- $\beta$  Signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3):487. <https://doi.org/10.3390/biom100304>.
  15. Loughborough WW, Minhas KS, Rodrigues JCL, et al. Cardiovascular Manifestations and Complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics.* 2018;38(1):275-286. <https://doi.org/10.1148/rgr.2018170120>.
  16. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3):437-446. <https://doi.org/10.1161/CIRC-GENETICS.114.001003>.
  17. 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. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.3>.
  18. Lejeune F. Nonsense-Mediated mRNA Decay, a Finely Regulated Mechanism. *Biomedicines.* 2022;10(1):141. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010141>.
  19. Zhang K, Cloonan PE, Sundaram S, et al. Plakophilin-2 truncating variants impair cardiac contractility by disrupting sarcomere stability and organization. *Sci Adv.* 2021;7(42):eabh3995. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh3995>.
  20. Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2022;362:158-167. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.05.065>.
  21. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020;319:106-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>.
  22. Haapalahti P, Viitasalo M, Kaartinen M, et al. Electrocardiographic ventricular repolarization during cardiovascular autonomic function testing in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J.* 2008;42(6):375-382. <https://doi.org/10.1080/14017430802192337>.
  23. Juan Tamargo, TGF $\beta$ 3 mutations cause arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and open the door to understanding the biological role of TGF $\beta$ 3 (where there's a will, there's a way): EXPERT'S PERSPECTIVE, *Cardiovascular Research,* 2012;96(2):188-190. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs231>.
  24. Dubash AD, Kam CY, Aguado BA, et al. Plakophilin-2 loss promotes TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK-dependent fibrotic gene expression in cardiomyocytes. *J Cell Biol.* 2016;212(4):425-438. <https://doi.org/10.1083/jcb.201507018>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1282>

# VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN A CHILD WITH MARFAN SYNDROME: CASE REPORT

V.V.Presova, E.K.Kulbachinskaya, V.V.Bereznitskaya

*Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, 2 Taldomskaya str.*

*We present a severe disease progression observed in a 13-year-old patient diagnosed with Marfan syndrome and associated cardiac rhythm disorders, including polymorphic ventricular premature contractions and persistent ventricular tachycardia resistant to a wide range of antiarrhythmic medications. We conducted an analysis of contemporary perspectives on the etiology of ventricular tachyarrhythmias and their impact on the prognosis of patients with Marfan syndrome. Conclusions were drawn regarding the selection of treatment strategies for this specific patient population.*

**Key words:** Marfan syndrome; ventricular premature contractions; ventricular tachycardia; cardiomyopathy; *FBN1*; fibrillin-1; propranolol; amiodarone

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 08.11.2023 **Revision received:** 08.02.2024 **Accepted:** 07.03.2024

**Corresponding author:** Presova Viktoriya, E-mail: victoria-209@yandex.ru

V.V.Presova - ORCID ID 0009-0004-1607-1417, E.K.Kulbachinskaya - ORCID ID 0000-0003-4214-6078, V.V.Bereznitskaya - ORCID ID 0000-0002-2119-169X

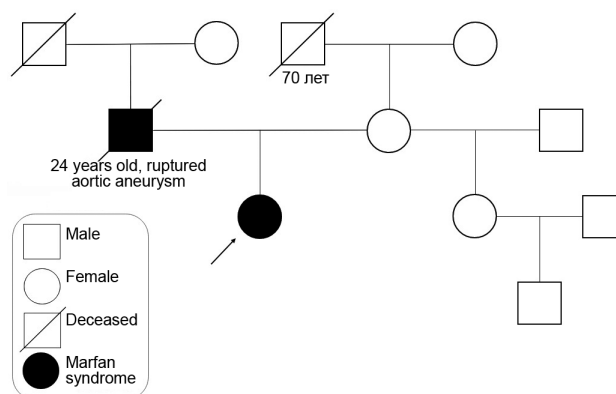
**For citation:** Presova VV, Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. Ventricular arrhythmias in a child with Marfan syndrome: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 62-67. <https://doi.org/10.35336/VA-1282>.

Marfan syndrome is a rare autosomal dominant connective tissue disorder characterized primarily by abnormalities affecting the cardiovascular and musculoskeletal systems, as well as ocular manifestations. The incidence of Marfan syndrome according to different data is 1:5000-20000 people [2, 3]. The molecular genetic basis of the disease is mutations in the *FBN1* gene, which are detected in 70-93% of cases [4]. Fibrillin-1 protein is the main structural component of microfibrils, normally providing contractility and elasticity of connective tissue. Due to the disruption of the structure of this protein in people with Marfan syndrome, connective tissue becomes more stretchable and less strong [5].

To date, it is believed that cardiovascular pathology is a major determinant of life expectancy in patients with Marfan syndrome [6]. The most frequent cardiovascular disorders are dilatation of the ascending aorta, mitral valve prolapse and pulmonary dilatation [7]. While ascending aortic dilation reliably correlates with the onset of life-threatening conditions such as aortic wall dissection and rupture, the impact of ventricular heart rhythm disorders (VHRD) on the prognosis of individuals with Marfan syndrome remains incompletely elucidated. Thus, in a study by Anji T. Yetman and colleagues, it was shown that death due to arrhythmogenic events occurred in 4% of cases, and the presence of VHRD was associated with unfavorable prognosis for patients [8]. However, according to other studies, unstable ventricular tachycardia (VT) is not a definitive predictor of sudden cardiac death (SCD) [9, 10].

It is widely acknowledged that a predisposing factor to the development of left ventricular dysfunction in

patients with Marfan syndrome is cardiac surgery and the resulting hemodynamic overload of the left ventricle (LV) [11, 12]. Increased LV size and increased NT-proBNP levels are significantly correlated with the likelihood of VHRD [8-10, 13]. However, in addition to recognizing heart failure as a cause of VHRD, there is an increasing body of evidence suggesting possible primary myocardial damage in patients with Marfan syndrome. This includes the presence of a specific cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and Marfanoid appearance, attributed to myocardial remodeling due to dysregulation of transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) and hemodynamic stress acting on structurally defective connective tissue. These factors contribute to the development of arrhythmias [11, 12, 14, 15]. For example, in a study by A.S. Rudoy et al., which included 23 patients with Marfan syndrome,



**Fig. 1. A graphic representation of the proband's pedigree.**

echocardiography (Echo) revealed signs of cardiomyopathy development, such as decreased ventricular systolic function, increased isovolumic relaxation time, and the development of left ventricular diastolic dysfunction [16].

The choice of the amount and type of therapy in patients with Marfan syndrome in the presence of VHRD is currently a difficult task. According to a number of studies, drug antiarrhythmic therapy (AAT) may be ineffective, and consideration should be given to the feasibility of implantation of a cardioverter-defibrillator to prevent the development of life-threatening arrhythmogenic events [11]. The presented clinical case demonstrates the development of severe VHRD in a pediatric patient with Marfan syndrome without prior cardiac surgery.

#### Clinical case

From the medical history, it is noted that the girl is from the seventh pregnancy, during which she experienced a threat of termination of pregnancy in the third trimester, occurring against a background of mild iron deficiency anemia. The delivery was term, independent, the period of adaptation was favorable.

Hereditary history is aggravated, her father died of a ruptured aortic aneurysm at the age of 24 years and was retrospectively diagnosed with Marfan syndrome. The medical pedigree is summarized in Fig. 1.

When examined by a pediatrician at the age of 3 years, the child was heard a systolic murmur at the apex of the heart, and consultation with a cardiologist was recommended. Echo revealed signs of myxomatous degeneration of mitral valve flaps, aortic dilation at the level of Valsalva sinuses up to 3 cm. Therapy with bisoprolol 0.1 mg/kg/day was prescribed.

At the age of 5 years, when complaints of visual impairment appeared, due to the presence of phenotypic features, aggravated family history, the child was examined in hospital, where the diagnosis of «Marfan syndrome» was established. Echo data showed borderline cardiac ventricular dimensions, moderate mitral valve insufficiency, dilation of the root and ascending part of the aorta. Complex therapy with metoprolol, spironolactone, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors was prescribed. Dynamic examination in a multidisciplinary hospital revealed musculoskeletal disorders in the form of scoliosis, flat feet, and chest flattening. An ophthalmologist diagnosed a subluxation of the lens.

The heart rhythm disorder in the form of rare monomorphic ventricular extrasystole (VE) was first registered during routine examination according to Holter monitoring at the age of 9 years, and rapidly progressed with increasing representation and density of ectopic activity. Thus, at the age of 10 years, the representation of ventricular ectopy was 38%, with polymorphic VEs recorded, as well as rare runs of erratic VT and prolongation of the QTc interval up to 545 ms. AAT selection was performed with sequential evaluation of the efficacy of such drugs as bisoprolol, sotalol, atenolol, and propafenone at age-appropriate dosages. The best therapeutic effect was achieved against the background of propafenone 10 mg/kg/day, however, several years after the beginning of administration, depletion of the drug effect was observed, in connection with which propafenone was replaced by lappaconitine hydrobromide, which, in turn, was discontinued six months after the beginning of administration due to recurrence of ectopy.

At the age of 13 years, the girl was first admitted to the pediatric cardiology department of cardiac rhythm disorders of the Clinical Research Institute of pediatrics and pediatric surgery. She complained of visual impairment, occasional back pain, otherwise her health was not affected. On objective examination: the individual exhibits high physical development, with an asthenic physique characterized by a deficit of body weight relative to height. Physical findings include kyphoscoliosis, flat feet, arachnodactyly, ec-

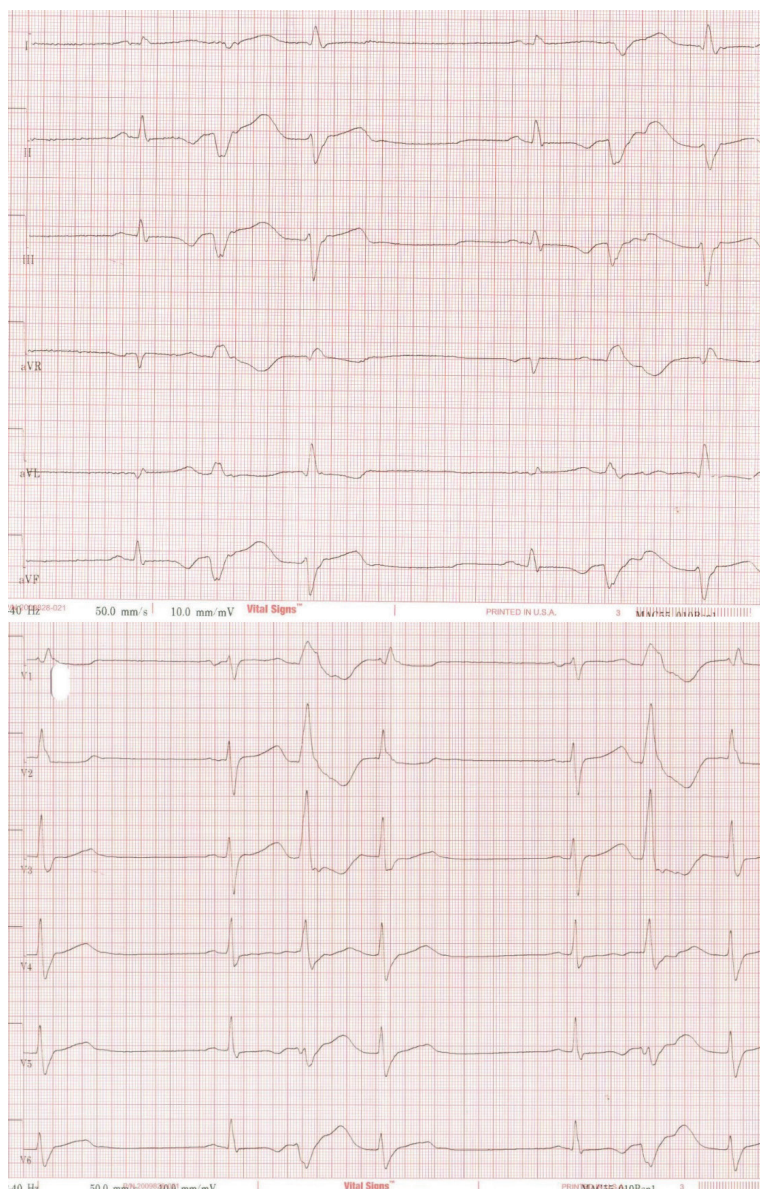


Fig. 2. A fragment of an ECG recording.

topia of pupils, asymmetric chest deformity, and a high palate. On auscultation of the heart, a 2/6 grade systolic murmur was noted at the apex of the heart. The individual's heart rate (HR) was 51 beats per minute, and blood pressure (BP) measured 95/55 mm Hg. General blood analysis and urinalysis yielded unremarkable results. In blood biochemical study, moderate increase of natriuretic peptide level up to 140 pg/mL (norm <100 pg/mL), CPK-MB up to 2.3 ng/mL (norm up to 2.0) attracted attention. ECG showed sinus bradycardia, polymorphic VE, QTc interval prolongation up to 481 ms (Fig. 2). According to Holter monitoring data: sinus rhythm, average HR within normal limits (91/74/78 beats/min). Heterogeneity of repolarization processes with periodically pronounced U tooth. Ventricular ectopic activity was registered in the form of single, paired polymorphic VEs (presumably from LV), short paroxysms of poly- and monomorphic VT with HR up to 176 beats/min with total representation of ventricular ectopy 43.3%. The mean corrected QT interval over a 24-hour period was 453 ms.

According to the treadmill test, polymorphic VE, unstable polymorphic VT on recovery (Fig. 3), and QTc interval prolongation (466 ms / 467 ms / 480 ms at outcome, peak exercise, and recovery, respectively) were recorded throughout the study. Echo visualized dilation of the aortic base (3.8Z), ascending aorta (2.45Z), sinuses of Valsalva (3.5Z), and late-diastolic aortic regurgitation 1+ (Fig. 4). LV cavity dilation (end-diastolic volume 138-142 ml (N for weight and height up to 102 ml), end-diastolic volume index up to 86 ml/m<sup>2</sup> (N for weight and height up to 75 ml/m<sup>2</sup>), end-diastolic diameter 61-62 mm (Z-score 2.92)), relatively small thickness of myocardium of the inferior, posterior and lateral walls (up to 4 mm), microdiverticula at the base of papillary muscle attachment of the posterior group, scattered type of papillary muscle structure (many thin muscle bundles), transitioning to wall trabecularity at the level of middle and apical segments, increased trabecularity. Dilation of the mitral valve fibrous annulus (2.94Z), myxomatosis and prolapse of mitral valve flaps up to 9-11 mm, moderate regurgitation (Figure 5). Severe tricuspid regurgitation. The Teicholz LV ejection fraction was 58% (at the lower limit of normal), diastolic function of both ventricles was not impaired.

Combined AAT with atenolol (0.8 mg/kg/day) and amiodarone at a dose of 6.8 mg/kg/day (400 mg daily) was prescribed. Control Holter monitoring revealed a decrease in ectopic activity to 9%, but due to prolongation of the QTc interval to 505 ms, regarded as secondary changes on the background of AAT, the dose of amiodarone was reduced to 3.4 mg/kg/day (200 mg per day). In the course

of Holter monitoring six months after the administration of combined AAT, the low efficacy of AAT was demonstrated; therefore, the non-selective beta-adrenoblocker propranolol 1 mg/kg/day was administered, with moderate positive dynamics in the form of absence of unstable VT during six months from the beginning of therapy.

The patient underwent molecular genetic study, and the targeting regions of the human clinical exome were investigated. In exon 43 of the FBN1 gene, a nucleotide variant c.5279\_5284delinsTACCC in heterozygous state resulting in a p.Y1760Lfs\*133 reading frame shift was detected, considered as probably pathogenic.

## DISCUSSION OF FINDINGS

Aortic root dilatation and dissection remain the leading causes of death in patients with Marfan syndrome, and heart failure and SCD due to life-threatening VHRD are considered as additional factors [11]. When analyzing studies of the last decades, it was noted that mortality associated with aortic lesions is decreasing due to improved approaches to diagnosis and treatment, while the importance of heart failure and heart rhythm disorders is increasing [12].

In the absence of undergone cardiac surgical interventions, the presence of VHRD is usually associated with dilatation of the heart chambers. Specialists have suggested the possibility of using such indicators as increased LV dimensions and increased levels of brain natriuretic peptide as predictors of the risk of VHRD development. In D.Y.Mah et al. materials, a higher index of LV end-diastolic size (with Z-score), accompanied by echocardiographic signs of mitral regurgitation in 83% of cases, was noted in patients with VHRD [13]. Nevertheless, hemodynamic overload in isolation cannot explain the presence of structural cardiac changes in a number of patients. Thus, in the study by A.T.Yetman et al. a reliable association between the development of VHRD and dilation of heart chambers was also determined; however, mitral insufficiency was observed in only 21% of patients [8]. Based on the results of several studies, a significant role of specific Marfan cardiomy-



Fig. 3. Unstable polymorphic ventricular tachycardia during the treadmill test.

opathy in the genesis of cardiac cavity enlargement and reduced systolic function, and consequently in the development of heart rhythm disorders can be concluded [11, 12, 14, 17].

In the presented clinical case, the patient had no significant mitral regurgitation that could explain the cavity dilatation, which allowed us to consider the specific Marfan cardiomyopathy in this child as the main cause of dilatation. In the biochemical study of blood there was an increase in cerebral natriuretic peptide up to 140 pg/mL, which is highlighted by a number of authors as a reliable predictor of the development of VHRD. Although there are studies devoted to this issue, the exact determination of the proBNP threshold value remains an unsolved problem [9, 18]. In a prospective study by B.A.Hoffmann et al. including 77 patients with Marfan syndrome with a mean follow-up period of 3 years, a significant relationship was found between an increase in NT-proBNP level of more than 214.3 pg/mL and the risk of arrhythmogenic events such as SCD, VT, ventricular fibrillation or arrhythmogenic syncope [9].

Selection of AAT in patients with Marfan syndrome is currently challenging. In our clinical observation, the ectopic activity was resistant to a wide range of drugs, including combined AAT. In addition, the presence of a prolonged QTc interval significantly

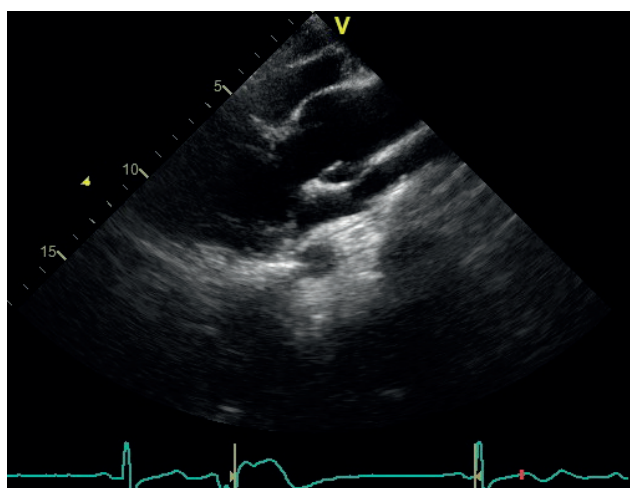
limits the use of AAT, increasing the risks of proarrhythmic effects of therapy. The low efficacy of beta-adrenoblockers to suppress VHRD in patients with Marfan syndrome was shown earlier in the work of A.T.Yetman and colleagues [8, 11].

The problem of appropriateness of implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Marfan syndrome and VHRD is based on the risk stratification of SCD due to arrhythmogenic causes. The results of studies investigating the relationship between the presence of ventricular ectopy and the development of SCD are conflicting. Thus, in the observation of A.T.Yetman et al. including 70 patients with Marfan syndrome with a mean follow-up period of 6 years, it was shown that ventricular ectopy (VE and unstable VT) was an independent risk factor for SCD, and 4% of patients died due to the development of life-threatening rhythm disturbances [8]. Also in favor of an unfavorable prognosis in patients with Marfan syndrome when ventricular ectopy is registered are the data obtained from the analysis of the national database of patients observed in hospital settings for 10 years (from 2004 to 2015). The study included 12079 patients, including 1691 patients under the age of 18 years. VT occurred in only 1.7% of cases, but these patients had the highest in-hospital mortality rate of 5.3% [19].

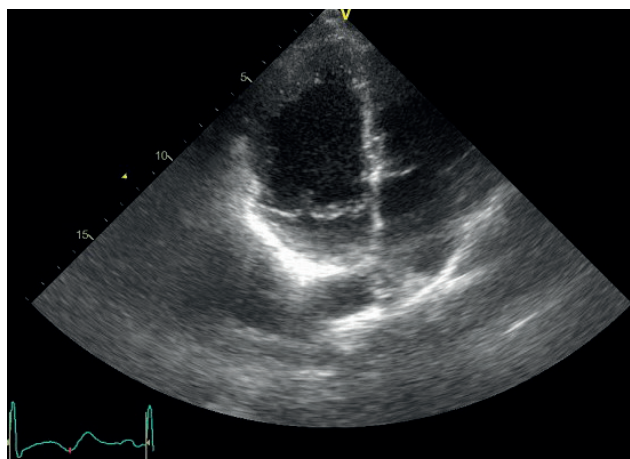
In addition to recognizing ventricular ectopy in patients with Marfan syndrome as an independent predictor of the development of SCD, there is an opposing viewpoint based on the results of both retrospective and prospective studies. Thus, in the work of B.A.Hoffmann et al. including 77 patients, as well as in the work of A.Aydin et al. including 80 patients, when attempting to apply the presence of VHRD as a risk criterion for SCD, no reliable association was obtained. Thus, the issue of stratification of the risk of SCD occurrence in patients with signs of VHRD remains open and requires further study [9, 10].

## CONCLUSION

Close monitoring of heart rhythm abnormalities is required in patients with Marfan syndrome, including those without prior cardiac surgery. Determination of the genesis of VHRD requires a detailed analysis of the examination data in dynamics. The presence of VHRD may be attributed to existing structural changes in the ventricular myocardium, such as the presence of microdiverticula, heterogeneity of myocardial structure with thinning zones, etc. This is particularly evident when the presumed localization of ventricular ectopy coincides with the zone of myocardial changes. If there is a correlation between the progression of ventricular cavity dilatation, increased NT-proBNP levels, decreased myocardial contractile function, and ventricular ectopy, specific Marfan cardiomyopathy should be considered as a potential cause of the heart rhythm disturbance. Further studies are needed to develop algorithms for the management of patients with Marfan syndrome and VHRD, to stratify the risk of SCD development and to determine the indications for implantation of a cardioverter-defibrillator in this group of patients.



**Fig. 4. B-mode echocardiogram: aortic dilation at the level of the sinuses of Valsalva.**



**Fig. 5. Echocardiogram in B-mode: mitral valve prolapse.**

## REFERENCES

1. MSD Directory. Professional version. Marfan syndrome. Date of access: 05/05/2023. (In Russ.).
2. Coelho SG, Almeida AG. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Síndrome de Marfan revisitada - da genética à clínica. Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(4): 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.008>.
3. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, et al. Publisher Correction: Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1): 3. Published 2022 Jan 17. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00338-w>.
4. Redmond JM. Chapter 8 - Genetic Basis of Aortic Disease. In: *New Approaches to Aortic Diseases from Valve to Abdominal Bifurcation* (Editor(s): Țintoiu IC, Ursulescu A, Elefteriades JA, Underwood MJ, Droc I). Academic Press 2018: 91-100, ISBN 9780128099797, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809979-7.00008-0>.
5. Trisvetova E.L. Clinical diagnostics of fibrillinopathies (type 1). *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(2):89-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-89-93>.
6. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348: 185-206. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8).
7. Vanem TT, Böker T, Sandvik GF, et al. Marfan syndrome: Evolving organ manifestations-A 10-year follow-up study. *Am J Med Genet A*. 2020;182(2): 397-408. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61441>.
8. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death?. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2): 329-332. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02699-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02699-2).
9. Hoffmann BA, Rybczynski M, Rostock T, et al. Prospective risk stratification of sudden cardiac death in Marfan's syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;167(6): 2539-2545. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.036>.
10. Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S, et al. Observational cohort study of ventricular arrhythmia in adults with Marfan syndrome caused by FBN1 mutations. *PLoS One*. 2013;8(12): e81281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081281>.
11. Muiño-Mosquera L, De Wilde H, Devos D, et al. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1) :300. Published 2020 Oct 23. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01581-8>.
12. Demolder A, von Kodolitsch Y, Muiño-Mosquera L, De Backer J. Myocardial Function, Heart Failure and Arrhythmia in Marfan Syndrome: A Systematic Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10): 751. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100751>.
13. Mah DY, Sleeper LA, Crosson JE, et al. Frequency of Ventricular Arrhythmias and Other Rhythm Abnormalities in Children and Young Adults With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;122(8): 1429-1436. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.006>.
14. Hetzer R, Siegel G, Delmo Walter EM. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2): 561-568. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv073>.
15. Luneva EB, Malev EG, Korshunova AL et al. Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus. *Pediatrician*. 2016;7(4): 96-101 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/ped7496-101>.
16. Rudoj AS, Ury'vaev AM. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *BSMU at the forefront of medical science and practice: a collection of scientific papers*. 2016;6: 89-92 (In Russ.).
17. Meijboom LJ, Timmermans J, van Tintelen JP, et al. Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation. *Am J Cardiol*. 2005;95(6): 795-797. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.11.042>.
18. Schaeffer BN, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, et al. Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(12): 1054-1063. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0873-9>.
19. Wafa SEI, Chahal CAA, Sawatari H, et al. Frequency of Arrhythmias and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients With Marfan Syndrome: A Nationwide Inpatient Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17): e024939. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024939>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1290>

# TRANSIENT PHRENIC NERVE STIMULATION IN A PATIENT WITH SINGLE CHAMBER PACEMAKER: CASE REPORT

I.O.Repnikov, O.P.Evseeva, A.E.Evtushenko, E.V.Maslova, M.V.Akhobadze, D.I.Perchatkin  
*Pokrovskaya Municipal Hospital, Russia, Saint Petersburg, 85 VO Bolshoy ave.*

*The article presents a clinical observation of a patient with episodes of phrenic nerve stimulation after inadvertent permanent ventricular pacing from the middle cardiac vein. The methods of early diagnosis of this complication and techniques for its prevention are described.*

**Key words:** phrenic nerve stimulation; coronary sinus; middle cardiac vein; pacemaker; ventricular lead

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 17.11.2023 **Revision received:** 01.04.2024 **Accepted:** 29.04.2024

**Corresponding author:** Repnikov Ilya, E-mail: repnik-off@mail.ru

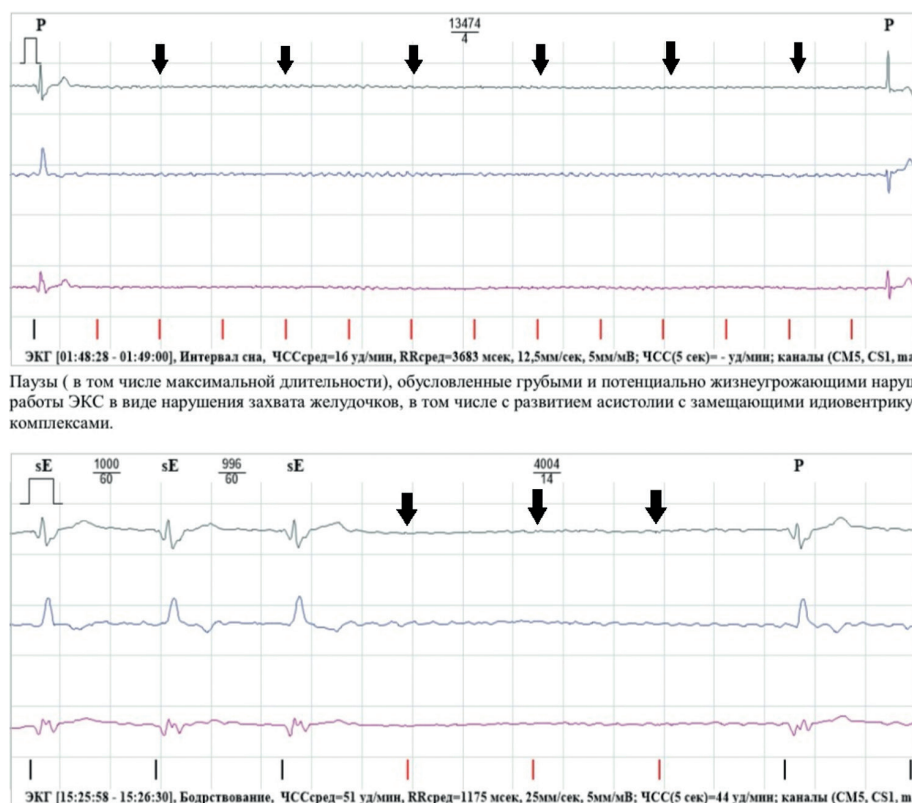
I.O.Repnikov - ORCID ID 0000-0002-8092-7222, O.P.Evseeva - ORCID ID 0009-0006-3894-8886, A.E.Evtushenko - ORCID ID 0000-0001-9002-8530, E.V.Maslova - ORCID ID 0000-0001-5621-695X, M.V.Akhobadze - ORCID ID 0000-0003-4920-1789, D.I.Perchatkin - ORCID ID 0000-0003-2865-7760

**For citation:** Repnikov IO, Evseeva OP, Evtushenko AE, Maslova EV, Akhobadze MV, Perchatkin DI. Transient phrenic nerve stimulation in a patient with single chamber pacemaker: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 68-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1290>.

Diaphragmatic stimulation occurs in approximately 30% of pacemaker implantations but is predominantly observed with the implantation of cardiac resynchronization therapy (CRT) devices. This is attributed to the epicardial location of the left ventricular stimulation electrode and its proximity to the left diaphragmatic nerve [1]. Cases of unintentional positioning of the electrode for right ventricular (RV) stimulation in the coronary sinus (CS) branch, especially in the middle cardiac vein (MCV), which fluoroscopically resembles the typical position of the electrode in the RV apex, have also been described. Diaphragm stimulation in this case is also possible if the left diaphragmatic nerve is located in anatomic proximity to the MCV.

This complication usually does not lead to hemodynamic disturbances, but can cause a significant decrease in the patient's quality of life, causing recurrent episodes of pulsation in the left subcostal area (sometimes only at a certain body position) [3]. The use of various techniques and careful radiologic and electrocardiographic (ECG) monitoring during implantation can prevent position-

ing of the ventricular electrode in the CS and avoid the development of diaphragmatic stimulation. We present a clinical observation of a patient with episodic diaphragm stimulation for 16 years after inadvertent implantation of a RV electrode in the MCV.



**Fig. 1. Fragment of Holter monitoring with ineffective ventricular stimulation. Arrows indicate ineffective ventricular stimuli.**

### Clinical case

A 70-year-old man was admitted as an emergency to the intensive care ward of the cardiovascular surgery department with complaints of dizziness attacks unrelated to physical activity; he denied any loss of consciousness before admission to the hospital. The patient has a history of permanent atrial fibrillation, tachysystolic variant, since 2000. In 2001, he underwent atrioventricular junction ablation with implantation of a single-chamber pacemaker in VVI mode (ECS-300). The pacemaker (ECS-300) was replaced in 2004 due to «electronic circuit failure». In 2007, pacemaker malfunction was detected again (increase in the threshold of stimulation on the ventricular electrode), in connection with which the patient was urgently hospitalized, where pacemaker reprogramming with increase in the pulse amplitude was performed. However, the next day, «pacemaker failure» was documented, temporary pacemaker was established, and the pacemaker (model Sigma SSR303, Medtronic, USA) and ventricular electrode (model Polyrox PX-60-BP, Biotronik, Germany) were replaced. According to the patient's words, immediately after surgery he noted a pulsation in the left subcostal region, which he reported to the attending physician. The pulse amplitude was reduced without attempting electrode repositioning, after which the pulsation sensation became less frequent but persisted during further follow-up (mostly at night) until admission to our hospital. With these complaints, the patient repeatedly consulted neurologists, who established the diagnosis of asthenic neurosis.

In January 2016, the patient underwent pacemaker replacement due to critical battery exhaustion, and SEN-SIA SR pacemaker (Medtronic, USA) was implanted. Postoperative pacemaker programming showed no abnormalities in the function of the implanted electrode, documented stimulation threshold was  $<1$  V. Due to the occurrence of episodes of vertigo in October 2023, the patient underwent Holter monitoring on an outpatient basis, which revealed episodes of ineffective ventricular stimulation with pauses up to 13.5 s (Fig. 1), in connection with which the patient was urgently hospitalized in our hospital.

When analyzing the ECG on admission, QRS morphology of the type of complete blockade of the right bundle branch of the Hiss with a QRS width of 200 ms was noteworthy (Fig. 2), which made it possible to suspect left ventricular stimulation. ICU pacemaker programming re-

vealed an increase in stimulation threshold to 2.5 V, while the pulse amplitude in the pacemaker settings was also 2.5 V. Thus, episodes of ineffective ventricular stimulation were associated with a lack of a safe amplitude margin (a twofold margin is recommended for chronic threshold stimulation). The automatic stimulation threshold detection function has been programmed into monitor mode; when attempting to set automatic stimulation threshold tracking, after capture testing, enabling this function is not recommended by the device.

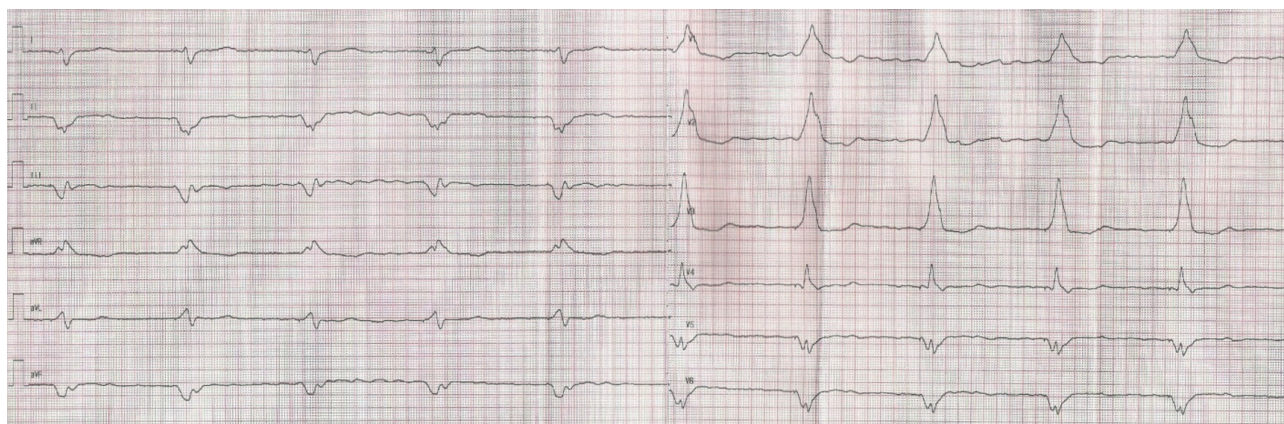
Increasing the pulse amplitude to a safe level of 5.0 V (2x), resulted in the appearance of diaphragm stimulation in the left subcostal region, which the patient had already experienced with some frequency since 2007. The prognostic life of the pacemaker battery after the newly programmed parameters was  $<2$  months, so the decision was made to replace the pacemaker and ventricular electrode.

The operation was performed for emergency indications, given the patient's dependence on pacemaker and discomfort from constant stimulation of the diaphragm. Fluoroscopy in posterior-anterior (PA) and left lateral (LAO) projections revealed positioning of the ventricular electrode in the CS-MCV branch (Fig. 3). The electrode was mobilized, but retrieval by simple traction on the stylet was not possible. In the absence of systems for electrode extraction and the risk of CS damage, it was decided to refrain from further attempts to extract the electrode. A new electrode was implanted into the interventricular septum with satisfactory stimulation parameters (ventricular electrogram amplitude 16.1 mV, stimulation threshold 0.6 V). A new Reply SR pacemaker (Microport CRM-Sorin, China) has been connected.

The postoperative period proceeded without peculiarities. The sensation of pulsation in the left subcostal region has completely disappeared. On ECG performed at 1 day after surgery- effective ventricular stimulation with QRS morphology of the type of complete blockade of the left bundle branch of Hiss (Fig. 4). The patient was discharged on the 4th day after surgery in satisfactory condition.

### DISCUSSION OF FINDINGS

In the presented clinical case, the patient developed persistent left subcostal pulsation in the early postoperative period after pacemaker replacement with implantation of a



**Fig. 2. Electrocardiogram of the patient on admission. Effective ventricular stimulation. QRS morphology is of the type of complete right bundle branch block.**

new ventricular electrode. A tactic of decreasing the pulse amplitude was used to control this symptom, which, however, did not completely eliminate the stimulation of the diaphragm. The pulsation appeared predominantly at night (probably at a certain position of the patient's body), which eventually forced the patient to consult a neurologist. A diagnosis of asthenic neurosis was established, which obviously had a quite definite somatic cause. However, a detailed search for the causes of diaphragmatic stimulation was apparently not performed, because diaphragm pulsation was not reproduced during routine pacemaker programming (high current stimulation is not performed during programming in everyday practice). Electrode parameters (stimulation threshold, impedance) were also within normal limits.

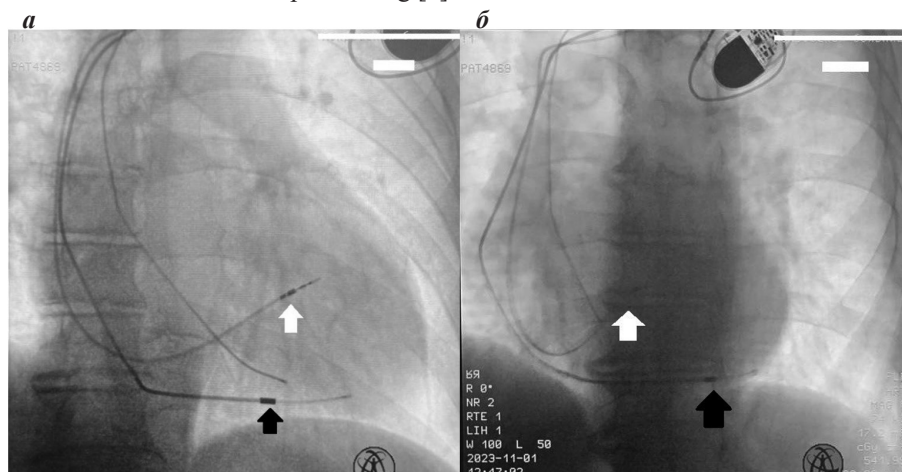
Diaphragm stimulation after pacemaker implantation is not a life-threatening complication, but it can significantly reduce the patient's quality of life. This complication may occur after implantation of the electrode in the apex of the RV when, due to anatomical proximity of the RV apex to the left dome of the diaphragm and relatively small thickness of the RV wall, the diaphragm muscle is captured by the stimulus from the RV electrode, as well as in case of inadvertent positioning of the electrode in one of the branches of the CS. In the latter case, electrical stimulation of the left diaphragmatic nerve running along the left lateral surface of the pericardium with an impulse from an epicardially located ventricular electrode is possible. It is usually possible to recognize this complication intraoperatively with a high-amplitude (10 V) current stimulation maneuver and reposition the electrode to an alternative RV position (e.g., interventricular septum).

Unintentional electrode entry into the branches of the CS is possible due to anatomical reasons. The CS is located in the atrial-ventricular sulcus closer to the atrium and is a continuation of the great vein of the heart; its origin is considered to be the confluence of the oblique vein of the heart (Marshall's vein), the posterior, middle and small veins of the heart also flow into it. The MCV is located along the posterior interventricular sulcus and receives venous blood from

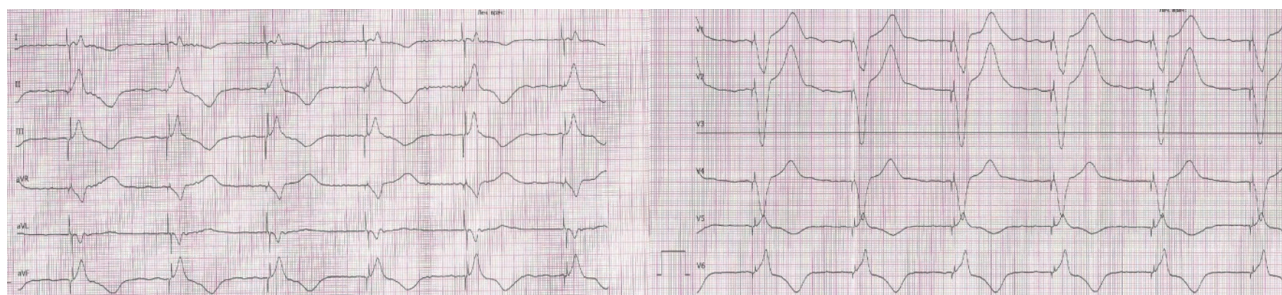
both ventricles. In most cases, the mouth of the MCV is located near the mouth of the CS. During the implantation procedure, if certain rules described below are not followed, the ventricular electrode may inadvertently end up in the MCV, which may not be recognized in time because the anatomical course of the MCV resembles the position of the electrode in the apex of the right ventricle during fluoroscopy in the posterior-anterior (PA) projection (Fig. 5) [4, 5].

This complication can be avoided by following certain techniques:

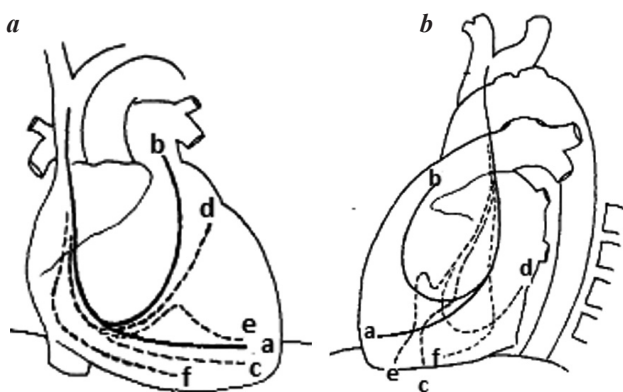
- the ventricular electrode through the tricuspid valve using a «loop» by withdrawing the stylet from the distal part of the electrode or using a J-shaped stylet, usually included in the set with the electrode (this maneuver reduces the risk of the electrode getting into the orifice of the CS, which may be dilated for various reasons, and further into one of its branches;
- withdrawal of the ventricular electrode into the output tract of the RV, followed by its traction (in this case, the electrode «descends» to the apex of the RV, which confirms the free course of the electrode in the RV cavity);
- intraoperative use of different fluoroscopic projections (RAO, LAO) to confirm the electrode position;
- 12-lead ECG analysis (against ventricular stimulation) during or immediately after implantation to assess the morphology of the stimulated QRS (especially V1);
- in doubtful cases, echocardiography after pacemaker implantation, which allows to detect the absence of the electrode in the right ventricle and to suspect its incorrect positioning [6].



**Fig. 3. Intraoperative fluoroscopy in posterior-anterior, PA (a) and left oblique projection, LAO (b). Black arrows indicate the electrode in the MCV. White arrows indicate the newly implanted electrode in the interventricular septum.**



**Fig. 4. Electrocardiogram of the patient at 1 day after surgery. Effective ventricular simulation. QRS morphology in lead V1 is of the type of left bundle branch block.**



**Fig. 5. Schematic location of electrodes in posterior-anterior (a) and lateral (b) fluoroscopic projections. The solid line indicates electrodes: a - in the apex of the right ventricle, b - in the pulmonary artery. Dotted lines indicate electrodes: c - in the middle vein of the heart, d - in the large vein of the heart, e - in the posterior vein of the heart, f - in the small vein of the heart [5].**

In our clinical case, the cause of diaphragm stimulation was apparently stimulation of the diaphragmatic nerve by the electrode located in the MCV, although direct stimulation of the left dome of the diaphragm cannot be excluded. If we refer to the design of the implanted electrode with passive fixation (Polyrox PX-60-BP, Biotronik, Germany), it can be noted that the distance between the distal end of the electrode and its ring is

increased and is 31 mm [7]. According to the manufacturer, this design improves sensitivity to ventricular potentials. However, stimulation was also carried out in bipolar mode, which in case of increased distance between bipolar contacts can lead to depolarization of a larger myocardial surface with possible capture of adjacent structures (left dome of the diaphragm). When such an electrode is in the MCV, as in our case, the risk of trapping the diaphragmatic nerve with a «wider» electric field is also increased.

The design features of this electrode include fractal coating of the distal end to reduce the stimulation threshold (the steroidal coating of the electrode is absent). However, an increase in the stimulation threshold did occur 16 years after implantation, which eventually led to the identification of the true cause of the diaphragm stimulation that had been bothering the patient for a long period of time and its successful elimination.

## CONCLUSION

Diaphragmatic stimulation is not an uncommon complication after pacemaker implantation, which causes significant discomfort to the patient and impairs quality of life. One of its causes is inadvertent positioning of the electrode in one of the CS branches, most often MCV. Timely diagnosis of this complication allows early repositioning of the electrode and avoid deterioration of the patients' quality of life.

## REFERENCES

- Goetze S, Defaye P, Bauer A, et al. Phrenic nerve stimulation in CRT patients and benefits of electronic lead repositioning: the ERACE trial. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38: 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10840-013-9811-9>.
- Chen TE, Wang CC, Satish OS, et al. Electrocardiographic features of ventricular pacing lead in the middle cardiac vein vs. right ventricular apex in a patient with persistent left superior vena cava. *J Electrocardiology*. 2007;40: 531-533 <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2007.05.016>.
- Biffi M, Exner D, Crossley G, et al. Occurrence of phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy patients: the role of left ventricular lead type and placement site. *Europace*. 2013;15: 77-82. <https://doi.org/10.1093/europace/eus237>.
- Chen M, Wu Z, Liu Z, et al. Inadvertent malposition of a permanent ventricular lead into the middle cardiac vein was misdiagnosed as lead perforation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2022;27: e12949. <https://doi.org/10.1111/anec.12949>.
- Shettigar UR, Loungani RR, Smith CA. Inadvertent permanent ventricular pacing from the coronary vein: An electrocardiographic, roentgenographic, and echocardiographic assessment. *Clinical Cardiology*. 1989;12: 267-274. <https://doi.org/10.1002/clc.4960120508>.
- Topaloglu, S., Bayraktar, F., Okten, S., et al. Inadvertent placement of pacemaker lead into the middle cardiac vein. *Herz*. 2015; 0: 734-737. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4134-x>.
- Available from [https://www.transmedpharma.com/wp-content/uploads/2021/03/BIOTRONIK\\_Product-Catalog\\_CRM.pdf](https://www.transmedpharma.com/wp-content/uploads/2021/03/BIOTRONIK_Product-Catalog_CRM.pdf).



<https://doi.org/10.35336/VA-1311>

# CRYOBALLOON ISOLATION OF PULMONARY VEIN IN PATIENT WITH PERSISTENT LEFT SUPERIOR VENA CAVA AND ATRESIA OF THE RIGHT SUPERIOR VENA CAVA: CASE REPORT

N.M.Kuznetsov<sup>1</sup>, E.A.Artukhina<sup>1,2</sup>, A.Sh.Revishvili<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>FSBI "A.V.Vishnevskiy NMRC of Surgery" of the MH RF, Russia, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.;

<sup>2</sup>FSBEI APE "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the MH RF, Russia, Moscow, 2/1 Barrikadnaya str, buil.1.

*A clinical case of cryoballoon ablation of pulmonary veins in a patient with atrial fibrillation with congenital heart disease: persistent left superior vena cava, atresia of the superior vena cava. The methods of investigation at the pre-operative stage are described, which allow to plan the operation in advance, taking into account the peculiarities of the confluence of the main veins into the heart, and also some technical features of cryoballoon ablation surgery are emphasized.*

**Key words:** atrial fibrillation; cryoballoon ablation; persistent left superior vena cava; atresia of the superior vena cava

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 20.12.2023 **Revision received:** 19.01.2024 **Accepted:** 14.03.2024

**Corresponding author:** Kuznetsov Nikita, E-mail: kuzniksur03@gmail.com

N.M.Kuznetsov - ORCID ID 0000-0003-3503-3067, E.A.Artukhina - ORCID ID 0000-0001-7065-0250, A.Sh.Revishvili - ORCID ID 0000-0003-1791-9163

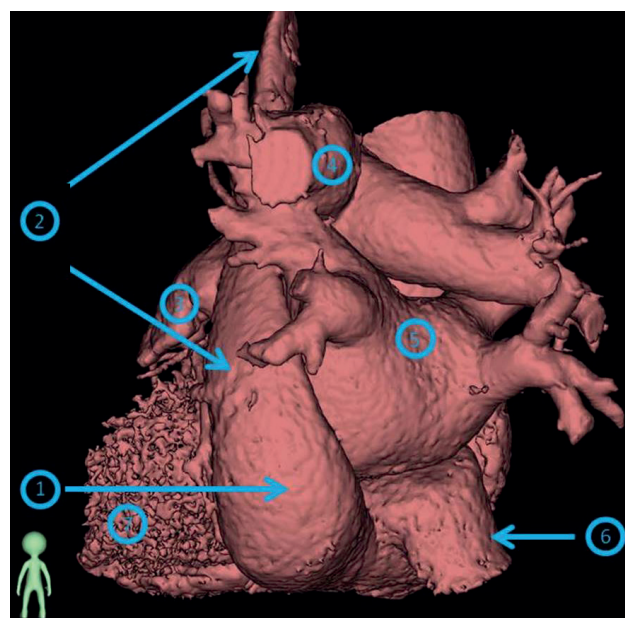
**For citation:** Kuznetsov NM, Artukhina EA, Revishvili ASH. Cryoballoon isolation of pulmonary vein in patient with persistent left superior vena cava and atresia of the right superior vena cava: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): e1-e4. <https://doi.org/10.35336/VA-1311>.

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the global population. «Gold standard» of catheter-based treatment is pulmonary vein isolation (PVI), for which radiofrequency and cryoballoon ablation (CBA) techniques are used. For this procedure, transvenous access to the right atrium (RA) is performed, followed by transseptal puncture to guide ablation catheters into the left atrium (LA).

When anomalies of the trunk vessels enter the heart, the standard surgical protocol requires modifications, leading to non-standard situations and complicating the PVI procedure. The most frequent variant of anomalies in the vessels providing inflow to the heart is the persistent left superior vena cava (PLSVC), which occurs in 2-5% of congenital heart disease cases. According to a systematic review and meta-analysis on prenatal echocardiography (Echo), this abnormality occurs in 0.2-0.6% in the general population [2]. It is worth noting that such a congenital heart defect is not clinically manifested in any way and is often an incidental finding during examination.

PLSVC formation is a consequence of impaired obliteration of the left anterior cardiac vein, which drains into the right atrium via the great cardiac vein and coronary sinus. The coronary sinus is dilated in such cases. The left vena cava is most often the accessory vein. In such cases, the width of the right and left superior vena cava may differ: when there is communication between them, the main right superior vena cava is often wider, whereas in the absence of communication, both veins are usually of the same width. In addition to no obliteration of the left anterior cardiac vein, right-sid-

ed obliteration of this vein may be observed. The result of this development would be atresia of the main right SVC while preserving the left one flowing into the coronary sinus (CS). The frequency of detection of a single left superior vena cava is about 2% [3].

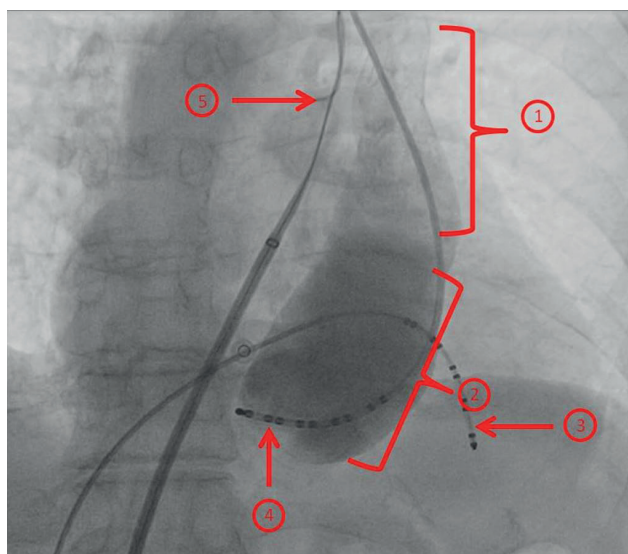


**Fig. 1.** Three-dimensional model of heart chambers based on multispiral computed tomography with contrast. Note: 1 - dilated coronary sinus, 2 - left persistent superior vena cava, 3 - left atrial appendage, 4 - left pulmonary artery, 5 - left atrium, 6 - inferior vena cava.

### Clinical case

A 66-year-old patient diagnosed with persistent form of AF was admitted to the cardiac rhythm disturbance department for catheter-based PVI. The patient complained of heart palpitations accompanied by dyspnea, weakness, dizziness. AF was first reported at the age of 48 years and had a paroxysmal form. After suffering a covid-associated viral infection, the arrhythmia became chronic. No attempts to restore sinus rhythm were made at the place of residence. As drug therapy, the patient is continuously taking metoprolol 25 mg once daily, amiodarone 200 mg once daily, and apixaban 5 mg twice daily. At the outpatient stage, the patient underwent all standard laboratory and instrumental investigations. During Echo in our center, enlarged inferior vena cava (23 mm and 11 mm on inspiration) and CS (17 mm) were noted. On the eve of surgery, the patient underwent contrast-enhanced multispiral computed tomography. Based on this, we performed an anatomic reconstruction of the heart chambers and identified atresia of the SVC and PLSVC, which flowed into the CS and passed between the auricle of the LA and the left PV. Using the software for processing multispiral computed tomography with contrast and three-dimensional reconstruction of the heart chambers, a model of the RA and LA with the main vessels flowing into them was constructed (Fig. 1). Before surgery, the patient underwent a transesophageal Echo, which excluded LA auricular thrombosis.

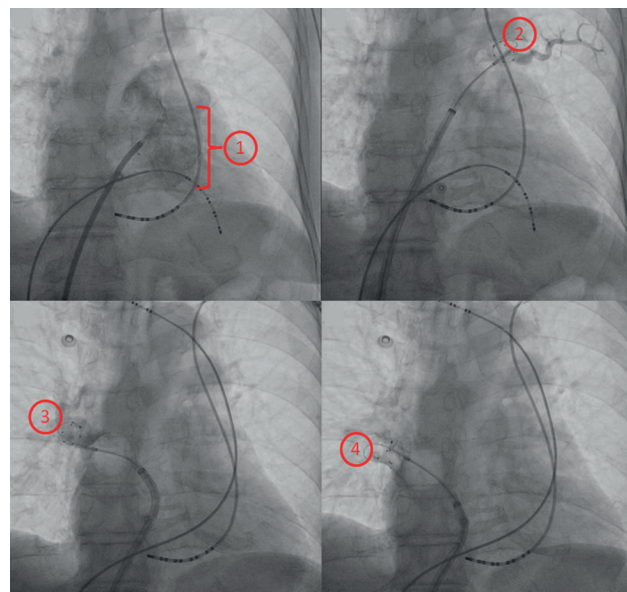
CBA was chosen as the method of catheter-based PVI. The procedure was performed under total intravenous anesthesia using fentanyl 0.05% and propofol 1% at a dose of 5 mg/kg/h. Venous access was performed using the Seldinger method. A ten-pole electrophysiology catheter was placed into the CS through the subclavian vein on the left side via the PLSVC. We performed contrast-enhanced CS, in which an increase in its size was noted (Fig. 2). A ten-pole guided electrophysiology catheter was placed through the femoral vein on the left side into the right ventricle. A Swartz intraducer was



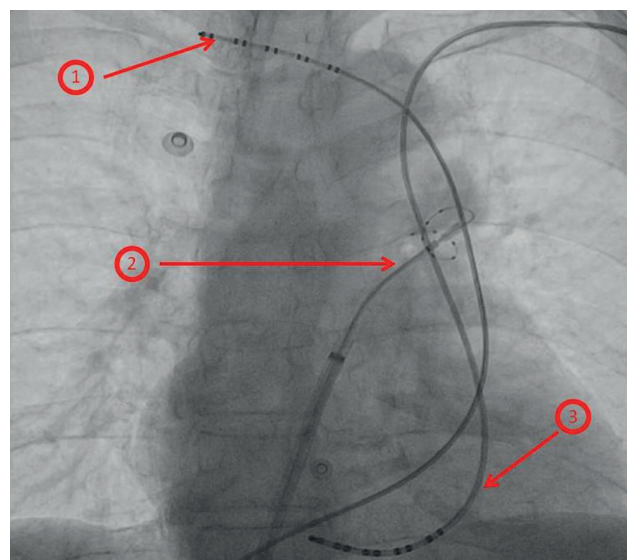
**Fig. 2. Coronary sinus contrast. Anteroposterior projection. Note: 1 - left persistent superior vena cava, 2 - dilated coronary sinus, 3 - electrode in the right ventricle, 4 - electrode in the coronary sinus.**

placed through the right femoral vein into the right atrium, through which the transseptal puncture needle was guided. Due to atresia of the superior vena cava, the long conductor was placed under the roof of the RA. Atrial septal puncture was performed under radiologic control and had a number of features.

First of all, the classic transseptal needle jump from the superior vena cava to the RA was absent. Also, CS dilatation altered the true boundaries of the atrioventricular sulcus. Heparin was then administered based on the



**Fig. 3. Radiologic picture of the left atrium and pulmonary veins. Anteroposterior projection. Note: 1 - left atrial contrast, 2 - occlusion and angiography of the left superior pulmonary vein, 3 - occlusion and angiography of the right superior pulmonary vein, 4 - occlusion and angiography of the right inferior pulmonary vein.**



**Fig. 4. Radiologic picture when a diaphragmatic nerve stimulation electrode is passed through the coronary sinus and left persistent superior vena cava. Anteroposterior projection. Note: 1 - diagnostic guided electrode in the region of the right subclavian vein, 2 - electrode in the coronary sinus, 3 - cryoballoon catheter in the upper pulmonary vein.**

patient's weight at a rate of 100 units per 1 kg of weight. After that, a Swartz introducer was inserted into the LA via a long conduit and then replaced with a guided delivery system, through which a cryoballoon catheter with a circular diagnostic electrode was guided. Using the Astrocad navigation system, anatomic reconstruction of the LA and PV was performed. Arctic Front Advance Pro was used as the cryoballoon catheter. Cryo-interventions lasting 180 seconds were performed according to the standard protocol. We observed no technical difficulties with the positioning of the Achieve eight-pole diagnostic electrode in the PV, as well as no problems with their occlusion with the cryoballoon (Fig. 3). For right PV exposures, a guided diagnostic catheter was guided through the coronary sinus into the region of the right subclavian vein to stimulate the right diaphragmatic nerve (Figure 4). At the end of the procedure, AF persisted and sinus rhythm was restored with 200 J electric pulse therapy. At the time of the patient's discharge, preservation of sinus rhythm was noted.

### DISCUSSION OF FINDINGS

According to the latest guidelines for the treatment of AF, PVI is recommended for all patients in the first stage, regardless of the form of arrhythmia [4]. Catheter-based interventions for cardiac rhythm in patients with PLSVC have been described in the literature [5-8]. However, there are limited publications on PV CBA in patients with PLSVC and SVC atresia, and all of them are described by foreign authors [9, 10].

The presence of this anomaly of venous blood flowing into the heart from the upper body suggests an additional risk of complications during PV CBA. First of all, the transseptal puncture procedure becomes non-

standard. Since there is no first jump of the transseptal needle when it is lowered to the atrial septum and the atrioventricular sulcus is disturbed due to dilated CS, there may be technical difficulties in providing access to the PV, as well as an increased risk of needle exit into the pericardium and cardiac tamponade. A number of authors recommend performing this procedure under echocardiographic control. Both transesophageal and intracardiac transducers for echocardiography can be used [11].

Also atresia of the SVC makes stimulation of the diaphragmatic nerve more difficult. Some authors, having encountered an anomalous cardiac structure with PLSVC and atresia of the SVC, controlled only the amplitude of diaphragm contraction during right PV exposures [12]. In our case, it was possible to achieve stimulation of the right diaphragmatic nerve using a guided diagnostic catheter.

### CONCLUSION

In presenting this clinical case, we would like to emphasize a number of important aspects. First, a complete preoperative examination of patients can detect cardiac abnormalities even preoperatively. Subsequently, this makes it possible to anticipate a number of technical difficulties and to think in advance about how to solve them. Secondly, we described a method of stimulation of the diaphragmatic nerve in SVC atresia. In this situation, we recommend the use of a guided diagnostic catheter, which can be passed through the CS and PLSVC to the area of the left subclavian vein. Third, we would like to point out that the standard transseptal puncture protocol undergoes significant modification due to SVC atresia and dilated CS. In this situation, it is advisable to perform atrial septal puncture under the control of transesophageal or intracardiac echocardiography.

### REFERENCES

1. Campbell M, Deucher, DC. The leftsided superior vena cava. *Brit. Heart J.* 1954;16: 423.
2. Gustapane S, Leombroni M, Khalil A, et al. Systematic review and meta-analysis of persistent left superior vena cava on prenatal ultrasound: associated anomalies, diagnostic accuracy and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6): 701-708. <http://doi.org/10.1002/uog.15914>.
3. Сердечно-сосудистая хирургия, под ред. В.И.Бураковского и Л.А.Бокерия, Москва, «Медицина», 1989, стр.365. [Cardiovascular surgery, ed. V.I. Burakovsky and L.A. Bockeria, Moscow, "Medicine", 1989, p. 365. (In Russ.)].
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
5. Davtyan KV, Churilina VS, Firstova MI, Simonyay GYu. Topographic anatomy of the atrioventricular node in patients with persistent left superior vena cava. *Journal of Arrhythmology.* . 2014;(77): 64-66 (In Russ.).
6. Satinbaev ZI, Morzhanaev EA, Vardanyan AV, et al. Radiofrequency ablation of atrial ablation in a patient with the atresia of right superior vena cava and the single persistent left superior vena cava. *Annaly aritmologii.* 2022; 19(4): 240-244 (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2022.4.5>
7. Lubkina EV, Serguladze SYu, Tembotova ZhKh, et al. Results of radiofrequency ablation of ectopic atrial tachycardia originating from the left superior vena cava in a patient with congenital heart disease. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(3): 67-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-67-72>.
8. Filatov AG, Alatsiev TD, Shafiev EK, et al. Radiofrequency ablation of atrial tachycardia in a patient with a left superior vena cava. *Annaly aritmologii.* 2018; 15(4): 230-234 (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2018.4.6>.
9. Santoro F, Rillig A, Sohns C, et al. Second-Generation Cryoballoon Atrial Fibrillation Ablation in Patients With Persistent Left Superior Caval Vein. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(5): 590-598. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.02.004>.
10. McKelvey D, Chodosh A. Phrenic nerve pacing in a pa-

tient with congenital atresia of the right superior vena cava and persistent left superior vena cava: An alternative approach when utilizing cryoballoon ablation. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015;2(2): 146-148. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2015.12.005>.

11. Peregud-Pogorzelska M, Zielska M, Zakrzewski M, et al. Cryoablation of pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation coexisting with isolated per-

sistent left superior vena cava. *Kardiologia Polska.* 2018;76(11): 1572. <https://doi.org/10.5603/KP.2018.0221>.

12. McKelvey D, Chodosh A. Phrenic nerve pacing in a patient with congenital atresia of the right superior vena cava and persistent left superior vena cava: An alternative approach when utilizing cryoballoon ablation. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015;2(2): 146-148. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2015.12.005>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1335>

## RHYTHM CONTROL STRATEGY IN ATRIAL FIBRILLATION: STATE OF THE ART

S.G.Kanorskii, L.V.Polischuk

*FSBEI of HE "Kuban State Medical University" of the MH RF, Russia, Krasnodar, 4 Mitrofana Sedina str.*

*The use of early rhythm control and catheter ablation is an actively developing direction in the treatment of atrial fibrillation. The review presents studies published from 2021 to 2024, the results of which have the potential to strengthen evidence on the early rhythm control and allow to expand the recommendations for the use of catheter ablation with evidence-based medicine principles.*

**Key words:** atrial fibrillation; rhythm control strategy; catheter ablation; clinical guidelines

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 07.02.2024 **Revision received:** 12.03.2024 **Accepted:** 14.03.2024

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

S.G.Kanorskii - ORCID ID 0000-0003-1510-9204, L.V.Polischuk - ORCID ID 0000-0002-5037-9253

**For citation:** Kanorskii SG, Polishchuk LV. Rhythm control strategy in atrial fibrillation: state of the art. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): e5-e14. <https://doi.org/10.35336/VA-1335>.

The emerging trend in improving therapy for patients with atrial fibrillation (AF) focuses on early rhythm control and identifying indications for catheter ablation as first-line therapy. The topic of early rhythm control in AF has 92 publications in the PubMed database over the past 3 years (2021 to 2024), including 8 randomized clinical trials. The review presents data from 28 papers, all of which meet the methodological quality criteria outlined in the Cochrane Handbook. The results from these studies have the potential to strengthen the evidence supporting the need for early rhythm control. This provision becomes particularly important given the development of the concept of AF as a continuum with progression of arrhythmia to a permanent form. The second part of the review presents 12 studies on the topic of catheter ablation in AF, with results published from 2021 to 2023. These studies allow us to expand the recommendations for using this technique for sinus rhythm control, based on the principles of evidence-based medicine.

### STUDIES THAT HAVE STRENGTHENED THE POSITION OF RHYTHM CONTROL STRATEGIES IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

In 2022 published a study by E. Marcusohn et al. [1], devoted to the factors associated with the recovery of left ventricular (LV) function in patients with cardiomyopathy due to AF (its diagnosis was based on the exclusion of other causes of heart failure and recovery of LV function after return to sinus rhythm). The aim of the study was to identify clinical and echocardiographic factors associated with the improvement in LV systolic function after electrical cardioversion or catheter ablation in patients with reduced LV ejection fraction (EF) due to atrial fibrillation AF-induced cardiomyopathy. The study included patients with initially preserved LVEF (during sinus rhythm), decreased

LVEF as a result of the influence of AF, and improved LVEF after restoration of sinus rhythm. The authors compared the data of those patients in whom LVEF increased to baseline normal levels with those in whom no such effect was observed. In 86 patients with AF, there were signs of decreased LV systolic function and improved EF after return to sinus rhythm, with 64% of patients restoring EF to baseline. Patients with a history of ischemic heart disease, lower LVEF, and larger LV size in AF-induced cardiomyopathy were less likely to return to a level of normal LV function after restoration of sinus rhythm. The study had several limitations: echocardiography was performed by five specialists, introducing the possibility of variability in result interpretation. Additionally, LV function was assessed using transesophageal rather than transthoracic echocardiography. The results may be related to inaccurate ultrasound diagnosis of arrhythmia-associated cardiomyopathy but, on the other hand, may indicate the need for earlier initiation of treatment of AF with reduced EF to improve outcomes.

The American College of Cardiology, American Heart Association, American College of Thoracic Physicians, and Heart Rhythm Society (ACC/AHA/ACCP/HRS) included this study in their 2023 recommendations as support for a grade 1 (upward revision from 2019 recommendations) provision: patients with reduced EF function and persistent AF (or with a high burden of AF) should be advised to attempt rhythm control to assess whether AF contributes to reduced EF function [2]. The European Society of Cardiology (ESC) 2020 Recommendations in this regard include the following provisions: 1) catheter ablation of AF is recommended for the purpose of reverse remodeling of LV dysfunction in patients with AF when there is a high probability of tachyinduced cardiomyopathy regardless of symptoms (class I); 2) catheter ablation should be considered in selected patients with

heart failure and low LVEF to improve survival and reduce the number of hospitalizations related to heart failure (IIa) [3].

A study by J.G.Andrade et al (2021) focused on cryoablation or drug treatment as first-line therapy for AF [4]. The authors randomized 303 patients with symptomatic, previously untreated paroxysmal AF to undergo cryoablation or receive antiarrhythmic drug therapy for rhythm control. All patients had a cardiac monitoring device implanted to detect atrial tachyarrhythmias. The follow-up period was 12 months. The primary endpoint was the first documented recurrence of any atrial tachyarrhythmia (AF, atrial flutter, or atrial tachycardia) between days 91 and 365 after catheter ablation or initiation of antiarrhythmic drug. After 1 year, recurrence of atrial tachyarrhythmias was reported in 66 of 154 patients (42.9%) in the ablation group and 101 of 149 patients (67.8%) in the medical antiarrhythmic therapy group (hazard ratio [HR] 0.48; 95% confidence interval [CI] 0.35-0.66;  $P<0.001$ ). Symptomatic atrial tachyarrhythmia recurred in 11.0% of patients who underwent ablation and in 26.2% of patients receiving antiarrhythmic drugs (HR 0.39; 95% CI 0.22-0.68). Serious adverse events occurred in 5 patients (3.2%) undergoing ablation and in 6 patients (4.0%) receiving antiarrhythmic drugs.

The J.G.Andrade et al study was included in the ACC/AHA/ACCP/HRS recommendations to support a class 2a provision: in patients with symptomatic AF, rhythm control should be considered for symptom improvement [2]. The ESC document in 2020 assigned a class I recommendation: rhythm control therapy is recommended to improve symptoms and quality of life in patients with symptomatic AF [3].

The work of D.Kim et al (2021) presented a nationwide cohort study of the timing of treatment and effects of rhythm control strategy in patients with AF [5]. The authors aimed to determine whether the results of rhythm control strategies differ depending on the time between the diagnosis of AF and the initiation of treatment. The study included 22,635 adult patients with AF and cardiovascular disease who had recently started treatment according to a rhythm control strategy (antiarrhythmic drugs or ablation) or a ventricular rate control strategy for AF between July 28, 2011, and December 31, 2015. A combined outcome was recorded: death from cardiovascular causes, ischemic stroke, hospitalization for heart failure or myocardial infarction. In the study population, the mean age was 70 years and the duration of follow-up was 2.1 years. Among patients with early treatment of AF (initiated within one year of diagnosis), rhythm control was associated with a lower risk of the primary combined outcome (HR 0.81; 95% CI 0.71-0.93;  $P=0.002$ ). However, in patients with late treatment of AF (one year or more after diagnosis), no difference in the risk of the primary combined outcome was found between rhythm control and rate control (HR 0.97; 95% CI 0.78-1.20;  $P=0.76$ ). There were also no significant safety differences between rhythm and frequency control strategies across treatment time. Earlier initiation of treatment was linearly associated with more favorable cardiovascular outcomes for rhythm control compared with frequency control. Consequently, early initiation of rhythm

control in D. Kim et al. was associated with a lower risk of adverse cardiovascular outcomes when compared with a rate control strategy in patients with newly diagnosed AF. This association was not detected in patients who had suffered from AF for more than one year.

In 2022, an article by J. Dickow et al. was published on the applicability of the EAST-AFNET 4 study results in routine practice. The EAST-AFNET 4 study demonstrated the clinical benefit of an early rhythm control strategy in patients with first-onset atrial fibrillation (AF) and concomitant cardiovascular diseases. The authors identified 109739 patients with newly diagnosed AF similar to the design of the EAST-AFNET 4 trial during the recruitment period. Patients were classified as receiving early rhythm control with ablation or antiarrhythmic drug therapy within the first year after diagnosis of AF ( $n=27106$ ) or not receiving early rhythm control (control group;  $n=82633$ ). After applying the propensity score matching statistical technique, Cox regression was used to compare the groups by the primary combined outcome, which included death from any cause, stroke, hospitalization for heart failure, or myocardial infarction. The majority of patients (79948 of 109739; 72.9%) met the inclusion criteria for EAST-AFNET 4. Early rhythm control was associated with a reduced risk of primary combined outcome (HR 0.85; 95% CI 0.75-0.97;  $P=0.02$ ) with significant concordance of outcomes between patients who met (HR 0.89; 95% CI 0.76-1.04;  $P=0.14$ ) and did not meet EAST-AFNET 4 inclusion criteria (HR 0.77; 95% CI 0.60-0.98;  $P=0.04$ ). Early rhythm control was associated with a lower risk of stroke in both the overall cohort and in patients who met inclusion criteria in EAST-AFNET 4. This analysis confirmed the clinical benefit of early rhythm control observed in EAST-AFNET 4 and the need to consider it as an effective treatment option for newly diagnosed AF.

The work of D.Kim et al. and J.Dickow et al. and the EAST-AFNET 4 study were the basis for a new ACC/AHA/ACCP/HRS recommendation in 2023: rhythm control should be considered for patients with newly diagnosed AF (<1 year) to reduce the risk of hospitalization, stroke, and death (2a) [2]. The EAST-AFNET 4 data were not included in the 2020 ESC recommendations for AF due to near-simultaneous submission, and the provisions of the ESC document relate primarily to symptomatic patients. In particular, catheter-based pulmonary vein isolation should be considered as first-line therapy for rhythm control to improve symptoms in selected groups of patients with symptomatic episodes of paroxysmal AF (IIa recommendation). It can also be considered in patients with symptomatic persistent AF without major risk factors for recurrent AF as an alternative to class I and III antiarrhythmic drugs, taking into account patient choice, benefits, and risks (IIb recommendation) [3].

A.Rillig et al. conducted the EAST-AFNET 4 sub-analysis on early rhythm control in patients with AF and heart failure [8]. The paper evaluated the effect of early rhythm control therapy versus conventional treatment (rhythm control only for symptom improvement) on two primary outcomes of the trial and on selected secondary outcomes in patients with New York Heart Association class II-III heart failure symptoms or LVEF <50%. A to-

tal of 798 patients (37.6% women, mean age 71.0 years, 785 with known LVEF) were included in the analysis. The majority of patients ( $n=442$ ) were diagnosed with heart failure with preserved LVEF ( $\text{LVEF} \geq 50\%$ ; mean  $\text{LVEF} 61 \pm 6.3\%$ ), 211 patients had heart failure with moderately reduced LVEF ( $\text{LVEF} 40\text{--}49\%$ ; mean  $\text{LVEF} 44 \pm 2.9\%$ ), and 132 patients had heart failure with reduced LVEF ( $\text{LVEF} < 40\%$ ; mean  $\text{LVEF} 31 \pm 5.5\%$ ). The median follow-up was 5.1 years. The combined primary outcome of cardiovascular death, stroke, or hospitalization for worsening heart failure or acute coronary syndrome occurred less frequently in patients randomized to early rhythm control (94/396; 5.7 per 100 patient-years) compared with patients randomized to «usual care» (130/402; 7.9 per 100 patient-years; HR 0.74; 95% CI 0.56–0.97;  $P=0.03$ ), regardless of heart failure status ( $P=0.63$ ). At the same time, LVEF improved in both groups (absolute change in LVEF after 2 years was  $5.3 \pm 11.6\%$  in the early rhythm control group and  $4.9 \pm 11.6\%$  in the «usual care» group;  $P=0.43$ ). This work confirmed that rhythm control therapy has clinical benefit when initiated within 1 year after diagnosis of AF in patients with signs or symptoms of heart failure.

Also, the issue of features of AF therapy in heart failure was analyzed by D.L.Packer et al. based on the results of comparison of ablation and drug therapy of AF in heart failure in participants of the CABANA study [9]. In this project, 2204 patients with AF aged  $\geq 65$  years or  $< 65$  years and with  $\geq 1$  risk factors for stroke were randomized into groups of catheter ablation for pulmonary vein orifice isolation or drug therapy that included drugs that controlled ventricular rate or sinus rhythm. A total of 778 (35%) of the study participants had baseline heart failure  $> \text{II}$  functional class according to the New York Heart Association classification. The primary endpoint of the CABANA trial was combined (death, disabling stroke, major bleeding, or resuscitation for sudden cardiac arrest). In this CABANA fragment, 378 patients received ablation and 400 received drug therapy for AF. LVEF at baseline was available in 571 patients (73.0%) and was  $< 40\%$  in 9.3% of them and 40–50% in 11.7%. The ablation group had a 36% reduction in the incidence of the primary combined endpoint (HR 0.64; 95% CI: 0.41–0.99) and a 43% reduction in the risk of all-cause mortality (HR 0.57; 95% CI 0.33–0.96) compared with drug therapy, with a median follow-up period of 48.5 months. The incidence of recurrent AF was lower in the ablation group (HR 0.56; 95% CI 0.42–0.74). The adjusted mean difference for the total AFEQT questionnaire score, averaged over the entire 60-month follow-up period, was 5.0 points (95% CI 2.5 to 7.4 points) and for the frequency of symptoms from the MAFSI list was 2.0 points in favor of the ablation group (95% CI: -2.9 to -1.2). In summary, in CABANA participants with chronic heart failure diagnosed at the time of study inclusion, catheter ablation resulted in reduced recurrence of AF, improved survival, and improved quality of life compared with drug therapy. At the same time, the majority of patients had preserved LV function.

The data of A.Rillig et al. and D.L.Packer et al. confirmed the provision of ACC/AHA/ACCP/HRS 2023 recommendations: for patients with AF and heart failure, rhythm control should be considered to improve symptoms

and outcomes (such as death and hospitalization for heart failure or ischemia) (2a) [2].

Within the framework of the view of AF as a progressive staging disease, the issue of slowing the progression of AF is an important one. In this context, the works of T. Koldenhof et al. are referenced (showing that in patients with first-diagnosed paroxysmal atrial fibrillation, the use of verapamil was associated with less progression of atrial fibrillation compared to the use of beta-adrenoblockers or no frequency control) as well as W.Y. Yang et al. Recent work has identified clinical factors associated with progression of AF by analysis of the China Registry. Of the 8290 patients with paroxysmal AF included in the study, 50% underwent primary AF ablation. The primary outcomes were ischemic stroke/systemic embolism, hospitalization for cardiovascular causes, death from cardiovascular causes, and death from any cause. The median follow-up duration was 1091 days, progression of AF to persistent form occurred in 881 (22.5%) patients in the no-ablation group, whereas only 130 (3.0%) patients in the ablation group relapsed and developed persistent AF. Older age, longer history of AF, heart failure, arterial hypertension, coronary heart disease, respiratory disease, and larger atrial diameter were associated with progression of AF, whereas use of antiarrhythmic drugs and AF ablation were associated with no progression of arrhythmia. In patients in the non-ablation group, progression of AF was independently associated with an increased risk of ischemic stroke/embolism (HR 1.52; 95% CI 1.15–2.01) and hospitalization for cardiovascular causes (HR 1.40; 95% CI 1.23–1.58).

The available data on the progression of AF led the ACC/AHA/ACCP/HRS experts to make a recommendation in 2023: for patients with AF, a rhythm control strategy should be considered to reduce the likelihood of AF progression (2a) [2]. The ESC guidelines in 2020 noted that «the true impact of different therapeutic interventions at different stages of the disease on the progression of AF is not clearly defined» [3].

The next direction of modern research is the study of the role of symptoms in the choice of treatment tactics for AF. D.Sgreccia et al. in 2021 published a systematic review and meta-analysis comparing outcomes in asymptomatic and symptomatic AF (death from any cause, cardiovascular death and thromboembolic events), including data from 81462 patients [12]. Twenty-six percent of patients had AF characterized as asymptomatic, and 74% had symptoms. No differences were found between these patient groups with respect to the risks of all-cause mortality (HR 1.03; 95% CI 0.81–1.32), death from cardiovascular causes (HR 0.87; 95% CI 0.54–1.39), risk of stroke (HR 1.22; 95% CI 0.77–1.93), and stroke or systemic thromboembolism (HR 1.06; 95% CI 0.86–1.31).

S.Willems et al. analyzed the early rhythm control strategy for symptomatic and asymptomatic (modified EHRA class I) AF in the EAST-AFNET 4 study. The clinical benefit of early systematic rhythm control did not differ between asymptomatic and symptomatic patients [13].

A.N.L.Hermans et al. [14] showed that in patients with persistent AF, assessment of self-reported symp-

toms related to rhythm control with electrical cardioversion once before cardioversion and once during the 1-month follow-up after cardioversion rarely revealed a correlation between symptoms and rhythm pattern. Better methods are needed to assess the relationship between symptoms and heart rate in patients with persistent AF.

Published work in this area has led experts from the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American College of Chest Physicians (ACCP), and Heart Rhythm Society (HRS) to conclude that in patients with atrial fibrillation (AF), when the contribution of AF to symptomatology is unclear, an attempt at rhythm control (e.g., cardioversion or pharmacologic therapy) may be considered to determine the relationship of symptoms to AF (2b recommendation) [2].

N.Bodagh et al. performed a systematic review of the effect of catheter ablation on cognitive function in AF compared to drug therapy [15]. There were no significant differences in the effects of the two arrhythmia treatments on cognitive decline. D.Kim et al. [16] presented a nationwide population-based cohort study of the relationship between rhythm control and dementia in patients with AF. We included 41135 patients with AF receiving anticoagulant therapy who were first treated for sinus rhythm control (antiarrhythmic drugs or ablation) or ventricular rate control between January 1, 2005 and December 31, 2015. The primary outcome was dementia, and the statistical technique of propensity score matching was used. In the study population (46.7% women; mean age 68 years), 4039 patients were diagnosed with dementia during a mean follow-up period of 51.7 months. Rhythm control versus frequency control was associated with a reduced risk of dementia (weighted incidence rate 21.2 vs 25.2 per 1000 person-years; adjusted HR 0.86; 95% CI 0.80-0.93). The association between rhythm control and reduced risk of dementia was observed even after adjustment for stroke development (adjusted HR 0.89; 95% CI 0.82-0.97) and was more prominent in relatively younger individuals and patients with lower CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores. Among dementia subtypes, rhythm control was associated with a lower risk of Alzheimer's disease (adjusted HR 0.86; 95% CI 0.79-0.95).

The issues of cardiac remodeling were devoted to the works of Y.Abe et al. [17] and L.Soulat-Dufour et al. [18]. The second study reported that restoration of sinus rhythm reversed cardiac remodeling and reduced valve regurgitation in patients with first diagnosed AF, as demonstrated by serial three-dimensional transthoracic echocardiography in 117 patients hospitalized for atrial fibrillation at admission, 6 months, and 12 months. In 47 patients with active restoration of sinus rhythm by cardioversion and/or ablation, there was a decrease in all indexed atrial volumes, right ventricular end-systolic volume, an increase in LV end-diastolic volume, and improved function of all four chambers of the heart.

These works support the ACC/AHA/ACCP/HRS experts' recommendation: in patients with AF, a rhythm control strategy can be considered to reduce the likelihood of dementia or worsening structural heart disease (2b) [2].

## STUDIES STRENGTHENING THE POSITION OF CATHETER ABLATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

An important result of studies in recent years that have led to changes in clinical guidelines for the treatment of AF is the superiority of catheter ablation over pharmacologic therapy for rhythm control in certain categories of patients. In the AHA/ACC/ACCP/HRS guidelines, the class of this recommendation has been updated from 2a to 1. The basis for this change was data from the EARLY-AF and STOP AF First studies.

The work of O.M.Wazni et al. STOP AF First evaluated cryoballoon ablation as initial therapy for AF involving patients aged 18 to 80 years with paroxysmal AF [19]. Participants who had not previously received rhythm control therapy were randomized 1:1 to treatment with class I or III antiarrhythmic drugs or pulmonary vein orifice isolation with cryoballoon ablation. Arrhythmia monitoring included: 12-lead electrocardiography performed at baseline, 1, 3, 6, and 12 months; patient-activated transtelephonic monitoring performed weekly and when symptoms were present at 3 to 12 months; and 24-hour ambulatory monitoring at 6 and 12 months. The primary efficacy end point was treatment success, defined as the absence of primary procedure failure or recurrence of atrial tachyarrhythmias after a 90-day blinded period, assessed by Kaplan-Meier analysis. The primary safety endpoint was evaluated in the ablation group only and represented the composite of serious adverse events associated with the procedure. Of 203 participants, 104 underwent ablation and 99 received drug therapy. In the ablation group, initial procedural success was achieved in 97% of patients. In Kaplan-Meier analysis, the proportion of patients with successful treatment at 12 months was 74.6% (95% CI 65.0-82.0) in the ablation group and 45.0% (95% CI 34.6-54.7) in the drug therapy group ( $P<0.001$ ). There were two safety related events in the ablation group. Consequently, cryoballoon ablation as initial therapy was superior to drug treatment in the prevention of atrial arrhythmia recurrence in patients with paroxysmal AF.

J.G.Andrade et al. in the EARLY-AF study [20] compared the progression of AF after cryoablation or drug therapy. The hypothesis of the work was the notion that catheter ablation as initial therapy can influence the pathogenetic mechanism of AF and stop the progression to a persistent form of arrhythmia. The authors reported a three-year follow-up of patients with paroxysmal AF who were untreated before inclusion in the study and randomized to initial rhythm control therapy with cryoballoon ablation or to treatment with antiarrhythmic drugs. All patients were fitted with implantable loop recorders and assessed by downloadable daily recordings and in-person visits every 6 months. Data were recorded on first episode of AF lasting  $\geq 7$  days or 48 hours to 7 days but requiring cardioversion for termination, recurrence of atrial tachyarrhythmias defined as AF, atrial flutter, or tachycardia lasting  $\geq 30$  s, burden of AF, and measures of quality of life, care-seeking, and safety data were recorded. A total of 303 patients were included in the study, of whom 154 patients received primary rhythm control therapy with cryoballoon ablation and 149 patients

received antiarrhythmic drug therapy. During 36 months of follow-up, 3 patients (1.9%) in the ablation group developed an episode of persistent AF compared with 11 patients (7.4%) in the medical treatment group (HR 0.25; 95% CI 0.09-0.70). Atrial tachyarrhythmias occurred in 87 patients in the ablation group (56.5%) and 115 in the antiarrhythmic drug group (77.2%) (HR 0.51; 95% CI 0.38-0.67). At 3 years, 8 patients (5.2%) in the ablation group and 25 (16.8%) in the antiarrhythmic drug group were hospitalized (HR 0.31; 95% CI 0.14-0.66), and serious adverse events occurred in 7 (4.5%) and 15 (10.1%) patients, respectively. Thus, initial treatment of paroxysmal AF with catheter-based cryoballoon ablation was associated with a lower incidence of persistent AF or recurrent atrial tachyarrhythmias during 3 years of follow-up compared with initial use of antiarrhythmic drugs.

The work of K.Yalin et al. was devoted to catheter ablation for AF in patients under 30 years of age [21]. Fifty-one patients (mean age  $24.0 \pm 4.2$  years, 78.4% male) with drug-resistant paroxysmal AF participated in the study. The subjects did not have structural heart disease or a family history of AF. Electrophysiologic study revealed supraventricular tachycardia in 12 patients (23.5%): orthodromic atrioventricular re-entry tachycardia with a hidden additional conduction pathway (3 patients); typical atrioventricular nodal re-entry tachycardia (6 patients); tachycardia with a focus in the region of the left superior pulmonary vein, tachycardia with a focus in the region of the left atrial appendage, and typical atrial flutter (1 patient each). In patients with electrophysiologically induced supraventricular tachycardias, ablation without pulmonary vein isolation was performed as an index procedure, except for the patient with atrial flutter, who underwent ablation of the cavotricuspid isthmus in addition to pulmonary vein isolation. The remaining patients underwent radiofrequency (29.4%) or cryoballoon (47%) pulmonary vein isolation. No serious complications related to the ablation procedure were reported. Follow-up was based on outpatient visits, including 24-hour Holter electrocardiogram monitoring at 3, 6, and 12 months after ablation. In case of symptoms suggestive of arrhythmia recurrence, additional daily monitoring was ordered. Recurrence was defined as an episode of any atrial tachyarrhythmia  $>30$  s after a 3-month blinded period. A total of 2 patients with atrioventricular nodal re-entry tachycardia and 1 patient with left atrial tachycardia from appendage had a recurrence of AF within the first 3 months and underwent pulmonary vein isolation. After a 3-month blinded follow-up period of  $17.0 \pm 10.1$  months, no recurrence of atrial tachyarrhythmias was recorded in 44 of 51 patients (86.2%). In the pulmonary vein isolation group, 33 of 39 patients (84.6%) had no recurrence of atrial tachyarrhythmias. The authors concluded that the substrate of supraventricular tachycardia is identified in approximately one quarter of young patients with a history of AF, and targeted ablation without pulmonary vein isolation may be sufficient in these patients. At the same time, pulmonary vein isolation is necessary in most patients and is safe and effective in this population.

I. El Assaad et al. [22] studied the management and outcomes of AF in young children and adults in a multicenter study including patients under 21 years of age with

documented AF from January 2004 to December 2018. Demographic data, family and clinical history, electrophysiological parameters, and results of AF treatment were analyzed, among others. Patients with comorbidities were excluded from the study. Of 241 patients (83% male; mean age of onset, 16 years), recurrence of AF was observed in 94 (39%) during  $2.1 \pm 2.6$  years of follow-up. In multivariate analysis, family history of this arrhythmia in first-degree relatives  $<50$  years of age (HR 1.9;  $P=0.047$ ) and longer PR interval duration during sinus rhythm (HR 1.1 per 10 ms;  $P=0.037$ ) were predictors of recurrent AF. AF recurrence was independent of «no treatment» (39/125, 31%), initiation of daily antiarrhythmic drug therapy (24/63, 38%), or performance of ablation (14/53, 26%;  $P=0.39$ ). Only ablation of non-AF substrate for supraventricular tachycardia contributed to the absence of AF recurrence ( $P=0.013$ ).

D.S.Chew [23] evaluated the cost-effectiveness of catheter ablation compared with the use of antiarrhythmic drugs in the treatment of AF in the United States according to the CABANA study. In this project, catheter ablation did not significantly reduce the incidence of the primary endpoint (death, disabling stroke, major bleeding, or resuscitation for cardiac arrest) compared with drug therapy, but did improve quality of life and reduce the risk of recurrent AF. In the subgroup of patients with heart failure, ablation improved not only quality of life but also survival. Cost-effectiveness was a secondary endpoint in the CABANA study, included the calculation of an incremental cost-effectiveness ratio (ICER - the ratio of the difference in cost to the difference in effectiveness between an intervention and a comparison technology reflects the incremental value of an additional unit of effectiveness of a medical technology [24]). Given that the ICER reference value in the US is implicit, it was concluded that in the CABANA study catheter ablation was economically attractive compared with drug therapy in general when assessing ICER per predicted Quality-Adjusted Life Years (QALY), but not per life year in general.

K.H.Kuck et al. [25] compared the effect of catheter ablation and drug therapy on slowing the progression of AF in the ATTEST study, showed that radiofrequency catheter ablation is superior to drug therapy in slowing the progression of paroxysmal to persistent form of AF. The incidence of persistent AF/atrial tachycardia at 3 years (Kaplan-Meier estimate) was significantly lower in the ablation group (2.4%; 95% CI 0.6-9.4%) than in the antiarrhythmic drug therapy group (17.5%; 95% CI 10.7-27.9%; one-sided  $P=0.0009$ ).

K.H.Monahan et al. [26] compared the outcomes of ablation and drug therapy depending on the form of AF in the CABANA study. At inclusion, 946 (42.9%) patients were diagnosed with paroxysmal form of AF, 1042 (47.3%) - persistent, 215 (9.8%) - long-term persistent. The following adjusted hazard ratio values for the primary endpoint CABANA (catheter ablation to drug therapy) were obtained: 0.81 (95% CI 0.50-1.30) for patients with paroxysmal, 0.83 (95% CI 0.56-1.22) for patients with persistent, and 0.93 (95% CI 0.36-2.44) for patients with long-standing persistent AF. Ablation was more effective than drug therapy in reducing the risk of first arrhythmia

recurrence in all forms of AF with an adjusted hazard ratio of 0.49 (95% CI 0.39-0.62) for patients with paroxysmal, 0.53 (95% CI 0.43-0.65) for persistent, and 0.64 (95% CI 0.41-1.00) for long-standing persistent AF. Ablation was associated with greater symptom reduction, with the mean difference on the MAFSI scale being in favor of ablation at 5-year follow-up in all subgroups: for paroxysmal AF, the difference was -1.9 points (95% CI -1.2 to -2.6), for persistent AF -0.9 (95% CI -0.2 to -1.6), and for long-standing persistent -1.6 points (95% CI -0.1 to -3.1). Ablation was also associated with greater improvement in quality of life at 5-year follow-up in all subgroups. The overall AFEQT score improved by 5.3 points (95% CI 3.3 to 7.3) in patients with paroxysmal AF compared with the drug therapy group, with a difference of 1.7 points (95% CI 0.0 to 3.7) in persistent AF and 3.1 points (95% CI -1.6 to 7.8) in long-term persistent AF. Although the prognostic effects of catheter ablation treatment compared with drug therapy on the primary endpoint did not differ for all forms of atrial fibrillation (AF), ablation was more effective than drug therapy in reducing the rate of recurrent AF and improving quality of life in all three subgroups.

The role of the form of AF was also studied in the work of D.J. Friedman et al., which focused on changes in the frequency of care and costs within the healthcare system when catheter ablation is used for both paroxysmal and persistent AF. Data from 2794 patients with paroxysmal and 1909 with persistent form of AF who underwent ablation in 2016-2018 were considered. Outcomes assessed included hospitalization, emergency care, physician visits, cardioversion, and use of antiarrhythmic drugs. Cost of care and outcomes were compared one year before and after ablation. Costs in the 12 months after ablation were lower for hospitalizations due to AF (paroxysmal AF -28%, persistent AF -33%), emergency care (paroxysmal AF -76%, persistent AF -70%), on prescription of antiarrhythmic drugs (paroxysmal AF -25%, persistent AF -7%) and cardioversion (paroxysmal AF -59%, persistent AF -55%) compared with 12 months before ablation. Reduced costs were observed in patients with both paroxysmal and persistent AF, but absolute costs remained higher for patients with persistent AF. Total costs of AF treatment were higher at 1 year after ablation compared with the year before ablation (for paroxysmal AF by 11%,  $P<0.0001$ ; for persistent AF by 10%,  $P<0.0001$ ) because of repeated ablation. However, at follow-up analysis 18 months later, postablation costs were generally lower (paroxysmal AF -35%,  $P<0.0001$ ; persistent AF -34%,  $P<0.0001$ ) despite accounting for the costs of repeat ablation (the extended period was compared with the 6-month period before ablation). The authors concluded that significant reductions in care-seeking and treatment costs were observed among patients with both paroxysmal and persistent AF, and a strategy of earlier ablation may reduce long-term costs in the management of patients with AF.

T.D.Bahnon et al. [28] analyzed the relationship between age and outcomes when comparing catheter ablation and drug therapy of AF according to the CABANA study. Of 2204 randomized patients, 766 (34.8%) were <65 years of age, 1130 (51.3%) were 65-74 years of age, and 308 (14.0%) were  $\geq 75$  years of age. Catheter ablation

was associated with a reduced incidence of the primary endpoint with an adjusted HR of 0.57 (95% CI 0.30-1.09) for patients aged <65 years, 0.79 (95% CI 0.54-1.16) between 65 and 74 years, and an «indeterminate effect» of 1.39 (95% CI 0.75-2.58) for age  $\geq 75$  years. For every 10-year increase in age, the adjusted HR of the primary endpoint of CABANA increased by an average of 27% ( $P=0.215$ ). A similar trend was observed for all-cause mortality: for every 10-year increase in age, the adjusted HR increased by an average of 46% ( $P=0.111$ ). The incidence of recurrent AF was lower in the ablation group than drug therapy in all three age subgroups, with adjusted HRs of 0.47, 0.58, and 0.49, respectively. The incidence of treatment-related complications in both groups did not exceed 3% regardless of age. Consequently, the greatest relative and absolute benefits of catheter ablation are seen in younger patients with AF.

The ACC/AHA/ACCP/HRS recommendations in 2023 included a provision that in selected patients (typically young adults with few comorbidities) with symptomatic paroxysmal AF in whom rhythm control is required, catheter ablation should be considered as first-line therapy to improve symptoms and reduce progression to persistent AF (Class 1 recommendation) [2].

Y.Waranugraha et al. [29] investigated the feasibility of prophylactic ablation of the cavotricuspid isthmus in PD without documented typical atrial flutter by conducting a systematic review and meta-analysis. The authors concluded that this intervention was ineffective. After a successful catheter ablation procedure, the risk of atrial tachyarrhythmias (HR 0.08; 95% CI 0.00-0.17;  $P=0.04$ ) and the rate of recurrent AF (HR 0.07; 95% CI 0.01-0.13;  $P=0.02$ ) were higher in the pulmonary vein isolation and cavotricuspid isthmus ablation groups compared with the pulmonary vein isolation alone group.

D.Gupta et al. [30] showed that the use of cryoballoon pulmonary vein isolation as first-line therapy for typical atrial flutter is equal in efficacy to standard ablation of the cavotricuspid isthmus to prevent recurrence of atrial tachyarrhythmia and better prevents first-onset AF.

J.Y.Kim et al. [31] presented clinical results of individual treatment strategies for asymptomatic AF using the quality of life scale from the CODE-AF registry (comparative study of drugs for symptom control and prevention of complications of AF). Patients were divided into two groups according to baseline AFEQT score; with a value  $\leq 80$ , AF was defined as symptomatic,  $>80$  asymptomatic. The primary endpoint was a composite of events: hospitalization for heart failure, ischemic stroke, or death from a cardiovascular cause. The study comprised 1515 patients (mean age,  $65.7 \pm 10.5$  years; 65.9% male), initially divided into two treatment strategy groups for analysis: a rhythm control group (receiving antiarrhythmic drugs, electrical cardioversion, and/or catheter ablation) and a ventricular rate control group (no treatment for rhythm control, including antiarrhythmic drugs). Second, patients were divided into 2 treatment strategy groups according to catheter ablation: catheter ablation group and drug therapy group. If a patient received multiple treatment strategies including catheter ablation, the patient was assigned to the catheter ablation group. The

drug therapy group included patients receiving antiarrhythmic drugs, electrical cardioversion, and/or rhythm control medications. Subgroup analysis was performed on the basis of age, sex, form of AF, LVEF, left atrial diameter, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Rhythm control provided a significant reduction in the risk of combined outcome in asymptomatic patients compared with frequency control (HR 0.47; 95% CI 0.27-0.84,  $P=0.01$ ), but symptom-specific survival was not significantly different between the catheter ablation and drug therapy groups. The best rhythm control results in the asymptomatic group were associated with paroxysmal AF, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$ , and left atrial diameter  $<50$  mm.

Therefore, numerous qualitative studies examining the clinical and economic efficacy of catheter ablation have contributed to the described increase in the class of recommendations for the use of this method in the therapy of atrial fibrillation (AF). However, there's an emphasis on clarifying the factors that contribute to the success and safety of the procedure.

### CONCLUSION

In recent years, evidence has emerged highlighting the benefits of a strategy to restore and maintain sinus rhythm in patients with AF. This approach has the potential to reduce symptoms, improve quality of life, and lower the risk of heart failure, stroke, and cardiovascular death. The authors of the new US guidelines for AF provide a simple scheme that allows practicing physicians to choose between rhythm control and rate control strategies in specific patients (Fig. 1).

It is obvious that rhythm control is more successfully realized in patients with less severity of the underlying cardiovascular pathology and fewer comorbidities, with paroxysmal form of AF. Better outcomes with catheter ablation should be expected in these patients and should be offered to them. However, in cases where this procedure is not feasible or not available, these patients may also benefit significantly from appropriately selected drug therapy, although the burden of AF with antiarrhythmic drugs may be relatively high. Catheter ablation and drug antiarrhythmic therapy should not be opposed to each other, but should be used when necessary as complementary means of achieving effective rhythm control in patients with AF.

Positive dynamics of patients' condition will be more noticeable in case of initially greater severity of symptoms, in case of heart failure. Early (diagnosed less than 1 year ago) initiation of therapy to control sinus rhythm can reduce the risk of adverse cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease. It is likely that also in asymptomatic patients with AF, early restoration of sinus rhythm may be prognostically advantageous and therefore appropriate.

With the accumulation of experience, research data, and advancements in the technique of catheter ablation for AF, evaluations of its efficacy are increasingly positive. It is now recommended as the first-choice therapy in selected patients. Indeed, elimination of trigger pulsation from pulmonary veins is an effective means of preventing AF as long as the atria are not subjected to marked remodeling. In severe atrial cardiomyopathy, in patients with persistent and long-standing forms of AF, the effectiveness of pulmonary vein isolation is significantly lower, and additional effects on the left atrial wall do not bring significant benefit.

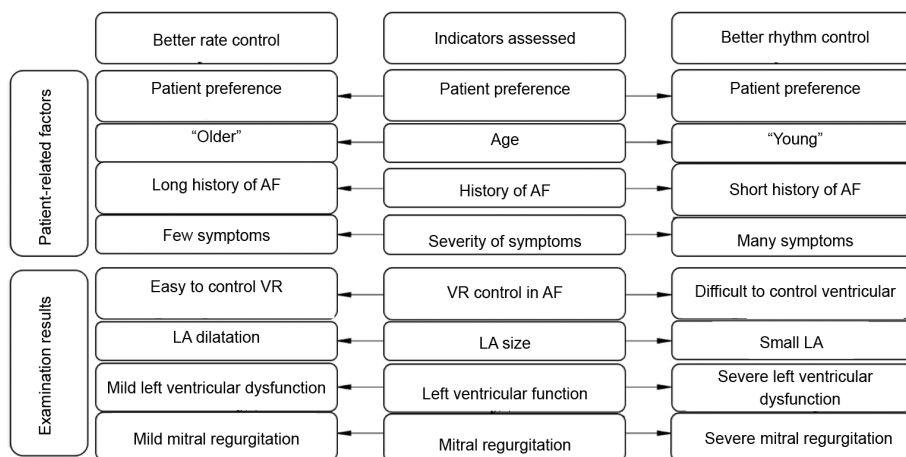
It should be noted that much of the evidence base on the relationship between sinus rhythm control and ventricular rate control strategies is based on studies in patients with non-valvular AF, whereas patients with valve heart disease were underrepresented in the main projects. Information on nonpharmacologic treatment of AF in valve heart disease is limited. Current guidelines for the management of patients with non-valvular AF do not apply to patients with this arrhythmia with rheumatic valve disease, who are often younger, female, and have fewer comorbidities.

Ventricular rate control in AF can also be considered as first-choice treatment. It is appropriate to consider catheter ablation when the restoration of sinus rhythm is not expected to be of significant benefit, such as in elderly inactive patients with comorbidities and minimal symptoms of AF. It is also suitable in cases with a low probability or established impossibility of long-term maintenance of sinus rhythm, such as in patients with significant atrial enlargement and fibrosis, or those with persistent/long-standing forms of AF.

Decisions about which strategy to pursue and how to achieve the intended goals should be made in conjunction with the patient, considering the patient's comorbidities, structural heart disease, symptomatology, hemodynamic status, and personal preferences. For example, because AF ablation is an invasive procedure, some patients may

prefer to forgo it and opt for antiarrhythmic drug therapy. Efforts to correct known risk factors for recurrent AF (obesity, hypodynamia, unhealthy diet, alcohol, smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus, obstructive sleep apnea) depend mainly on patients.

The modern principle of integrated management of patients with AF requires an individualized approach that takes into account patients' unique clinical profiles, preferences, and the potential risks and benefits of treatment strategies.



**Fig. 1. The choice between rhythm control and rate control in patients with AF.**

**Note:** LA, left atrium; AF, atrial fibrillation; VR, ventricular rate.

## REFERENCES

- Marcusohn E, Postnikov M, Kobo O, et al. Factors associated with left ventricular function recovery in patients with atrial fibrillation related cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J.* 2022;24(2): 101-106.
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;149(1): e1-e156. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2021; 384:305-315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>.
- Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2021;373: n991. <https://doi.org/10.1136/bmj.n991>.
- Dickow J, Kirchhof P, Van Houten HK, et al. Generalizability of the EAST-AFNET 4 Trial: assessing outcomes of early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11: 1-11. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024214>.
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14): 1305-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019422>.
- Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation.* 2021;144: 845-858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>.
- Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation.* 2021;143: 1377-1390. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>.
- Koldenhof T, Wijtvliet PEPJ, Pluymaekers NAHA, et al. Rate control drugs differ in the prevention of progression of atrial fibrillation. *EP Europace.* 2022;24(3): 384-389. <https://doi.org/10.1093/europace/euab191>.
- Yang WY, Du X, Fawzy AM, et al. Associations of atrial fibrillation progression with clinical risk factors and clinical prognosis: a report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32: 333-341. <https://doi.org/10.1111/jce.14826>.
- Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL, et al. Comparing outcomes in asymptomatic and symptomatic atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 81,462 patients. *J Clin Med.* 2021;10: 3979. <https://doi.org/10.3390/jcm10173979>.
- Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J.* 2022;43: 1219-1230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab593>.
- Hermans ANL, Pluymaekers N, Lankveld TAR, et al. Clinical utility of rhythm control by electrical cardioversion to assess the association between self-reported symptoms and rhythm status in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;36: 100870. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100870>.
- Bodagh N, Yap R, Kotadia I, et al. Impact of catheter ablation versus medical therapy on cognitive function in atrial fibrillation: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;65(1): 271-286. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01196-y>.
- Kim D, Yang PS, You SC, et al. Association of rhythm control with incident dementia among patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Age Ageing.* 2022;51(1): afab248. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab248>.
- Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Looking into the mechanistic link between mitral regurgitation and atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2021;39: 281-288. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.01.010>.
- Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, et al. Restoring sinus rhythm reverses cardiac remodeling and reduces valvular regurgitation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79: 951-961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.029>.
- Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4): 316-324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029554>.
- Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. *N Engl J Med.* 2023; 388(2):105-116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212540>.
- Yalin K, Ikitimur B, Aksu T, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients  $\leq 30$  years of age. *Am J Cardiol.* 2022;166: 53-57. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.11.020>.
- El Assaad I, Hammond BH, Kost LD, et al. Management and outcomes of atrial fibrillation in 241 healthy children and young adults: revisiting “lone” atrial fibrillation-a multi-institutional PACES collaborative study. *Heart Rhythm.* 2021;18(11): 1815-1822. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.066>.
- Chew DS, Li Y, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *Circulation.* 2022;146(7):535-547. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.058575>.
- Teptsova TS, Musina NZ, Omelyanovsky VV. Evaluation of the reference value of the incremental parameter “cost-effectiveness” for Russian healthcare system. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(4): 367-376. (In Russ.).

- <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.071>.
25. Kuck K-H, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace*. 2021;23(3): 362-369. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab298>.
26. Monahan KH, Bunch TJ, Mark DB, et al. Influence of atrial fibrillation type on outcomes of ablation vs. drug therapy: results from CABANA. *Europace*. 2022;24(9): 1430-1440. <https://doi.org/10.1093/europace/eaac055>.
27. Friedman DJ, Field ME, Rahman M, et al. Catheter ablation and healthcare utilization and cost among patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm O2*. 2021;2(1): 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.12.017>.
28. Bahnson TD, Giczewska A, Mark DB, et al. Association between age and outcomes of catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation: results from the CABANA trial. *Circulation*. 2022;145(11): 796-804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297>.
29. Waranugraha Y, Rizal A, Rohman MS, et al. Prophylactic cavotricuspid isthmus ablation in atrial fibrillation without documented typical atrial flutter: a systematic review and meta-analysis. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2022;11: e10. <https://doi.org/10.15420/aer.2021.37>.
30. Gupta D, Ding WY, Calvert P, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation as first-line treatment for typical atrial flutter. *Heart*. 2023;109(5): 364-371. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321729>.
31. Kim JY, Park HS, Park HW, et al. Clinical outcomes of rhythm control strategies for asymptomatic atrial fibrillation according to the quality-of-life score: the CODE-AF (Comparison Study of Drugs for Symptom Control and Complication Prevention of Atrial Fibrillation) registry. *J Am Heart Assoc*. 2022;11: e025956. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025956>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1301>

## QT-INTERVAL OF THE RESTING ECG: ITS ROLE AND MEASUREMENT METHODS

V.N.Komolyatova<sup>1</sup>, T.S.Shablinova<sup>2</sup>, D.V.Drozdov<sup>3</sup>, I.E.Karpova<sup>3</sup>, I.L.Kozlovskaya<sup>3</sup>, L.M.Makarov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBU "Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents FMBA of Russia" MH RF, Russia, Moscow, 20 Moskvorechye str; <sup>2</sup>SHI of the Saratov region "Medical and sanitary unit of the urban district of ZATO Svetly", Russia, Saratov region, Tatishchevsky district, ZATO village Svetly, 16 Kovalenko str; <sup>3</sup>FGBU "Chazov NMRC of Cardiology" MH RF, Russia, Moscow, 15a Academician Chazova str.

*The review summarizes the most update knowledge on the resting ECG QT-interval physiology, current measurement standards and interpretation.*

**Key words:** electrocardiography; QT interval; corrected QT interval

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 13.12.2023 **Revision received:** 21.03.2024 **Accepted:** 29.04.2024

**Corresponding author:** Irina Kozlovskaya, E-mail: [ilkozlovskaya@yandex.ru](mailto:ilkozlovskaya@yandex.ru)

V.N.Komolyatova - ORCID ID 0000-0002-3691-7449, T.S.Shablinova - ORCID ID 0000-0003-4401-8395, D.V.Drozdov - ORCID ID 0000-0001-7374-3604, I.E.Karpova - ORCID ID 0000-0001-5650-5655, I.L.Kozlovskaya - ORCID ID 0000-0002-7458-4315, L.M.Makarov - ORCID ID 0000-0002-0111-3643

**For citation:** Komolyatova VN, Shablinova TS, Drozdov DV, Karpova IE, Kozlovskaya IL, Makarov LM. QT interval on resting electrocardiogram: its role and measurement methods. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): e15-e23. <https://doi.org/10.35336/VA-1301>.

Marked prolongation of the QT interval (iQT) is recognized as a factor associated with an unfavorable prognosis and increased mortality risk, not only related to cardiovascular diseases but also across other causes [1, 2]. This determines the need to assess iQT when analyzing the electrocardiogram (ECG). However, a number of factors make its evaluation in clinical practice very difficult. For example, S.Viskin et al. (2005) showed that less than 25% of 877 physicians, including 771 cardiologists, were able to correctly estimate iQT on 4 proposed ECGs (analysis of these recordings by 25 internationally recognized experts was used as a standard) [3]. The main reasons for the errors were: incorrect determination of the end point of the T wave, estimation of the corrected iQT (QTc), as well as the choice of threshold values. In addition to the problems already mentioned, difficulties may also arise with the adequate selection of the measurement leads and their adjustment for factors that may affect ventricular repolarization (heart rate, rhythm and conduction disturbances, WPW phenomenon, electrocardiostimulation, etc.). In preparation for this review, we conducted a survey among 144 functional diagnosticians and cardiologists and found that the greatest difficulty among specialists is the evaluation of iQT in atrial fibrillation and wide QRS (54% and 61% of respondents, respectively).

The purpose of this paper is to summarize the basic information about the physiology of iQT, modern standards of its measurement and interpretation of values obtained during the registration and analysis of resting ECG in 12 conventional leads. It should be noted that aspects related to QT interval changes during functional testing represent an independent topic of study and are not discussed in this review.

### Definition and causes of changes in iQT

The iQT on the ECG is measured from the beginning of the Q wave to the end of the T wave and includes the QRS complex and ST segment, corresponding to the processes of ventricular depolarization and repolarization. Thus, iQT characterizes the total duration of ventricular excitation and recovery (Fig. 1). The processes of ventricular de- and repolarization are realized through electrolyte currents in cardiomyocytes. The process of ventricular depolarization is carried out by the entry of sodium ions into the cardiomyocyte through fast sodium channels ( $I_{Na}$ ), the operation of which is encoded by the SCN5A gene. Ventricular repolarization results from oppositely directed ionic currents: a fast sodium current and a slow calcium current ( $I_{CaL}$ ) directed inward to the cardiomyocyte, and potassium ions leaving the cardiomyocyte through potassium channels ( $I_{to}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K1}$ ). CACNA1c, KCND3, KCNH2, KCNQ1, and KCNJ2 genes are responsible for the functioning of channels involved in ventricular repolarization [4-6]. Mutations in these genes can be manifested by changes in the duration of iQT on surface ECG and lead to dangerous arrhythmias - ventricular tachycardia of the «pirouette» type due to the resulting inhomogeneity of repolarization in different areas of the myocardium.

In addition to genetic factors, weakening or strengthening of the function of ion channels that determine ventricular repolarization can be caused by the influence of a number of factors: drugs (the current list is available at [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)), electrolyte disorders, hypo- and hyperthermia, hypoxia, intoxication, infections, etc. [7, 8]. However, it has been shown that 5-10% of people who de-

velop ventricular tachycardia of the «pirouette» type under the influence of iQT prolonging drugs also have mutations in genes associated with the syndrome of prolonged iQT [9,10].

### Selection of leads for iQT analysis

Normally, the duration of iQT in different ECG leads may differ by more than 50 ms. The method of assessing the risk of ventricular arrhythmias in patients with cardiovascular pathology is based on the study of differences in the duration of the ventricular repolarization phase in different parts of the myocardium (iQT dispersion) [11].

Traditionally, iQT is assessed in the II standard leads, because initially ECG was recorded only in the standard leads (ECG recording in the thoracic leads was proposed later). In addition, in the II standard leads, as a rule, waves and intervals are best seen, because the vector axis of the heart has a posterolateral direction, and the value of iQT in the II standard leads has average values in comparison with the duration of iQT in other leads [12]. In cases where it is difficult to determine the end of the T wave in the II standard leads, the use of V5, V6, or I is recommended as an alternative. According to the recommendations of the American College of Cardiology on ECG Standardization and Interpretation 2009 (AHA/ACC/HRS), the lead in which it is maximally expressed should be used to measure iQT, which may be in leads II (traditionally priority), I, V1-V5 [13]. To improve the accuracy of iQT estimation and reproducibility of its measurements, it is necessary to perform estimation not in one but in several (3-5) consecutive cardiac cycles, which may be especially useful in the presence of sinus arrhythmia in patients.

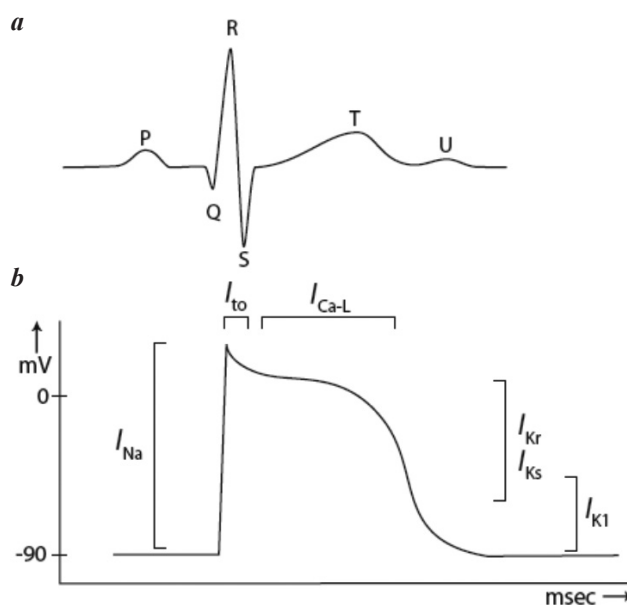
### iQT measurement methodology

According to the AHA/ACC/HRS guidelines, the tangent method described in 1952 is considered to be the most reliable method for determining the end point of the T wave. According to the tangent method, the end of the T wave corresponds to the intersection of the tangent drawn from the top of the T wave along the descending part of the T wave and the isoline, for which the continuation of the PQ interval is taken (Fig. 2). If there is a biphasic T wave, the phase of the T wave with the highest amplitude is selected for the tangent. When using the threshold method, the point of intersection of the final part of the T wave with the isoline is taken as the end of the T wave, which is defined as the line connecting the end of the T wave and the next P wave (Fig. 2). Occasionally, T wave on the ECG may be double-humped or biphasic, and the end of the T wave should be measured after the second peak. At times it can be difficult to distinguish between the double-humped T and U waves (QT+U), to this end, viewing all ECG leads may be helpful to facilitate the distinction. As a rule, an isoline area is defined between the T and U waves. If a U wave is observed after T, the nadir of the cleavage, the lowest point between T and U, is considered as the final part of T. The most common variants of the relationship between T and U are presented in Fig. 3.

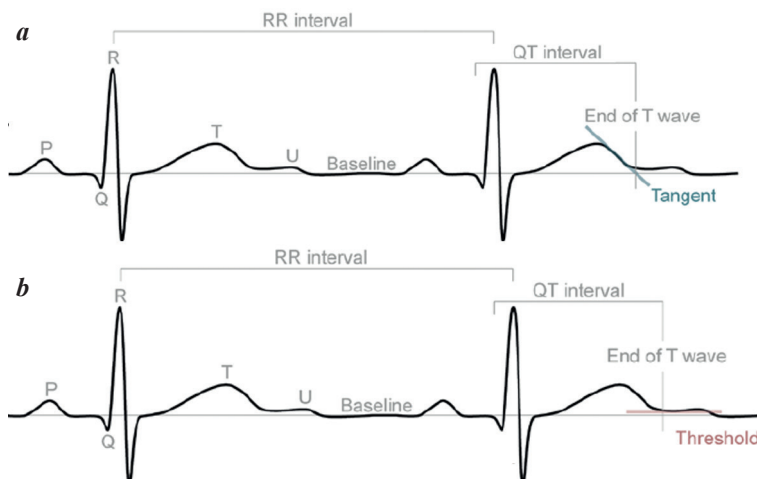
In general, both methods produce comparable results. Thus, according to A.S.Vink et al. (2018), who compared the diagnostic accuracy of the tangent and threshold methods on a population of patients with verified congenital long QT syndrome (n=1484), iQT measured by the tangent method was on average 10.4 ms shorter than by the threshold method [15]. According to the authors, the use of both methods allows the identification of patients with prolonged QT interval syndrome (LQTS) with high accuracy.

### Measurement of iQT in automatic ECG analysis, effect of signal processing on iQT

Since modern computerized ECG systems have the ability to perform automated ECG analysis, which in many cases subsequently forms the basis of the physician's opinion, it is useful to summarize the basic principles and factors of ECG processing that can affect the results of iQT measurement.



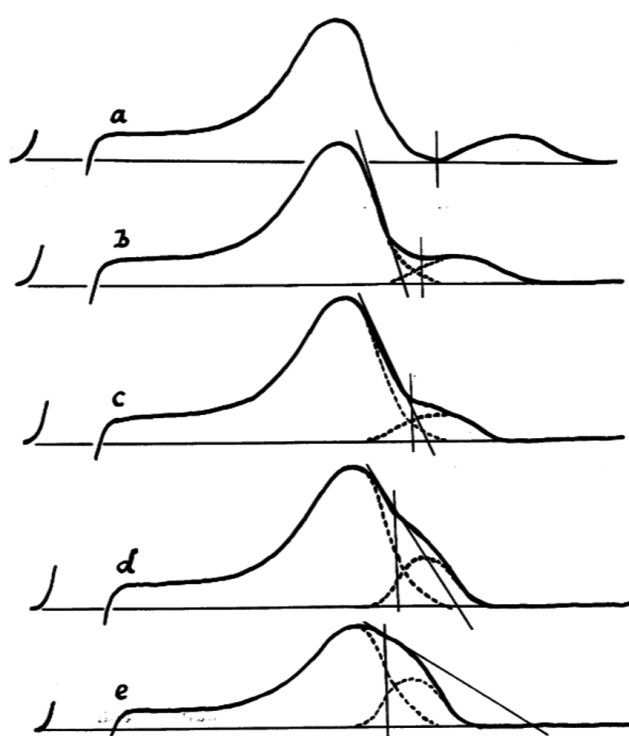
**Fig. 1. Schematic representation of the ion currents that determine the action potential. ECG intervals (a) correlated with action potential phases (b). Adapted from Postema PG, Wilde AA-M, 2014 [4]. Explanation in the text.**



**Fig. 2. The most commonly used ways to estimate the end of the T wave: a - tangent method, b - threshold method.**

The international standard and the equivalent Russian all-Union State Standard for analyzing electrocardiographs (i.e., with automatic ECG analysis) establish the recommendation to determine the beginning of the T wave by the earliest possible onset in all synchronously recorded leads, and the end - by the latest possible end (Fig. 4) [16-18]. This approach, when QT dispersion is high, may well be responsible for a significant increase in QT and QTc relative physician measurement in II or other leads. Most manufacturers of stand-alone analyzing electrocardiographs and ECG analysis computer programs are known to follow this recommendation. It seems likely that the same approach will continue in the prospective common standard currently under development [18].

In automatic ECG analysis, interval measurements can be made either on a representative QRS-T complex, selected automatically among the complexes of the dominant



**Fig. 3. Determination of the end iQT by the tangent method (adapted from E. Lepeschkin, B. Surawicz, 1952), where the dashed lines indicate the true contours of the T and U waves, the solid lines correspond to the termination of the iQT by the tangent and threshold methods: a - the intersection of the descending part of T with the isoline best determines the end of QT; b - the point of intersection of the tangent with the isoline is located earlier than the true end of the T wave, which in this situation can be determined through the nadir (lowest point) of the cleavage, i.e. c - the intersection of the tangent with the isoline is located between the cleavage and the true end of T and characterizes the end of T wave more accurately than the nadir; d - the tangent method overestimates the true duration of T wave, but nevertheless describes it more accurately than the threshold method; e - the tangent method significantly overestimates iQT, the optimal result can be obtained by averaging the calculations of both methods.**

form, or on superimposed median beat (SMB) complexes within each lead separately or in a global median beat (automated global median beat methods - GMB). In Russian, the designation «average complex» is often used instead of the more correct «median». The implementation of a particular complex selection method can have an impact on the iQT measurement results [19-22].

It is important to emphasize that the method of determining the onset and termination of waves recommended by the standards discussed herein may itself result in increased duration of iQT. Different measurement methods in different ECG machines can lead to difficulties in clinical evaluation of iQT results monitoring [23]. Also, the authors are not aware of any automatic ECG analysis system that implements tangent method detection of the end of the T wave.

Semi-automatic tools of ECG measurement and analysis are becoming widespread: after automatic marking of P-QRS-T complexes, various electronic «rulers and circulators» are at the doctor's disposal to correct the position directly on the cardiograph display or computer of the automatically set marking of waves. For iQTs, such semi-automated analysis improves the accuracy and reproducibility of the results [18, 19]. According to S.Viskin, inter-operator differences in experts' measurements during manual measurement ranged from 34 to 80 ms. In semi-automated analysis of ECGs from the PTB Diagnostic ECG Database open ECG database, the inter-expert variation of single ECG measurements in determining the onset of the Q and the end of the T waves was  $2.43 \pm 0.96$  ms and  $7.43 \pm 3.44$  ms, respectively [24], which is significantly smaller than the previously cited inter-expert variation.

It is known that the result of ECG interval measurements may depend on the noise level. Interference with myogram and electromechanical motion noise can lead to errors in the determination of iQT due to partial overlap of the frequency spectrum with the ECG. For example, in a visual analysis of relatively stationary 10-second fragments of the Holter monitoring of 523 healthy individuals, it was shown that even moderate noise levels contributed more to QT changes than HR fluctuations [25]. The use of ECG filters can also lead to changes in the magnitude of iQT. According to N.B.McLaughlin et al. who included ECGs of 25 healthy individuals recorded under different filtering modes, automatic measurement of iQT by 5 different algorithms gave a mean value discrepancy of 62 ms with SD of 54 ms [26].

The above factors do not seem to significantly affect the estimation of the corrected QTc (comparison of measured QTc with threshold values) in most cases [27]. However, in expert cases, as well as in any doubts about the results of automatic measurement iQT, manual measurement should be performed taking into account the recommendations below, if possible disabling ECG filtering. Possible discrepancies between measurements and estimates of duration iQT should be taken into account when assessing its dynamics (monitoring) in ECG series.

#### **iQT measurement correction**

iQT duration is known to be dependent on HR. In normality, QT is inversely proportional to HR, so correction of QT measurements for HR is necessary for their

adequate comparison. The search for an optimal formula for estimating corrected iQT (QTc) has been ongoing for a century. However, so far it has not been found. The most commonly used formulas for correction iQT are presented in Table 1. A study by I.Androsova (2021) compared 4 main formulas for estimating corrected iQT (QTc): Bazett, Friderici, Framingham and Hodges [28]. It turned out that the Bazett formula is the most unstable formula and is the worst at eliminating the relationship between HR and QTc interval. However, the Bazett formula continues to be used in clinical practice to identify patients with lengthening and shortening of iQT. A 2015 study of iQT assessment in 702 children aged 0-6 years with sinus tachycardia showed that the Bazett formula identifies patients with prolongation of iQT better than others and is more suitable for use in clinical practice compared to the Friderici, Framingham, and Hodges formulas [29]. The more accurate the correction formula, the less the calculated values depend on HR. In this respect, the Friderici formula is superior to the Bazett formula, but both do not fully solve the problem at hand [36-38].

Given the nonlinear nature of QT and HR relationships, the efficiency of QT normalization by HR of different formulas at different ranges of HR values is not the same. In 2005, Zareba and Moss conducted a comparative study to identify the most optimal formula for verifying patients with LQTS. The study analyzed six commonly used QT correction formulas in a cohort comprising 569 patients with LQTS and 772 healthy relatives. Their findings indicated that the Rautaharju formula was the most informative for distinguishing between patients and healthy individuals across the HR range of 61-100 beats per minute (bpm). Additionally, the Hodges formula was identified as the most effective within the same HR range, while the Bazett formula demonstrated superior performance at HRs exceeding 100 bpm. At the same time, F.Schnell, referring to his own results of analyzing iQT in 5000 elite athletes shows that the Bazett formula works correctly in the range of HR from 60 to 90 beats/min. [39].

Almost every year 1-2 new formulas appear in the list of formulas for estimating iQTc. However, in clinical practice, the Bazett formula is used for the diagnosis of LQTS and risk stratification in patients with cardiac pathology. Several population-based studies have previously reported an association between QTc and all-cause mortality. In the well-known Framingham study (n=6895; mean follow-up=27.5 years), where the Bazett formula was used, a strong association was observed between an increase in iQTc for every 20 ms and all-cause mortality (hazard ratio [HR], 1.14; 95% CI, 1.10-1.18;  $P<0.0001$ ), coronary heart disease-related mortality (HR, 1.15; 95% CI, 1.05-1.26;  $P=0.003$ ), and sudden cardiac death (HR, 1.19; 95% CI, 1.03-1.37;  $P=0.02$ ). [40]. Similar analyses using other formulas have not been reported.

In a study of healthy subjects conducted by E.G. Schouten et al. where QTc was also determined by the Bazett formula, an increase in QTc above 440 ms was associated with a significant relative risk of all-cause mortality [41]. Thus, at present, the European Society of Cardiology recommends using the Bazett formula (irrespective of HR)

for estimation of iQT in clinical practice, and the FDA recommends using the Friderici formula for conducting clinical trials of drugs (Table 1) [42].

It is important to understand that changes in the QT interval in response to changes in HR do not occur immediately, it takes some time, in this regard, a term such as QT/RR hysteresis was proposed, which characterizes the duration of delay in the change of QT value in response to changes in RR [43]. Since the traditionally used formulas for QTc calculation include only one RR interval of the preceding complex, when starting to analyze the QTc value, it is necessary to make sure that the adaptation of iQT to the HR level on the ECG under study has already been achieved, otherwise the calculated QTc will not reflect the true state of repolarization of the ventricular myocardium in a given patient. Failure to comply with inpatient requirements can cause serious diagnostic error.

Some special cases of QT correction by HR have their own peculiarities. In sinus arrhythmias, especially in young individuals, different RR interval durations may lead to an error in determining the prolongation iQTc and misinterpreting it. A similar situation can occur in atrial fibrillation, as both short and very long RR intervals can occur in this rhythm disorder. Therefore, in patients with sinus arrhythmias, iQTc should preferably be determined during stable sinus rhythm, and QTc values obtained on ECG with arrhythmias should be interpreted with caution. In cases where the RR interval shows significant variability, the iQT should be measured in several consecutive cycles (at least 3) and the QTc value averaged to avoid overestimating or underestimating the iQT [44]. In case of premature supraventricular or ventricular contractions,



**Fig. 4. Pattern of measurement of iQT on a global median ECG complex. Gray shows the signals in 12 common leads, black shows the signal in lead V2. Vertical lines labeled Pb, Pe, Qb, j, Te are the result of automatic detection of waves boundaries. Tet - the result of determining the right border of the wave T by the tangent method.**

measurements in the complexes immediately following the pause should be avoided because ventricular repolarization is altered in this complex.

It is known that in atrial fibrillation QTc values calculated by the Bazett formula are somewhat overestimated (comparisons were made with QTc measured against the background of restored sinus rhythm). For more adequate QTc determination in AF, it is recommended that 5-10 complexes be included in the analysis. More accurate results, in comparison with the Bazett formula, according to different authors, are given by the formulas Friderici, Sagie [45-48]. This may be important, for example, when deciding the choice of therapy in cancer patients [49].

To exclude the contribution of the dilated ventricular complex to QT increase in the presence of intraventricular conduction disturbances, the calculation of modified iQT is proposed:  $QT_m = QT - 50\% \text{ QRS}$  (with subsequent calculation of QTc using the Bazett formula) [50]. Initially, this method of correction was used in patients with ECS, but later it was shown to be possible to use it in patients with left and right bundle branch block. Another method of QT correction by HR for slowing intraventricular conduction has been tested in patients treated for COVID-19. The essence of the correction is to subtract from QTc, calculated according to the Bazett formula, the value by which the initial ventricular complex dilated:  $QT_c - (QRS - 100 \text{ ms})$  [51].

Methods of QT correction by HR on the background of LBBB, significantly superior to the previously de-

scribed approaches in terms of accuracy, were proposed by Yu.E.Teregulov et al. (2022): 1) linear regression method with modification of Bazett ( $QT_c = 120.5692 + 0.6315 \times QT_cB$ ), Friderici ( $QT_c = 130.4425 + 0.6024 \times QT_cF$ ) and Sagie ( $QT_c = 125.4726 + 0.6182 \times QT_cS$ ) formulas; 2) the method of QT compensation for QRS widening due to LBBB, in which not QTc according to Bazett, but directly the measurement result iQT are taken as subtracted:  $QT - (QRS - 100 \text{ ms})$  [52]. However, these formulas are very difficult to use on a regular basis in daily clinical practice.

#### Normal and pathologic QTc values

According to current clinical guidelines, QTc values  $>480 \text{ ms}$  on ECG series indicate a high risk of congenital LQTS,  $< 320 \text{ ms}$  a high risk of congenital short QT syndrome, even in the absence of other features;  $QT_c > 500 \text{ ms}$  has a high risk of fatal ventricular arrhythmias, regardless of the cause of prolongation of this interval. QT prolongation is also associated with an increased risk of fatal arrhythmias in many diseases, such as ischemic heart disease, acute cerebral circulatory disorders, acute myocardial infarction, atrial fibrillation, chronic heart failure, and others. [31, 53-59].

Normal values of QTc, calculated using the Bazett formula, according to large population studies, lie between  $350\text{-}450 \text{ ms}$  in men and  $360\text{-}460 \text{ ms}$  in women. In studies conducted on patients and their relatives with LQTS, it was shown that in individuals with and without identified mutations, the ranges of QTc values overlap between

**Table 1.**

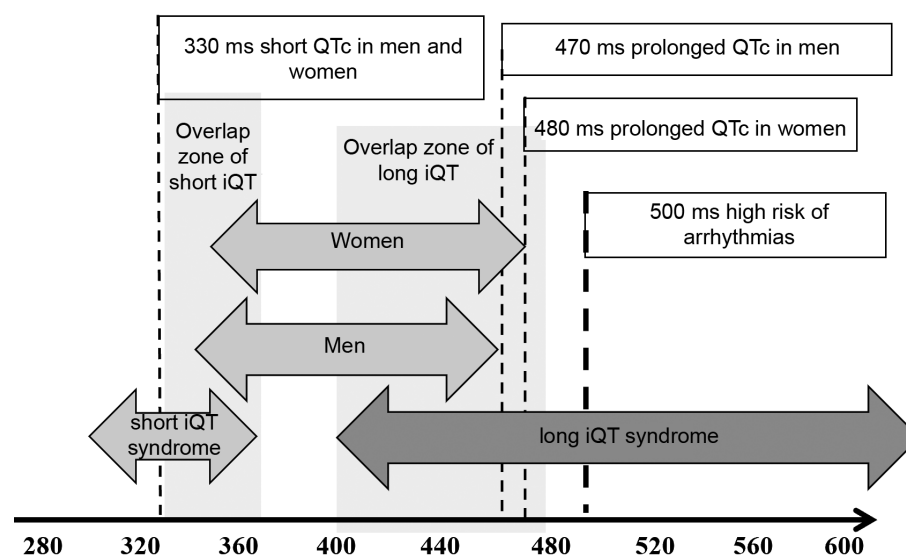
#### Some formulas for QT correction by heart rate

| Title      | QTc formula, s                                                                                            | Source                      | n          | Normative values, ms                                                                             |                                                                                                  |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                                                                                           |                             |            | men                                                                                              | women                                                                                            |
| Bazett     | $QT_c = QT / \sqrt{RR}$                                                                                   | Bazett                      | 39         | 350-450                                                                                          | 360-460                                                                                          |
|            |                                                                                                           | AHA/ACC/HRS guidelines [10] |            | 346-472                                                                                          | 346-482                                                                                          |
|            |                                                                                                           | S.Viskin [30]               | $>60\,000$ | 350-450                                                                                          | 360-460                                                                                          |
| Friderici  | $QT_c = QT / 3\sqrt{RR}$                                                                                  | Friderici                   | 50         | $<450$                                                                                           | $<470$                                                                                           |
|            |                                                                                                           | AHA/ACC/HRS guidelines [13] |            | 349-468                                                                                          | 348-468                                                                                          |
|            |                                                                                                           | Mason et al [31]            | 79 743     | 355-438                                                                                          | 365-450                                                                                          |
| Dmitrienki | $QT_c = QT / RR^{0.413}$                                                                                  | Dmitrienki [32]             | 13 039     | $<465$                                                                                           | $< 516$                                                                                          |
| Framingham | $QT_c = QT + 0.154 \times (1-RR)$                                                                         | Sagie                       | 5 000      | 332-420                                                                                          | 344-432                                                                                          |
|            |                                                                                                           | AHA/ACC/HRS guidelines [13] |            | 350-449                                                                                          | 351-467                                                                                          |
|            |                                                                                                           | Luo S [33]                  | 10 303     | 368-457                                                                                          | 368-457                                                                                          |
| Hodges     | $QT_c = QT + 0.00175 \times (HR - 60)$                                                                    | Hodges*                     |            |                                                                                                  |                                                                                                  |
|            |                                                                                                           | Luo S [33]                  | 10 303     | 372-457                                                                                          | 372-457                                                                                          |
| Rautaharju | $QT_c = QT + 0.24251 - 0.434 \times e^{-0.0097 \times HR}$                                                | Rautaharju PM [34]          | 14 379     | $<40 \text{ years: } 430$<br>$40\text{-}69 \text{ years: } 440$<br>$\geq 70 \text{ years: } 455$ | $<40 \text{ years: } 440$<br>$40\text{-}69 \text{ years: } 450$<br>$\geq 70 \text{ years: } 460$ |
| Rabkin     | $QT_c = [QT^{\wedge}(60, 0.50.3) + 1000 \times QT - QT^{\wedge}(HR, \text{sex}, \text{age})] / 1000^{**}$ | Rabkin S [35]               |            | $<450$                                                                                           | $<470$                                                                                           |

Note: n, sample size; \*, original study could not be lifted; \*\*,  $QT^{\wedge}$  denotes HR-dependent spline function accounting for sex (given by a numeric variable) and age. The point of the formula proposed by Rabkin is to normalize QT not to the standard HR = 60 beats/min, but to the distribution of HR of healthy men aged about 50 years at HR = 60 beats/min.

420-490 ms [60]. Identification of mutation carriers in the «gray» zone is of great importance, because in such patients, despite the absence of prolongation of QT on ECG, it is recommended to prescribe beta-blockers (class IIa) for prophylactic purposes [61]. For this purpose, additional tests with QT interval estimation, such as Holter monitoring [62], ECG in the early period of outgrowth [63], can be used in such patients. However, these tests are not currently included in the classical criteria for the diagnosis of LQTS, as the change in iQT in these tests remains highly controversial. The lower boundary values of QTc lie between 340-360 ms. Schematically, normal, borderline and pathologic QTc values calculated by the Bazett formula are presented in Fig. 5.

A very important point is that it is incorrect to transfer normal, borderline, and pathologic values developed using the Bazett formula to other formulas. As stated above, the correction iQT are different when using different formulas. For iQTc using the Friderici formula, the normal range of values lies in the region of 355-438 ms in men and 365-450 ms in women [31]. The normative values of other frequently used formulas are presented in Table 1. However, a detailed division into normal, borderline and pathological values for them has not been developed, which significantly limits their use in clinical practice.



**Fig. 5. Normal, borderline and pathologic QTc values according to the Bazett formula (adapted from R.M.Lester et al., 2019) [44].**

## REFERENCES

1. Anderson HN, Bos JM, Haugaa KH, et al. Prevalence and outcome of high-risk QT prolongation recorded in the emergency department from an institution-wide QT alert system. *J of Emerg Med*. 2018;54(1): 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.08.073>.
2. 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). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(10): e005485. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005485>.
3. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005;2(6): 569-74. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.02.011>.
4. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Current Cardiology Reviews*. 2014; 10:287-294. <https://doi.org/10.2174/1573403X10666140514103612>.
5. Shkolnikova MA, Ildarova RA, Shcherbakova NV. Clinical and molecular genetic basis of sudden cardiac death in primary electrical heart diseases in children. *Pediatrica named after GN Speransky*. 2022(3): 57-67. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-57-67>.
6. Bockeria LA, Pronicheva IV, Serguladze SY. Short QT syndrome and sudden cardiac death: recent clinical and genetic advances. *Annals of Arrhythmology*. 2022;19(3): 196-206. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2022.3.9>.
7. Black N, D'Souza A, Wang Y, et al. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 298-307. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.026>.
8. Shlyakht EV, Parmon EV, Berngardt ER, Zhabina ES. Features of electrocardiographic changes in patients with COVID-19. *Rus J Cardiol*. 2020;25(7): 194-200. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4019>.
9. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointe. *Circulation*. 2002; (16): 1943-1948 <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000014448.19052.4c>.
10. Dilaveris P. Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2005;3(2): 105-18. <https://doi.org/10.2174/1568016053544318>.
11. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation*. 1998;97: 2543-2550. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.25.2543>.
12. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J*

- Cardiovasc Electrophysiol.1994;5(8): 672-85. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01190.x>.
13. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram part IV: The ST Segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009;119: e241-250. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096>.
  14. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952; 379-388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>.
  15. Vink AS, Neumann B, Lieve KV, et al. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation*. 2018;138(21): 2345-2358. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943>.
  16. Medical electrical equipment - part 2-51: Particular requirements for safety, including essential performance, of recording and analysing single channel and multichannel electrocardiographs (IEC 60601-2-51:2003).
  17. GOST IEC 60601-2-51-2011 Medical electrical products. Part 2-51. Particular safety requirements, taking into account the basic functional characteristics of recording and analyzing single-channel and multi-channel electrocardiographs (In Russ).
  18. Young B, Schmid JJ. Updates to IEC/AAMI ECG standards, a new hybrid standard. *J Electrocardiol*. 2018: 103-105. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.06.017>.
  19. Neumann B, Vink AS, Hermans BJ., et al. Manual vs automatic assessment of the QT-interval and corrected QT. *Europace*. 2023;25(9): 213-223. <https://doi.org/10.1093/europace/euad213>.
  20. Savelieva I, Yi G., Guo XH, et al. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol*. 1998;1(4): 471-477. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00927-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00927-2).
  21. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes, *Eur Heart J*. 2018: 1466-1480. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw631>.
  22. Barbey JT, Connolly M, Beaty B, et al. Man versus machine: comparison of automated and manual methodologies for measuring the QTc interval: a prospective study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(1): 82-90. <https://doi.org/10.1111/anec.12277>.
  23. Update to practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136: e273-e344. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000527>.
  24. Christov I. Dataset of manually measured QT intervals in the electrocardiogram. *Biomedical Engineering Online*. 2006: 1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-5-31>.
  25. Toman O, Hnatkova K, Šišáková M, et al. Short-term beat-to-beat QT variability appears influenced more strongly by recording quality than by beat-to-beat rr variability. *Front Physiol*. 2022. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.863873>.
  26. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Heart*. 1995: 84-89. <https://doi.org/10.1136/hrt.74.1.84>.
  27. Darpo B, Agin M, Kazierad DJ. Man versus machine: is there an optimal method for QT measurements in thorough QT studies? *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46(6): 598-612. <https://doi.org/10.1177/0091270006286900>.
  28. Androsova I, Hnatkova K, Sisakova M, et al. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability. *Sci Rep*. 2021 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93774-9>.
  29. Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RR. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *J Pediatr*. 2015;166(4): 960-964.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.037>.
  30. S.Viskin. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5): 711-5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.044>.
  31. Mason SW, Ramseth DS, Chanter DO. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *Journal of Electrocardiology*. 2007;40(3): 228-234 <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2006.09.003>.
  32. Dmitrienke AA, Sides GD, Winters KJ, et al. Electrocardiogram reference ranges derived from a standardized clinical trial population. *Ther Innov Regul Sci*. 2005: 395-405. <https://doi.org/10.1177/009286150503900408>.
  33. Luo S, Michler K, Johnston P, et al. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*. 2004;37(Suppl): 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2004.08.030>.
  34. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol*. 2014;1;174(3): 535-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.133>.
  35. Rabkin SW, Cheng X J. newer qt correction formulae to correct qt for heart rate changes during exercise. *Am J Med Sci*. 2016;351(2): 133-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.007>.
  36. Yazdanpanah MH, Naghizadeh MM, Sayyadipoor S, et al. The best QT correction formula in a non-hospitalized population: the Fasa PERSIAN cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022: 22-52. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02502-2>.
  37. Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, et al. Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *J Electrocardiol*. 1988;21(3): 219-29. [https://doi.org/10.1016/0022-0736\(88\)90096-9](https://doi.org/10.1016/0022-0736(88)90096-9).
  38. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(4): 411-20. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00411.x>.
  39. Schnell F, Behar N, Carré F. Long-QT syndrome and competitive sports. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018: 187-194. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.39.3>.
  40. Noseworthy PA, Peloso GM, Hwang SJ, et al. QT interval and long term mortality risk in the Framingham Heart

- Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17: 340-348. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2012.00535.x>.
41. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation.* 1991;84: 1516-1523. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1516>.
  42. International Council for Harmonisation (ICH). E14 and S7B Clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential--questions and answers. Update 2022 Esc 2022.
  43. Pelchovitz DJ, NgJ, Chicos AB, et al. QT-RR hysteresis is caused by differential autonomic states during exercise and recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302: H2567-73. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00041.2012>.
  44. Lester RM, Paglialunga S, Johnson IA. QT assessment in early drug development: the long and the short of it. *Int J Mol Sci.* 2019;20: 1324-57. <https://doi.org/10.3390/ijms20061324>.
  45. Final qualifying work of student Galimova AA. Comparative analysis of the QT interval in atrial fibrillation. Scientific supervisor: Teregulov Yu.E. 23-19. Available from: <http://e-lib.kazangmu.ru/files/bibl/VKR/23-19.pdf> (In Russ).
  46. Luzzza F, De Sarro R, Licordari R, et al. Atrial fibrillation and QT corrected. What is the best formula to use? *Eur J Clin Invest.* 2023 53(9): e14013. <https://doi.org/10.1111/eci.14013>.
  47. YuY, WenS, RuanY, et al. Impact of heart rate and rhythm on corrected QT interval during paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2022: 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.016>.
  48. Tooley J, Ouyang D, Hadley D, et al. Comparison of QT interval measurement methods and correction formulas in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019: 1822-1827. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.057>.
  49. Al-Tweigeri T, Dent S, Al Sayed A, et al. Using the appropriate formula for QT measurement can save lives. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2022;15(1): 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.06.001>.
  50. Bogossian H, Linz D, Heijman J, et al. QTc evaluation in patients with bundle branch block. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30: 100636. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100636>.
  51. Komoliatova VN, Makarov LM. QT interval in patients with COVID-19. *Kardiologia.* 2020;60(7): 11-14. (In Russ). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1201>.
  52. Teregulov YE, Acel EA, Salyamova LF, et al. QT-interval measurement methods in patients with left bundle branch block. *Medical alphabet.* 2022;(11): 13-18 (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-11-13-18>.
  53. Wu J, Kors JA, Rijnbeek PR, et al. Normal limits of the electrocardiogram in Chinese subjects. *Int J Cardiol.* 2003;87: 37-51. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00248-6](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00248-6).
  54. Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol.* 2006; 98:933-935. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.035>.
  55. Reinig MG, Engel TR. The shortage of short QT intervals. *Chest.* 2007;132: 246-249. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2133>.
  56. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation.* 2007;116: 714-720. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676551>.
  57. Funada A, Hayashi K, Ino H, et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol.* 2008;31: 270-274. <https://doi.org/10.1002/clc.20208>.
  58. Moriya M, Seto S, Yano K, et al. Two cases of short QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30: 1522-1526. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00901.x>.
  59. Kobza R, Roos M, Niggli B, et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm.* 2009;6(5): 652-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.009>.
  60. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327: 846-852. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209173271204>.
  61. 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. *Eur Heart J.* 2022: 1-130. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
  62. Follansbee CW, Beerman L, Gaurav A. Automated QT analysis on Holter monitors in pediatric patients can differentiate long QT syndrome from controls. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(1):50-56. <https://doi.org/10.1111/pace.13244>.
  63. Komoliatova VN, Makarov LM, Kiseleva II, et al. Changing QT interval in orthostasis - new diagnostic marker of syndrome of extended QT interval. *Medical alphabet.* 2019;22(2): 18-21. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21\(396\)-18-21](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-21(396)-18-21).



<https://doi.org/10.35336/VA-1364>

## DOES A COMPLETE ATRIAL BLOCK EXIST?

M.M.Medvedev

*Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg, 7/9 Universitetskaya emb.*

*Terminological problems associated with the definition of intra- and interatrial conduction disorders, the possibility of forming complete interatrial block and criteria for its electrocardiographic diagnosis are discussed.*

**Key words:** atrial cardiomyopathy; interatrial conduction; Bachmann bundle; P-wave parameters; Bayes syndrome; electrocardiography

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 12.05.2024 **Accepted:** 20.05.2024

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

M.M.Medvedev - ORCID ID 0000-0003-4903-5127

**For citation:** Medvedev MM. Does a complete atrial block exist? *Journal of arrhythmology*. 2024;31(2): e24-e25. <https://doi.org/10.35336/VA-1364>

In recent years, medical literature has increasingly focused on atrial cardiomyopathy and the indices characterizing it. These indices reflect the duration, amplitude, and position of the electrical axis of the P wave and its individual components. In the current issue of the *Journal of Arrhythmology*, an article has been published discussing the role of interatrial block and the characteristics of the electrocardiographic (ECG) P wave as predictors of atrial fibrillation (AF) development and thromboembolic complications. Based on a comprehensive study involving 211 patients, the authors have convincingly demonstrated the significance of advanced interatrial block and other atrial indices. This conclusion is supported by thorough examinations using ECG, Holter monitoring, echocardiography, and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging, along with long-term follow-up. Appropriate mathematical models are proposed, and their performance should likely be tested on independent control samples to validate their effectiveness.

In this editorial note, our primary focus is not on the ECG characteristics of P waves, atrial indices, and their prognostic significance, which have been extensively covered in numerous publications, including the current consensus document. Instead, we aim to address issues pertaining to terminology. In this context, it is appropriate to refer to the recommendations provided by the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and Heart Rhythm Society (HRS) for the evaluation and management of patients presenting with bradycardia and conduction disorders. Unfortunately, these guidelines do not address intra- and interatrial conduction abnormalities, but there are very important observations that are certainly worth considering. Thus, when describing first-degree atrioventricular block (AVB), it is stated that it is more accurate to call it AV conduction slowing because P waves are not blocked. It is advisable to pay close attention to the definition of complete AVB, which is characterized by

the absence of any signs of AV conduction. This definition naturally raises questions regarding the duration for which these features have been absent and the certainty that they will not reappear in the future. At the same time, it seems reasonable to try to transfer these approaches to the definition of first- and third-degree AVB and to interatrial conduction.

Unlike AV conduction, where normally the atria and ventricles are only connected by the AV connection (which can be blocked), the right and left atria have a larger number of communications that have been described in detail [3]. It is quite challenging to assume that all interatrial connections would spontaneously block simultaneously, preventing the depolarization of the left atrium from following that of the right atrium. However, if we entertain this scenario as plausible, we should anticipate that in complete interatrial block during sinus rhythm, the P wave would comprise solely the right atrial component. Consequently, it would manifest as positive in the inferior leads and relatively «narrow» in appearance. It is likely that the spontaneous occurrence of complete interatrial block can only be assessed in dynamics, precisely on the basis of the «narrowing» of the sinus P wave.

However, life progresses, and in the literature, one can find descriptions of the induction of artificial complete interatrial block during the invasive treatment of AF. The illustration provided in the article not only depicts sinus P waves formed due to the depolarization of the right atrium only, which are distinctly visible following the cessation of AF, but also shows the same waves recorded amidst ongoing AF. This combination of fibrillation in the left atrium and sinus rhythm in the right atrium confirms the creation of complete interatrial block. It is worth noting that clinical observations describing a «combination of left atrial fibrillation/flutter and sinus rhythm» have been reported previously, without any association with invasive or surgical treatment. Upon detailed examination, it was realized that

this ECG pattern was associated with registration artifacts. For ethical reasons, it is not appropriate to cite references to these publications.

Previously, a true combination of AF and sinus rhythm was observed only in patients after heart transplantation. In these cases, AF was present in the recipient's atrial stump, which was completely electrically isolated from the donor heart, while sinus rhythm was registered in the donor heart. Obviously, in the absence of heart transplantation data, it was extremely difficult to interpret such ECGs.

In accordance with the above, it seems reasonable to use the term «deceleration» when referring to interatrial conduction. Meanwhile, the term «block» is appropriate for describing the absence of conduction (whether permanent or temporary) along certain in-

teratrial pathways, such as the Bachmann bundle. Of course, this is merely the author's perspective, as even the ACC/AHA/HRS recommendations suggest that it is «more accurate» to refer to AV conduction slowing rather than first-degree AVB. The term «far-advanced interatrial block» is already widely accepted in medical practice and is unlikely to be replaced by alternatives such as «marked slowing of interatrial conduction» or «complete Bachmann bundle block» in the foreseeable future. On the other hand, it is hoped that the term «complete interatrial block» will be used exclusively in cases where there is no excitation of the left atrium following the depolarization of the right atrium, resulting in no subsequent contraction of the left atrium. This can be verified through echocardiography.

## REFERENCES

1. Vaikhanskaya TG, Kaptiukh TM, Kozlov ID, Frolov AV. Interatrial block and abnormal p-wave electrocardiographic parameters as non-invasive predictors of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 24-34. (In Russ). <https://doi.org/10.35336/VA-1329>.
2. Bayés-de-Luna A, Fiol-Sala M, Martínez-Sellés M, Baranchuk A. Current ECG Aspects of Interatrial Block. *Hearts*. 2021;2(3): 419-432. <https://doi.org/10.3390/hearts2030033>.
3. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, et al. P-Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research - A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrophysiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15: e010435. <https://doi.org/10.1161/circep.121.010435>.
4. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett CN, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e51-156.
5. Zedda A, Huo Y, Kronborg M et al. Left atrial isolation and appendage occlusion in patients with atrial fibrillation at end-stage left atrial fibrotic disease. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(8): 772-784. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010011>.