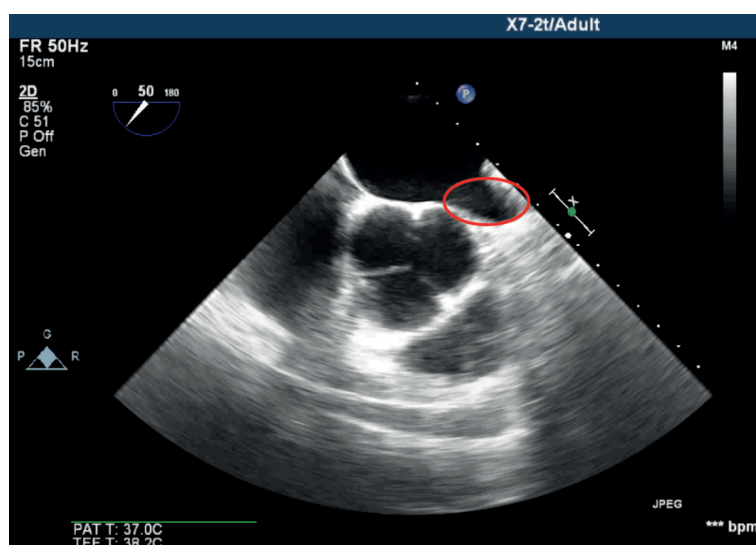




ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО  
НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО  
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,  
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

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

3 2024



*Рисунок к статье 3.3.Халимова, С.Е.Мамчура,  
И.Н.Мамчур и других*

Journal of Arrhythmology

ВЕСТНИК  
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 № 3 (117) 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:** Айвазьян С.А., Артюхина Е.А., Громыко Г.А., Колунин Г.В., Кондори Леандро Э.И., Лебедева В.К., Миллер ОН., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Немцов С.В., Нечепуренко А.А., Приходько Н.А., Свинцова Л.И., Филиппенко А.Г., Хамнагадаев И.А., Харлап М.С.

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 25.07.2024 г. Подписано в печать 16.08.2024 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 3 (117) 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:** Aivazyan S.A., Artyukhina E.A., Condori Leandro E.I., Filippenko A.G., Gromyko G.A., Khamnagadaev I.A., Kolunin G.V., Lebedeva V.K., Miller O.N., Mikhaylov E.N., Moiseeva O.M., Nemtsov S.V., Nechepurenko A.A., Prikhodko N.A., Svintsova L.I.

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 25/07/2023. Signed in print 16/08/2023.

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| З.З.Халимов, С.Е.Мамчур, И.Н.Мамчур, К.А.Козырин, Н.С.Бохан, И.Н.Сизова<br>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ<br>И ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ АМПУТАЦИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ<br>У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....                                                                                          | 5  |
| А.Фаез, Н.В.Сафонов, А.Г.Файбушевич, А.С.Стеклов, А.Ф.Фарзутдинов<br>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОЧАСТОТНОЙ<br>АБЛАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ<br>С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....                                                                                                    | 12 |
| В.В.Базылев, А.В.Козлов, С.С.Дурманов<br>ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА ВО ВРЕМЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ<br>УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН МИНИМАЛЬНО ПО ДАННЫМ ЭЗОФАГОГРАФИИ<br>С ВОДОРАСТВОРИМЫМ КОНТРАСТОМ.....                                                                                                                            | 19 |
| О.Ю.Джаффарова, Л.И.Свинцова, С.Н.Криволапов,<br>Ю.Е.Перевозникова, А.В.Сморгон, Е.О.Картофелева<br>ПЕРВЫЙ ОПЫТ ГИСИАЛЬНОЙ КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ<br>ПАЦИЕНТОВ .....                                                                                                                                                 | 25 |
| В.А.Аманатова, Т.М.Ускач, И.Р.Гришин, О.В.Сапельников, О.В.Костылева<br>ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПОДКОЖНЫХ СИСТЕМ КАРДИОВЕРТЕРА-<br>ДЕФИБРИЛЛЯТОРА: ВСЕ ЛИ ТАК ПРОСТО И ОДНОЗНАЧНО?.....                                                                                                                                            | 33 |
| Т.С.Ковальчук, Р.Б.Татарский, Д.Ю.Алексеева, Е.Н.Михайлов, Д.С.Лебедев,<br>С.В.Гуреев, К.А.Чуева, О.Л.Перегудина, Д.И.Марапов, Е.С.Васичкина<br>ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ<br>ОЧАГОВЫХ ПРЕДСЕРДНЫХ ТАХИКАРДИЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА:<br>ДАННЫЕ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 41 |

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Е.М.Римская, П.С.Новиков, Х.Ф.Салами, Е.В.Кухарчук, Н.А.Миронова,<br>С.В.Добровольская, А.Г.Шестак, Е.В.Заклязьминская, С.П.Голицын<br>СЕМЕЙНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ МУТАЦИЕЙ<br>В ГЕНЕ <i>RBM20</i> : МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФЕНОТИПА.<br>КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ .....                                            | 51 |
| Е.Б.Кропоткин, Э.А.Иваницкий, А.П.Царегородцев, А.А.Вырва, В.А.Сакович<br>ФОРМИРОВАНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ КОРОНАРНО-ПРАВОПРЕДСЕРДНОЙ<br>ФИСТУЛЫ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ<br>КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ПОСТИНЦИЗИОННОЙ ПРАВОПРЕДСЕРДНОЙ ТАХИКАРДИИ<br>С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДУЛЯ ABLATION INDEX: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ..... | 59 |

### ОБЗОРЫ

|                                                                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| А.В.Мамарина, Л.У.Мартьянова, Т.П.Гизатулина<br>ФИБРОЗ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ<br>ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ<br>ПЕРЕД НАПРАВЛЕНИЕМ НА КАТЕТЕРНУЮ АБЛАЦИЮ..... | 64 |
| Э.И.Кондори Леандро, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов<br>ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФЛЕКАИНИДА ПРИ НАРУШЕНИЯХ<br>РИТМА СЕРДЦА: КРАТКИЙ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛИНИЧЕСКИХ<br>РЕКОМЕНДАЦИЙ.....                                   | e1 |

### ОТ РЕДАКЦИИ

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Е.Н.Михайлов, Н.З.Гасимова, М.М.Медведев<br>НОВОСТИ ЖУРНАЛА ..... | e8 |
|-------------------------------------------------------------------|----|

# CONTENT

## ORIGINAL ARTICLES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Z.Z.Khalimov, S.E.Mamchur, I.N.Mamchur, K.A.Kozyrin, N.S.Bohan, I.N.Sizova</b><br>COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ENDOVASCULAR OCCLUSION<br>AND THORACOSCOPIC AMPUTATION OF LEFT ATRIAL APPENDAGE<br>IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION .....                                                                                | 5  |
| <b>A.Fayez, N.V.Safonov, A.S.Steklov, A.G.Faybushevich, A.F.Farzutdinov</b><br>CLINICAL EFFICIENCY AND SAFETY OF HIGH-POWER SHORT-DURATION<br>RADIOFREQUENCY ABLATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL<br>FIBRILLATION.....                                                                                                  | 12 |
| <b>V.V.Bazylev, A.V.Kozlov, S.S.Durmanov</b><br>THE CHANGE IN THE POSITION OF THE ESOPHAGUS DURING RADIOFREQUENCY<br>ABLATION OF THE PULMONARY VEINS IS MINIMAL ACCORDING TO ESOPHAGOGRAPHY<br>WITH WATER-SOLUBLE CONTRAST .....                                                                                                 | 19 |
| <b>O.Yu.Dzhaffarova, L.I.Svintsova, S.N.Krivolapov,<br/>Yu.E.Perevoznikova, A.V.Smorgon, E.O.Kartofeleva</b><br>FIRST EXPERIENCE OF HIS BUNDLE PACING IN PEDIATRIC PATIENTS .....                                                                                                                                                | 25 |
| <b>V.A.Amanatova, T.M.Uskach, I.R.Grishin, O.V.Sapelnikov, O.V.Kostyleva</b><br>SAFETY ISSUES OF SUBCUTANEOUS CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR SYSTEMS:<br>IS EVERYTHING SO SIMPLE AND DEFINITELY? .....                                                                                                                               | 33 |
| <b>T.S.Kovalchuk, R.B.Tatarsky, D.Yu.Alekseeva, E.N.Mikhailov, D.S.Lebedev,<br/>S.V.Gureev, K.A.Chueva, O.L.Peregudina, D.I.Marapov, E.S.Vasichkina</b><br>PROGNOSTIC FACTORS FOR THE EFFECTIVENESS OF CATHETER ABLATION<br>OF FOCAL ATRIAL TACHYCARDIA IN SCHOOL-AGE CHILDREN: DATA FROM<br>A SINGLE-CENTER REGISTRY STUDY..... | 42 |

## CASE REPORTS

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>E.M.Rimskaya, P.S.Novikov, H.Salami, E.V. Kukharchuk, N.A.Mironova,<br/>S.V.Dobrovolskaya, A.G.Shestak, E.V.Zaklyazminskaya, S.P.Golitsyn</b><br>FAMILIAL <i>RBM20</i> -CARDIOMYOPATHY: VARIOUS CLINICAL PHENOTYPES.<br>CASE REPORT .....                        | 51 |
| <b>E.B.Kropotkin, E.A.Ivanitskiy, A.P.Tsaregorodtsev, A.A.Vyrva, V.A.Sakovich</b><br>ASYMPTOMATIC CORONARY-ATRIAL FISTULA FORMATION AFTER ZERO<br>FLUORO CATHETER ABLATION FOR INCESSANT RIGHT ATRIAL TACHYCARDIA<br>USING ABLATION INDEX MODULE: CASE REPORT ..... | 59 |

## REVIEWS

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>A.V.Mamarina, L.U.Martyanova, T.P.Gizatulina</b><br>LEFT ATRIAL FIBROSIS AS AN ELECTROANATOMIC SUBSTRATE<br>OF ATRIAL FIBRILLATION: POSSIBILITIES FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT ..... | 64 |
| <b>H.I.Condori Leandro, D.S.Lebedev, E.N.Mikhaylov</b><br>THERAPEUTIC POTENTIAL OF FLECAINIDE FOR CARDIAC ARRHYTHMIAS:<br>A SHORT REVIEW OF STUDIES AND CLINICAL RECOMMENDATIONS ..... | e1 |

## EDITORIAL

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>E.N.Mikhaylov, N.Z.Gasimova, M.M.Medvedev</b><br>THE JOURNAL NEWS ..... | e8 |
|----------------------------------------------------------------------------|----|

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ  
И ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ АМПУТАЦИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

З.З.Халимов<sup>1</sup>, С.Е.Мамчур<sup>1</sup>, И.Н.Мамчур<sup>1</sup>, К.А.Козырин<sup>2</sup>, Н.С.Бохан<sup>1</sup>, И.Н.Сизова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6; <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. А.В.Вишневого» МЗ РФ, Россия, Москва, Большая Серпуховская, д. 27.

**Цель.** Сравнить эффективность и безопасность эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации ушка левого предсердия (ЛП) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы исследования.** Представлено ретроспективное одноцентровое исследование с проспективным компонентом: с включением 25 пациентов с ФП, которым была проведена торакоскопическая ампутация ушка ЛП; проспективно 31 пациенту была проведена эндоваскулярная окклюзия ушка ЛП. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и участие в исследовании. Критериями отбора пациентов на торакоскопическую ампутацию ушка ЛП были невозможность проведения эндоваскулярной методики, особенности его анатомии и повышенная трабекулярность.

**Результаты.** В группе пациентов с торакоскопической ампутацией ушка ЛП было выявлено 2 случая эмбологенной культи ушка ЛП глубиной 1,6 см (8%), этим пациентам было рекомендовано продолжить прием антикоагулянтной терапии. Среди пациентов, перенесших торакоскопическую ампутацию ушка ЛП, в первые 30 суток после операции не было выявлено осложнений, в том числе летальности, кровотечений, пареза диафрагмального нерва, острого нарушения мозгового кровообращения, плеврита, пневмоторакса, гемоторакса. У 3 пациентов, перенесших эндоваскулярную окклюзию ушка ЛП, были выявлены гематомы в месте пункции магистральных сосудов (9,7%), у 2 пациентов были обнаружены тромбы на окклюдирующем устройстве по результатам чреспищеводной эхокардиографии (6,5%), что потребовало назначения варфарина у этих пациентов. Также у 2 пациентов (6,5%) во время имплантации окклюдера в результате некорректного диаметра диска окклюдирующего устройства образовалась остаточная полость между гребнем и окклюдером глубиной 0,7 см. Значимых отличий по частоте всех нетяжелых осложнений в группах не обнаружено,  $p=0,139$ . В течение года послеоперационного наблюдения тромбоэмболические осложнения отсутствовали у оперированных пациентов обеих групп.

**Заключение.** При сравнении двух методов изоляции ушка ЛП не выявлено тяжелых осложнений, ни в периоперационном, ни в раннем или позднем послеоперационном периоде. По частоте нетяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде значимых различий не выявлено. Таким образом, эффективность и безопасность торакоскопической ампутации и эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП сопоставимы.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; ушко левого предсердия; торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия; эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия; осложнения

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 28.11.2023 **Исправленная версия получена:** 16.05.2024 **Принята к публикации:** 04.07.2024

**Ответственный за переписку:** Халимов Закир Закирович, E-mail: khalimovzakir@yandex.ru

З.З.Халимов - ORCID ID 0000-0002-7785-9230, С.Е.Мамчур - ORCID ID 0000-0002-8277-5584, И.Н.Мамчур - ORCID ID 0000-0001-5244-2976, И.Н.Сизова - ORCID ID 0000-0001-8076-8746

**Для цитирования:** Халимов ЗЗ, Mamchur SE, Mamchur IN, Kozyrin KA, Bohan NS, Sizova IN. Сравнительная характеристика эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 5-11. <https://doi.org/10.35336/VA-1309>.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ENDOVASCULAR OCCLUSION AND THORACOSCOPIC  
AMPUTATION OF LEFT ATRIAL APPENDAGE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Z.Z.Khalimov<sup>1</sup>, S.E.Mamchur<sup>1</sup>, I.N.Mamchur<sup>1</sup>, K.A.Kozyrin<sup>2</sup>, N.S.Bohan<sup>1</sup>, I.N.Sizova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBSI "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Russia, Kemerovo, 6 Sosnovy blvd;

<sup>2</sup>FSBI "NVRС named after A.V. Vishnevsky" MH RF, Russia, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.

**Aim.** To compare the effectiveness and safety of endovascular occlusion and thoracoscopic amputation of the left atrial appendage (LAA) in patients with atrial fibrillation (AF).

**Methods.** We present a retrospective single-center study with a prospective component including 25 patients with AF who underwent thoracoscopic amputation of the LAA and 31 patients on prospective part who underwent endovascu-

lar occlusion of the LAA. All patients signed voluntary informed consent for medical intervention and participation in the study. The criteria for selecting patients for thoracoscopic amputation of the LAA were the impossibility of performing an endovascular technique, features of its anatomy and increased trabecularity.

**Results.** In the group of patients with thoracoscopic amputation of the LAA, 2 cases of embologenic stump of the LAA with a depth of 1.6 cm (8%) were identified; these patients were recommended to continue taking anticoagulant therapy. Among patients who underwent thoracoscopic amputation, no complications were identified in the first 30 days after surgery, including mortality, bleeding, phrenic nerve paresis, acute cerebrovascular accident, pleurisy, pneumothorax, hemothorax. In 3 patients who underwent endovascular occlusion of the LAA, hematomas were detected at the site of puncture of the great vessels (9.7%), in 2 patients thrombus were detected on the occlusion device according to the results of transesophageal echocardiography (6.5%), which required the prescription of warfarin in these patients. Also, in 2 patients (6.5%) during implantation of the occluder into the LAA, as a result of the incorrect diameter of the disk of the occluding device, a residual cavity with a depth of 0.7 cm was formed between the ridge and the occluder. No significant differences in the frequency of non-severe complications were found in the groups,  $p=0.139$ . During the year of postoperative observation, thromboembolic complications were absent in the operated patients of both groups.

**Conclusion.** When comparing two methods of LAA isolation, no severe complications were identified, either in the perioperative or in the early or late postoperative period. There were no significant differences in the incidence of non-severe complications in the early postoperative period. Thus, the effectiveness and safety of thoracoscopic amputation and endovascular occlusion of the left atrial appendage are comparable.

**Key words:** atrial fibrillation; the left atrial appendage; thoracoscopic amputation; endovascular occlusion; complications

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.11.2023 **Revision received:** 16.05.2024 **Accepted:** 04.07.2024

**Corresponding author:** Khalimov Zakir Zakhirovich, E-mail: khalimovzakir@yandex.ru

Z.Z.Khalimov - ORCID ID 0000-0002-7785-9230, S.E.Mamchur - ORCID ID 0000-0002-8277-5584, I.N.Mamchur - ORCID ID 0000-0001-5244-2976, I.N.Sizova - ORCID ID 0000-0001-8076-8746

**For citation:** Khalimov ZZ, Mamchur SE, Mamchur IN, Kozyrin KA, Bohan NS, Sizova IN. Comparative characteristics of endovascular occlusion and thoracoscopic amputation of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 5-11. <https://doi.org/10.35336/VA-1309>.

За последние десятилетия фибрилляция предсердий (ФП) стала одной из важнейших проблем здравоохранения, а ее распространенность растет благодаря более широким возможностям лечить хронические сердечные и несердечные заболевания, а также улучшенным возможностям диагностировать ФП [1, 2]. ФП остается наиболее распространенной аритмией, встречающейся в общей популяции в 2% случаев и ассоциированной с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (ТО) [1, 3-5]. Установлено, что ФП приводит к пятикратному, а по некоторым данным, к шестикратному увеличению риска ТО и инсульта и двукратному увеличению смертности среди пациентов [6, 7]. У пациентов с ФП в 90% случаев образуются тромбы в ушке левого предсердия (УЛП), способные эмболизировать магистральные сосуды [8,9]. УЛП имеет огромное количество функций в организме, к которым относят модуляцию симпатического и парасимпатического тонуса, создание баланса натрийуретических пептидов, давления и объема в левом предсердии, а также вклад в диастолическое наполнение левого желудочка [10, 11]. Установлено, что архитектура УЛП сложная, с неоднородной толщиной стенок, состоящая из эндокардиальных и эпикардиальных волокон, расположенных в разной ориентации [8]. Анатомические особенности УЛП, такие как длинная,

трубчатая форма и узкое предсердно-аурикулярное соустье предрасполагает к стазу крови в его полости и образованию тромбов, особенно в условиях ФП, когда не происходит эффективного сокращения предсердий и скорость кровотока в УЛП снижается [8, 12-14].

Именно изменения скорости кровотока в УЛП и структурное ремоделирование его эндотелия связаны с повышенным риском ТО у пациентов с ФП [8]. Традиционно для профилактики ТО пациентам с ФП назначаются антикоагулянты, однако такая терапия ассоциирована с риском геморрагических осложнений, в частности геморрагических инсультов. Более того, у части пациентов невозможно назначение антикоагулянтов из-за наличия противопоказаний. Учитывая ключевую роль УЛП в образовании и миграции тромбов у пациентов с ФП, хирургические или транскатетерные методы исключения УЛП становятся достойной альтернативой антикоагулянтной терапии и позволяют снизить риски тромбозов и предотвратить кардиоэмболические ишемические события у пациентов с ФП [12]. На сегодняшний день существуют два основных метода для исключения УЛП - торакоскопическая ампутация (ТА) и эндоваскулярная окклюзия (ЭО).

ТА УЛП имеет определенные преимущества по сравнению с ЭО: во-первых, можно избежать дополнительного риска тромбоза без имплантации инородных

материалов, во-вторых, отсутствует эндотелизация имплантата, что не требует назначения антитромботической терапии [15]. Несмотря на это, при ТА УЛП существует риск возникновения остаточной полости (культи) УЛП, наличие которой у пациента исключает возможность отмены антикоагулянтной терапии [15]. При ЭО УЛП имеется риск остаточного кровотока вокруг имплантата и тромбообразования на самом устройстве, что значимо влияет на прогноз. Однако с совершенствованием данной методики и использо-

ванием окклюдеров нового поколения снижаются и риски данных осложнений [10, 15]. Практически все ранее проведенные исследования были направлены на изучение сравнения эффективности традиционных (прием антикоагулянтов) и альтернативных (ЭО или ТА УЛП) методов профилактики ТО у пациентов с ФП, и практически нет исследований по сравнению эффективности двух хирургических методик закрытия УЛП. Это и послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования - сравнить эффективность и безопасность эндоваскулярной окклюзии и торакоскопической ампутации УЛП у пациентов с фибрилляцией предсердий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол №8 от 10.10.2022г. Все пациенты подписали форму информированного согласия на проведение оперативного вмешательства и участие в исследовании.

Представлено ретроспективное одноцентровое исследование с проспективным компонентом, в которое включены 56 пациентов с ФП, у которых были установлены противопоказания для постоянного приема антикоагулянтов: высокий риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтов (HASBLED > 1 балла) и ишемических событий (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc у мужчин > 1 балла, у женщин > 2 баллов), а также кровотечения и инсульты в анамнезе, и невозможность приема антикоагулянтной терапии. У 25 пациентов была проведена ТА УЛП в связи с невозможностью проведения эндоваскулярной методики по причине различных факторов (аномалии анатомии, повышенная трабекулярность УЛП по результатам чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), окклюзия нижней полой вены); 31 пациенту была выполнена ЭО УЛП. Перед имплантацией окклюдера пациентам проводилась визуализация УЛП методом ЧП ЭхоКГ и контрастной ангиографии для определения оптимального размера оккcludирующего устройства (табл. 1).

Объем выборки пациентов с ФП, которым проводили ЭО и ТА УЛП не рассчитывали, поскольку в литературе отсутствуют данные об ожидаемой частоте исходов в подобных категориях пациентов. Группа пациентов, которым проводилась ТА УЛП, представлена сплошной ретроспективной выборкой всех пациентов, прооперированных в период с 2018 по 2022 год. Группа ЭО УЛП была сформирована методом псевдорандомизации из 170 пациентов, прооперированных за 2023 год, наблюдавшихся проспективно.

В группах сравнения анализировались следующие исходы: летальность, кровотечение, парез диафрагмального нерва, острое нарушение мозгового кровообращения, плеврит, пневмо-

Таблица 1.

**Оценка размера ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов группы эндоваскулярной окклюзии методами чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ) и контрастной ангиографии (КА)**

| № п/п | Размер УЛП по данным ЧП ЭхоКГ, мм |     |     |      | Размер УЛП по данным КА, мм |     |
|-------|-----------------------------------|-----|-----|------|-----------------------------|-----|
|       | 0°                                | 45° | 90° | 135° | ЛКП                         | ПКП |
| 1.    | 21                                | 19  | 22  | 21   | 22                          | 18  |
| 2.    | 23                                | 23  | 24  | 24   | 26                          | 26  |
| 3.    | 20                                | 16  | 18  | 22   | 24                          | 23  |
| 4.    | 18                                | 17  | 20  | 16   | 20                          | 18  |
| 5.    | 19                                | 19  | 20  | 20   | 17                          | 16  |
| 6.    | 15                                | 14  | 16  | 20   | 19                          | 17  |
| 7.    | 21                                | 19  | 21  | 20   | 19                          | 20  |
| 8.    | 19                                | 19  | 16  | 19   | 22                          | 19  |
| 9.    | 17                                | 16  | 17  | 19   | 23                          | 18  |
| 10.   | 25                                | 22  | 22  | 23   | 25                          | 22  |
| 11.   | 21                                | 17  | 18  | 20   | 20                          | 19  |
| 12.   | 16                                | 20  | 20  | 16   | 19                          | 17  |
| 13.   | 23                                | 18  | 20  | 20   | 23                          | 19  |
| 14.   | 20                                | 23  | 23  | 23   | 21                          | 23  |
| 15.   | 15                                | 14  | 17  | 15   | 16                          | 14  |
| 16.   | 24                                | 19  | 17  | 16   | 22                          | 18  |
| 17.   | 17                                | 15  | 18  | 18   | 19                          | 18  |
| 18.   | 15                                | 13  | 13  | 13   | 15                          | 14  |
| 19.   | 18                                | 17  | 18  | 18   | 19                          | 20  |
| 20.   | 15                                | 16  | 16  | 17   | 20                          | 15  |
| 21.   | 22                                | 19  | 22  | 23   | 23                          | 19  |
| 22.   | 20                                | 20  | 19  | 18   | 21                          | 18  |
| 23.   | 20                                | 20  | 19  | 18   | 21                          | 18  |
| 24.   | 19                                | 17  | 17  | 18   | 17                          | 17  |
| 25.   | 23                                | 25  | 26  | 24   | 24                          | 25  |
| 26.   | 23                                | 20  | 17  | 15   | 21                          | 18  |
| 27.   | 18                                | 16  | 18  | 19   | 18                          | 18  |
| 28.   | 18                                | 17  | 16  | 18   | 19                          | 17  |
| 29.   | 15                                | 16  | 16  | 18   | 20                          | 15  |
| 30.   | 22                                | 20  | 22  | 23   | 23                          | 19  |
| 31.   | 20                                | 20  | 19  | 20   | 20                          | 18  |

Примечание: ЛКП - левая каудальная проекция; ПКП - правая краниальная проекция

гемоторакс, гематомы в месте пункции магистральных сосудов, эмбологенные культы УЛП, тромбы на окклюдующем устройстве по результатам ЧП ЭхоКГ.

#### Техника торакокопической ампутации УЛП

ТА УЛП выполнялась в условиях общей анестезии. Раздельной интубацией легких создавался однолегочный дыхательный режим слева и справа попеременно. Торакокопические порты устанавливались в 4, 5 и 6 межреберьях по левым средней подмышечной и задней подмышечной линиям. Торакокопия проводилась в условиях положительного давления в плевральной полости (инсуфляция  $\text{CO}_2$  скоростью потока 8-10 л/мин до достижения внутриплеврального давления 8-13 мм рт.ст.). Во время торакокопии осматривалась плевральная полость на наличие изменений. Коагулятором проводилось вскрытие перикарда. Слева устанавливался швигатель Endo GIA™, которым ампутировали УЛП. Для ампутации УЛП у пациентов использовали кассеты длиной 60 мм со скрепками высотой 4,2 мм. После ревизии линии ампутации УЛП проводилось дренирование левой плевральной полости через контрапертуру для швигателя аппарата с последующим извлечением торакопортов и ушиванием послеоперационных ран.

#### Методика рентгенэндоваскулярной окклюзии УЛП

Под эндотрахеальным наркозом проводилась катетеризация правой бедренной вены. С помощью ЧП ЭхоКГ по методике Brockebrough выполнялась пункция средне-нижней части межпредсердной перегородки. На супер-жестком проводнике проводился доставляющий интродьюсер и катетер Pig-tail и выполнялось контрастирование УЛП. На основании данных ангиографии и ЧП ЭхоКГ проводился выбор оптимального размера окклюдера. Окклюдер Amulet (Abbott) доставлялся в УЛП, выполнялось последовательное раскрытие доли и диска окклюдера. Доля окклюдера раскрывалась за огибающей артерией, диск не компрометировал митральный клапан. Выполнялся положительный тест на натяжение. Доставочное устройство отсоединялось от окклюдера, контролировалось его стабильное положение и отсутствие кровотока через окклюдер, далее интродьюсер удалялся.

#### Статистический анализ

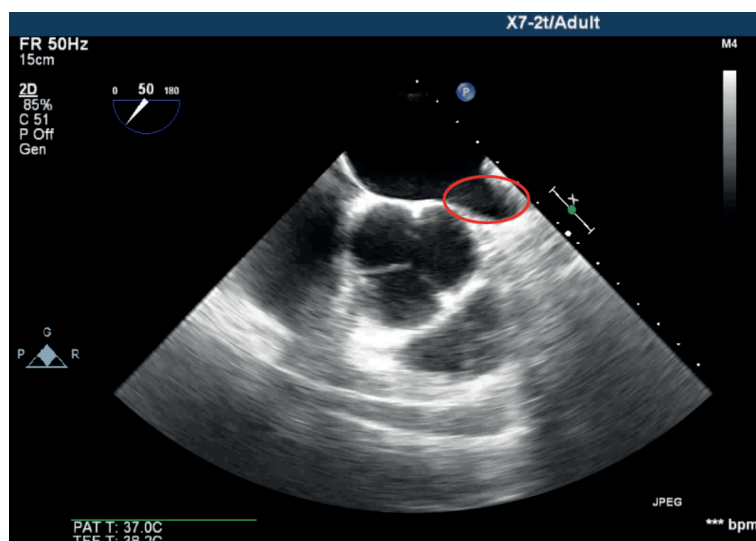
Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 12.0 (Statsoft) и включала в себя представление абсолютных значений и их долей в процентах, медиан, 1 и 3 квартиля (25 и 75 процентиля) и интерквартильного размаха [Me (25;75)]. Для оценки и анализа полученных данных применялись непараметрические критерии: две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ значимости различий номиналь-

ных признаков проводился при помощи критерия хи квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Статистически значимыми различия считались при уровне ошибки первого рода менее 0,05.

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту сравниваемые группы не отличались: медиана возраста пациентов в группе с ТА составила 59 (52;67) лет, в группе пациентов с ЭО УЛП - 62 (50,67) года,  $p=0,499$ . Группы также не имели отличий по гендерному составу. В группе ТА было 6 женщин (24%), остальные были мужчины - 19 (76%), в группе ЭО УЛП - 9 женщин (29%) и 22 мужчины (71%),  $p=0,673$ . Пациенты в группе ТА УЛП имели в 14 случаях персистирующую форму ФП (56%), в 11 случаях пароксизмальную форму ФП (44%). В группе ЭО УЛП было 15 случаев персистирующей формы ФП (48,4%), 6 случаев пароксизмальной формы ФП (19,4%) и 10 случаев постоянной формы ФП (32,2%).

В процессе обследования у всех пациентов обеих групп был подтвержден высокий риск ТО и кровоте-



**Рис. 1.** Чреспищеводная эхокардиография после торакокопической ампутации ушка левого предсердия. Имеется эмбологенная культя ушка левого предсердия глубиной более 1 см, ее полость выделена овалом.



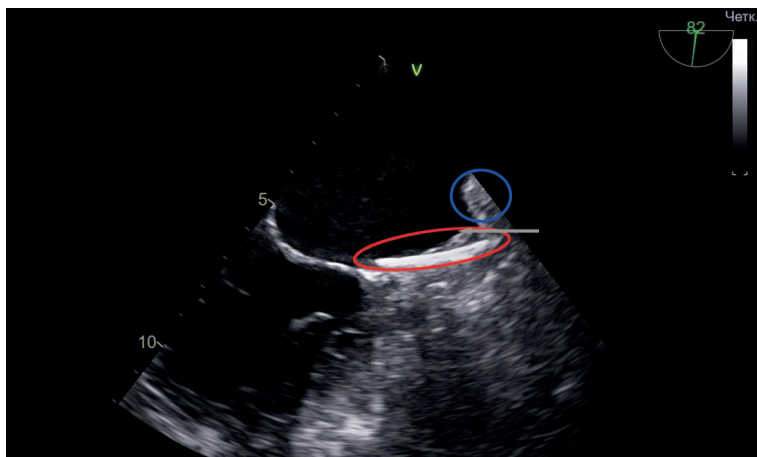
**Рис. 2.** Чреспищеводная эхокардиография после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия. Визуализируется тромб (красный овал) на окклюдующем устройстве (синий овал).

чений: медиана риска TO CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - 4 балла (3; 5); медиана риска кровотечений HASBLED - 3 балла (3; 5). Тромбоэмболические события в анамнезе, возникшие на фоне приема антикоагулянтных препаратов, наблюдались у 10 человек (17,8%).

Среди пациентов, перенесших ТА УЛП, не было выявлено осложнений в течение 30 суток после операции, в том числе не было выявлено случаев летального исхода, кровотечений, пареза диафрагмального нерва, острого нарушения мозгового кровообращения, плеврита, пневмо- и гемоторакса. После проведенной ТА УЛП через 1,5 месяца по данным ЧП ЭхоКГ у 2 пациентов (8%) были обнаружены остаточные полости - эмбологенные культы УЛП глубиной 1,6 см (рис. 1). Этим пациентам было рекомендовано продолжить прием антикоагулянтной терапии. Остальным пациентам (n=23) в послеоперационном периоде были отменены антикоагулянты.

В группе ЭО УЛП у 3 пациентов были выявлены гематомы в месте пункции магистральных сосудов (9,7 %). У 2 пациентов группы ЭО УЛП обнаружены тромбы на окклюдирующем устройстве по результатам ЧП ЭхоКГ (6,5 %) (рис. 2). Этим 2 пациентам был назначен прием варфарина с проведением ЧП ЭхоКГ через 1,5 месяца для контроля состояния тромба. Через 1,5 месяца терапии варфарином на контрольной ЧП ЭхоКГ тромботические массы на окклюдирующем устройстве не были выявлены и антикоагулянтная терапия была отменена. Остальным пациентам (n=29) в послеоперационном периоде был отменен прием антикоагулянтной терапии. У 2 пациентов (6,5%) во время имплантации окклюдера в УЛП в результате некорректного подбора диаметра диска окклюдирующего устройства образовалась остаточная полость между гребнем и окклюдером глубиной 0,7 см (рис. 3).

В группе ТА УЛП было суммарно 2 осложнения, в группе ЭО УЛП - 7 осложнений. Значимых отличий по частоте нетяжелых осложнений в группах не обнаружено, p=0,139. В течение года послеоперационного наблюдения ТО и летальность отсутствовали у оперированных пациентов обеих групп.



**Рис. 3.** Чреспищеводная эхокардиография после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия. Остаточная полость (серая стрелка) между гребнем (синий овал) и окклюдером (красный овал).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно нашим результатам, при сравнении двух методов изоляции УЛП не выявлено тяжелых осложнений, случаев тромбоэмболических и летальных событий среди пациентов обеих групп. По частоте нетяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде значимых различий также не обнаружено.

Большинство ранее опубликованных материалов освещает вопросы сравнительной оценки эффективности ЭО УЛП и антикоагулянтной терапии, а также исследования эффективности ТА УЛП отдельно и в сравнении с антикоагулянтами. Согласно одним данным литературы ЭО УЛП приводит к снижению частоты геморрагических инсультов, сердечно-сосудистой и общей смертности, а также непроцедурных кровотечений по сравнению с варфарином [16], согласно другим данным ЭО УЛП сопоставима с антикоагулянтами по показателям инсульта и смерти от всех причин с более низкими показателями частоты кровотечений [17, 18]. Эффективность и безопасность ТА УЛП в профилактике инсульта у пациентов с ФП при невозможности приема антикоагулянтной терапии также была установлена [19, 20]. Более того, установлено, что ТА УЛП даже превосходила варфарин в отношении профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП [21].

Однако вопрос сравнительной характеристики эффективности и безопасности ТА и ЭО УЛП изучен мало, данной проблеме посвящены единичные исследования. Jian-Long Wang и соавт. провели исследование среди 209 пациентов с неклапанной ФП. Авторы наблюдали пациентов с первого дня после операции и оценивали конечные точки эффективности (инсульт / транзиторная ишемическая атака, системная эмболия и смерть) и конечные точки безопасности (случаи кровотечений) и регистрировали периоперационные осложнения. Был сделан вывод, что ТА и ЭО УЛП имеют одинаковую эффективность в предотвращении инсульта, однако в группе ТА УЛП было меньше случаев кровотечений [15]. Наши данные в отношении инсульта согласуются с данными Jian-Long Wang и соавт., однако по нашим результатам не было выявлено различий по частоте кровотечений при проведении ТА и ЭО УЛП.

Согласно крупному мета-анализу, проведенному Shijie Zhang, включающему 19 исследований и более 1500 пациентов, в котором оценивали первичные конечные точки (частота возникновения инсульта в течение периода наблюдения продолжительностью не менее 12 месяцев) и вторичные конечные точки (частота успешного полного закрытия УЛП с помощью ЭО или ТА и постпроцедурная смертность и осложнения, а также смертность от всех причин в течение периода наблюдения продолжительностью не менее 12 месяцев), авторы не обнаружили никаких существенных различий по смертности от инсульта и всех причин у пациентов обеих групп после 12-

месячного наблюдения [22]. При сравнении двух методик закрытия УЛП, согласно нашим результатам, также не выявлено различий по частоте инсультов и смертности от всех причин. В нашем исследовании не было зафиксировано ни одного случая инсульта и летальности от всех причин в обеих группах.

A.Yoshimoto и соавт. в своем исследовании не выявили никаких существенных различий по количеству интраоперационных и послеоперационных кровотечений или частоте интраоперационных массивных кровотечений, а также послеоперационного тромбоза культы УЛП при 100% успешном закрытии УЛП при сравнении ТА и ЭО УЛП. С точки зрения осуществимости и эффективности в отношении профилактики инсульта оба метода не имели значимых отличий [23]. Мы не обнаружили различий по частоте кровотечений в периоперационном периоде и по частоте инсультов среди пациентов обеих групп. В 2 случаях образования культы после ТА УЛП не было выявлено ни одного случая тромбоза. Два случая тромбоза на окклюдирующем устройстве, зафиксированные в группе ЭО УЛП, были успешно ликвидированы после курса терапии варфарином с последующей отменой терапии антикоагулянтами.

L.Raman и соавт. выполнили исследование среди пациентов с ФП, которым проводилась ТА или ЭО УЛП из-за невозможности или отказа принимать антикоагулянтную терапию. Авторы продемонстрировали осуществимость и сопоставимые клинические результаты обеих методик без значимых перипроцедурных или постпроцедурных осложнений. Авторы указывали на наличие у 1 пациента в группе ТА УЛП с гипертрофической кардиомиопатией при успешном закрытии УЛП пристеночного тромба через 4 месяца наблюдения, и у 1 пациента после ЭО тромб

на окклюдирующем устройстве через 6 месяцев наблюдения. Авторы отмечали, что данные пациенты возобновили прием антикоагулянтов с последующим контролем ЧП ЭхоКГ, показывающей разрешение тромба в обоих случаях [24]. В нашем исследовании также не было обнаружено значимых отличий по сумме перипроцедурных осложнений в обеих группах (в группе ТА УЛП было суммарно 2 случая осложнений, в группе ЭО УЛП - 7 осложнений,  $p=0,139$ ). В нашем исследовании также были единичные случаи тромбоза, связанные с устройством в группе ЭО УЛП ( $n=2$ ), которые через 1,5 месяца терапии антикоагулянтами не были обнаружены.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с немногочисленными, ранее опубликованными данными других авторов и указывают на отсутствие значимых различий по эффективности и безопасности между ТА и ЭО УЛП. Отсутствие различий по частоте летальности, инсультов и количества нетяжелых перипроцедурных осложнений в сравниваемых группах доказывает, что эффективность и безопасность ТА и ЭО УЛП сопоставимы. Таким образом, обе методики закрытия УЛП сопоставимы и могут быть рекомендованы в качестве альтернативы антикоагулянтной терапии пациентам с различными формами ФП для профилактики кардиоэмболических осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По эффективности и безопасности торакоскопическая ампутация и эндоваскулярная окклюзия УЛП сопоставимы и являются достойной альтернативой для профилактики кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП и невозможностью или противопоказаниями для терапии антикоагулянтами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;00: 1-126.
2. Massimo ZB, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology*. 2014;6: 213-220.
3. Vizzardi E, Curnis A, Latini M et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)*. 2014;15(3): 235-253. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328358554b>.
4. Alvaro A, Zakaria A, Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? *Trends Cardiovascular Medicine*. 2021;31(8): 469-473. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.010>.
5. Голицын СП, Панченко ЕП, Кропачева ЕС, и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;(4): 4-85. [Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;(4): 4-85. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-4-85>.
6. Migidady I, Russman A, Buletko A. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in Neurology*. 2021;41(4): 348-364. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726332>.
7. Григорян СВ, Азарпетян ЛГ, Адамян КГ. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(9): 71-76 [Grigoryan SV, Azarapetyan L., Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9): 71-76. (In Russ.)] <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>.
8. Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, et al. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000;17(6): 718-22. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(00\)00419-x](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00419-x).
9. Жигалкович АС. Хирургическая изоляция ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий: анализ проблемы. *Анналы аритмологии*, 2018;15(2): 76-83 [Zhigalkovich AS. Surgical isolation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation: problem analysis. *Annals of Arrhythmology*, 2018;15(2): 76-83. (In Russ.)].
10. Yamamoto T, Endo D, Matsushita S. Evidence and Challenges in Left Atrial Appendage Management. *Annals of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2022;28(1): 1-17.

<https://doi.org/10.5761/atcs.ra.21-00040>.

11. Karim N, Ho YS, Nicol E. The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis. *Europace*. 2020;1: 5-18. <https://doi.org/10.1093/europace/euz212>.
12. D'Abramo M, Romiti S, Saltarocchi S, et al. Different Techniques of Surgical Left Atrial Appendage Closure and Their Efficacy: A Systematic Review. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24(6): 184. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2406184>.
13. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, et al. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Research International*. 2015: 13 <http://doi.org/10.1155/2015/205013>.
14. Beigel R, Wunderlich N, Ho S, et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;7(12): 1251-1265.
15. Wang JL, Zhou K, Qin Zh, et al. Minimally invasive thoracoscopic left atrial appendage occlusion compared with transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in recurrent nonvalvular atrial fibrillation patients after radiofrequency ablation: a prospective cohort study. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2021;18(11): 877-885. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.11.001>.
16. Holmes DR, Doshi ShK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(24): 2614-2623.
17. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(25): 3122-313.
18. Price MJ, Saw J. Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion in the DOAC Era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(25): 3136-3139. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.019>.
19. Ohtsuka T, Ninomiya M, Nonaka T, et al. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(2): 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.017>.
20. Cartledge R, Suwalski G, Witkowska A, et al. Stand-alone epicardial left atrial appendage exclusion for thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2022;34(4): 548-555. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab334>.
21. Fu M, Qin Zh, Zheng Sh, et al. Thoracoscopic Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention Compared with Long-Term Warfarin Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(1): 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.025>.
22. Zhang Shi, Cui Yu, Li J, et al. Concomitant transcatheter occlusion versus thoracoscopic surgical clipping for left atrial appendage in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;6(9): 970847. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.970847>.
23. Yoshimoto A, Suematsu Y, Kurahashi K, et al. A comparison between stand-alone left atrial appendage occlusion and resection as a method of preventing cardiogenic thromboembolic stroke. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;72: 157-163.
24. Raman LM, Gasper P, Herbert B, et al. Left atrial appendage occlusion: long-term follow up of Watchman vs. stand-alone thoracoscopic atri-clip in an elderly population. *Heart Rhythm*. 2022;19(5): 496. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.03.1169>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1310><https://elibrary.ru/EVPHYC>

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Фаез<sup>1</sup>, Н.В.Сафонов<sup>2,3</sup>, А.Г.Файбушевич<sup>1</sup>, А.С.Стеклов<sup>2</sup>, А.Ф.Фарзутдинов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, Москва, Брюсов пер., д. 21; <sup>2</sup>Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Россия, Москва, Ленинский пр-т., д. 8; <sup>3</sup>Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.

**Цель.** Оценить клиническую эффективность и безопасность радиочастотной аблации (РЧА) высокой мощности с применением индекса аблации (ИА).

**Материал и методы исследования.** У 185 пациентов проведена РЧА устьев легочных вен (ЛВ). Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Каждая группа была разделена на две подгруппы. В первой группе (n=95) проводилась изоляция легочных вен (ИЛВ) с мощностью 50 Вт, а во второй группе (n=90) с мощностью 45 Вт. В подгруппах Ia и IIa значения ИА составлял 400-450 произвольных единиц (п.е.) на задней стенке и 500-550 п.е. на передней стенке. В подгруппах Ib и IIb значения ИА составлял от 400-450 п.е. на задней стенке и от 450 - 500 п.е. на передней стенке.

**Результаты.** Эффективность ИЛВ составила 100%. Изоляция с первого раза в подгруппах I (а, б) и II (а, б) составила 53/55 (96,36%), 37/40 (92,5%), 46/50 (92%), 36/40 (90,5%) (p > 0,05). В течение 6 месяцев рецидив фибрилляции предсердий возник в подгруппах I (а, б) и II (а, б) у 5/55 (9,0%), 4/40 (10%), 6/50 (12%) и 5/40 (12,5%) случаев (p > 0,05). Существенных интраоперационных осложнений не наблюдалось. Общее время процедуры составило 55±10 мин, 50±8 мин, 60±10 мин, 56±9 мин, соответственно (p > 0,05).

**Закключение.** РЧА высокой мощности у пациентов с фибрилляцией предсердий эффективно в краткосрочной перспективе снижает время процедуры и не увеличивает частоту интраоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; высокая мощность; катетерная аблация; индекс аблации; изоляция легочных вен; время процедуры

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 11.12.2023 **Исправленная версия получена:** 07.03.2024 **Принята к публикации:** 10.05.2024

**Ответственный за переписку:** Фаез Афсун, E-mail: afsoonfayez@gmail.com

А.Фаез - ORCID ID 0000-0003-1540-1192, Н.В.Сафонов - ORCID ID 0000-0003-3485-3936, А.Г.Файбушевич - ORCID ID 0000-0001-7998-3051, А.С.Стеклов - ORCID ID 0000-0001-7687-3201, А.Ф.Фарзутдинов - ORCID ID 0000-0002-7439-8280

**Для цитирования:** Фаез А, Сафонов НВ, Файбушевич АГ, Стеклов АС, Фарзутдинов АФ. Клиническая эффективность и безопасность радиочастотной аблации с применением высокой мощности в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 12-18. <https://doi.org/10.35336/VA-1310>.

## CLINICAL EFFICIENCY AND SAFETY OF HIGH-POWER SHORT-DURATION RADIOFREQUENCY ABLATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

A.Fayez<sup>1,2</sup>, N.V.Safonov<sup>2,3</sup>, A.S.Steklov<sup>2</sup>, A.G.Faybushevich<sup>1</sup>, A.F.Farzutdinov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSAEI HE "Peoples' Friendship, University of Russia", Russia, Moscow, 21 Bryusov lane; <sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 1 named after N.I.Pirogov, Russia, Moscow, 8 Leninsky ave; <sup>3</sup>Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, 16 1<sup>st</sup> Leonov str.

**Aim.** Evaluation of the clinical efficacy and safety of a high-power short-duration (HPSD) strategy for ablation index (AI) - guided pulmonary vein isolation (PVI) using different power settings.

**Methods.** 185 patients were scheduled for AI guided ablation. Patients were randomized into 2 groups and every group was divided into two subgroups. First group (n=95) PVI was performed with 50W. Second group (n=90) with 45 W. In Ia and IIa AI was 400-450 au (arbitrary unit) in posterior wall and 500-550 au. in the anterior wall. In Ib and IIb AI was 400-450 au in posterior wall and 450-500 au in the anterior wall.

**Results.** Efficacy of the PVI was 100% in all patients. Within 6 months, atrial fibrillation recurred in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups were 5/55 (9.0%), 4/40 (10%), 6/50 (12%) и 5/40 (12.5%) p>0,05. First-pass PVI in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups were 53/55 (96.36%), 37/40 (92.5%), 46/50 (92%), 36/40 (90.5%) (p>0,05). There was no significant intra operative complications. The total procedure time was 55±10 min, 50±8 min, 60±10 min, 56±9 min (p>0.05).

**Conclusions.** HPSD ablation in patients with atrial fibrillation significantly reduces the procedure time, does not increase the incidence of intraoperative complications and is effective in the short term results.

**Key words:** atrial fibrillation; ablation index; high power short duration; catheter ablation; ablation index; pulmonary vein isolation; procedure time

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 11.12.2023 **Revision received:** 07.03.2024 **Accepted:** 10.05.2024

**Corresponding author:** Faye Afsoon, E-mail: afsoonfaye@gmail.com

A.Faye - ORCID ID 0000-0003-1540-1192, N.V.Safonov - ORCID ID 0000-0003-3485-3936, A.S.Steklov - ORCID ID 0000-0001-7687-3201, A.G.Faybushevich - ORCID ID 0000-0001-7998-3051, A.F.Farzutdinov - ORCID ID 0000-0002-7439-8280

**For citation:** Faye A, Safonov NV, Steklov AS, Faybushevich AG, Farzutdinov AF. Clinical efficiency and safety of high-power short-duration radiofrequency ablation in treatment of patients with atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 12-18. <https://doi.org/10.35336/VA-1310>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным видом аритмии [1]. Частота ФП в общей популяции составляет 1-2%, и она увеличивается с возрастом от 0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% у лиц в возрасте 80 лет [2]. Согласно текущим рекомендациям по катетерной абляции (КА) у пациентов с ФП, изоляция легочных вен (ИЛВ) является «золотым стандартом» этой процедуры [1]. Несмотря на достижения КА, у 20-45% пациентов возникает рецидив ФП [3]. Согласно исследованию K.Wasmer et al. было показано, что в ходе повторных операций по поводу рецидива ФП у большинства пациентов было выявлено восстановление проведения минимум в одной ЛВ. Основной причиной рецидивов является восстановление проведения, вызванное недостаточным повреждением (нетрансмуральным, прерывным) [4]. Было представ-

лено множество подходов для улучшения результатов хирургического лечения ФП, таких как протокол CLOSE [5] и Индекс абляции (ИА) [6].

Протокол CLOSE представляет собой подход, направленный на ИЛВ точечным непрерывным (расстояние между точками  $\leq 6$  мм) радиочастотным (РЧ) воздействием с достижением целевых значений индекса абляции  $\geq 400$  произвольных единиц (п.е.) по задней стенке и  $\geq 500$  п.е. по передней стенке. ИА - маркер качественного абляционного повреждения, обеспечивающий визуальное представление зоны поражения на основе интеграции параметров мощности, силы контакта и времени, и отображается на системе CARTO® 3 (Biosense Webster, USA). Во время РЧ воздействия электромагнитная энергия преобразуется в тепловую энергию, что приводит к повреждению тканей. Процесс нагревания ткани происходит в течение двух фаз: резистивное нагревание, воздействующее на поверхностные ткани (1-2 мм), и кондуктивное нагревание, во время которого тепло передается от поверхностных тканей к подлежащим тканям [7].

**Таблица 1.**

#### Характеристика пациентов

|                                        | I группа 50 Вт (n=95) |                 | II группа 45 Вт (n=90) |                 |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
|                                        | а (n=55)              | б (n=40)        | а (n=50)               | б (n=40)        |
| Возраст, лет                           | 62,6 $\pm$ 7,8        | 62,45 $\pm$ 9,8 | 63,5 $\pm$ 10,1        | 63,1 $\pm$ 7,44 |
| Женщины, n (%)                         | 34 (61,81)            | 25 (62,5)       | 27 (54)                | 22 (55)         |
| Мужчины, n (%)                         | 21 (38,18)            | 15 (37,5)       | 23 (46)                | 18 (45)         |
| АГ, n (%)                              | 32 (58,18)            | 21 (52,5)       | 31 (58)                | 23 (57,5)       |
| Дислипидемия, n (%)                    | 10 (18,18)            | 2 (5)           | 7 (14)                 | 3 (7,5)         |
| ИМТ > 25, n (%)                        | 53 (96,36)            | 39 (97,5)       | 48 (96)                | 39 (97,5)       |
| Курение, n (%)                         | 37 (67,27)            | 26 (65)         | 33 (66)                | 24 (60)         |
| СД, n (%)                              | 6 (10,09)             | 3 (7,5)         | 5 (10)                 | 5 (12,5)        |
| ИБС, n (%)                             | 10 (18,18)            | 7 (17,5)        | 9 (18)                 | 8 (20)          |
| Инсульт / ТИА, n (%)                   | 1 (1,8)               | 0               | 0                      | 0               |
| Гипотиреоз, n (%)                      | 14 (25,45)            | 9 (22,5)        | 10 (20)                | 7 (17,5)        |
| Гипертиреоз, n (%)                     | 3 (5,45)              | 1 (2,5)         | 2 (4)                  | 0               |
| РЩЖ, n (%)                             | 1 (1,8)               | 0               | 0                      | 0               |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc | 4,13 $\pm$ 1,25       | 3,63 $\pm$ 1,19 | 4 $\pm$ 1,51           | 3,75 $\pm$ 1,28 |

Примечание: АГ - артериальная гипертензия; ИМТ - индекс массы тела; СД - сахарный диабет; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ТИА - транзиторная ишемическая атака; РЩЖ - рак щитовидной железы

При хорошем контакте катетера с эндокардом (25%) только 9% мощности эффективно передается эндокарду. Например, при мощности 30 Вт и оптимальном контакте (25%) с эндокардом лишь 2,7 Вт переходит в эндокардиальную ткань. При применении мощности 30 Вт в течение 30 секунд общая энергия, передаваемая составляет 900 Дж, при этом только 90 Дж достигает эндокарда. Аналогично, при 50 Вт в течение 10 секунд эндокарду передается только 45 Дж энергии. При работе с мощностью 10 Вт температура катетера повышается на 13 °С, следовательно, при 30 Вт температура достигает 39 °С, а при 50 Вт – 65 °С. Для образования необратимого повреждения необхо-

дима температура выше 50°C [8]. В ходе стандартных процедур РЧА абляции (РЧА) с настройками мощности от 20 до 45 Вт и продолжительностью от 20 до 60 секунд образование точек абляции в основном происходит во время фазы кондуктивного нагревания.

Абляция высокой мощности - подход, который сокращает фазу кондуктивного нагревания, увеличивая при этом фазу резистивного нагревания. Это приводит к расширению диаметра повреждения, вызывая формирование необратимых повреждений в миокарде предсердий с уменьшением риска повреждения окружающих структур, таких как тепловое повреждение пищевода [9].

Стратегия абляции высокой мощности была разработана для преодоления ограничений традиционного подхода РЧА. Однако мало известно о безопасности и эффективности этого подхода. Также вопрос поиска оптимального метода интервенционного лечения ФП и выбор оптимальной РЧ энергии для изоляции ЛВ все еще нуждается в подтверждении. Это является основной задачей нашего исследования.

Цель исследования - оценить эффективность и безопасность изоляции устьев легочных вен с применением индекса абляции и мощности 50 Вт и 45 Вт.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в течение 2021-2023 годов в рамках многоцентрового ретроспективного слепого рандомизированного исследования. В исследовании участвовали 185 пациентов, которые были разделены на 2 группы, каждая из которых дополнительно подразделялась на две подгруппы. Пациенты были включены в исследование после предоставления информированного согласия. В первой группе (n=95) проводилась ИЛВ при мощности 50 Вт, а во второй группе (n=95) при мощности 45 Вт. В подгруппах Ia (n=55) и IIa (n=50) применяли ИА 400-450 п.е. для задней стенки и 500-550 п.е. для передней стенки, в подгруппах Ib (n=40) и IIb (n=40) - ИА 400-450 п.е. для задней стенки и 450-500 п.е. для передней стенки.

Критерии включения: симптомная ФП резистентная по крайней мере к одному из антиаритмических препаратов первой или третьей группы.

Критерии исключения: тромб левого предсердия, поражение коронарных артерий, требующее реваскуляризации, стеноз и недостаточность клапанов сердца, требующие хи-

рургической коррекции, острые инфекционные заболевания, сердечная недостаточность тяжелой степени (NYHA IV) или ФВ <35%, инсульт в течение последних 3 месяцев.

Средний возраст пациентов в подгруппах I (а, б) и II (а, б) составил соответственно 62,6±7,8, 62,45±9,8, 63,45±10,1, 63,09±7,44 лет. Все пациенты принимали антикоагулянты. Пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 72,72% (n=40), 70% (n=28), 74% (n=37) и 80% (n=32) пациентов соответственно в подгруппах I (а, б) и II (а, б). Персистирующая форма ФП - у 27,27% (n=15), 30% (n=12), 26% (n=13) и 20% (n=8) пациентов. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в подгруппах I (а, б) и II (а, б) составила 4,13±1,25, 3,63±1,19, 4±1,51 и 3,75±1,28 характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Диаметр левого предсердия в проекции длинной оси в подгруппах I (а, б) и II (а, б) составил в среднем 40±3,5 мм, 40±4,9 мм, 39,3±3,9 мм и 41±3 мм. Фракция выброса левого желудочка составила 59±9%, 55±10%, 58±8,5% и 55±9,5% в подгруппах I (а, б) и II (а, б). Морфофункциональные характеристики пациентов

Таблица 2.

Морфофункциональная характеристика пациентов

|                           | I группа 50 Вт (n=95) |          | II группа 45 Вт (n=90) |          |
|---------------------------|-----------------------|----------|------------------------|----------|
|                           | a (n=55)              | б (n=40) | a (n=50)               | б (n=40) |
| Размер ЛП, мм             | 40±3,5                | 43±9,5   | 39,3±3,9               | 42±10    |
| ФВ ЛЖ, %                  | 59±9                  | 58±8,5   | 55±10                  | 55±9,5   |
| КСО ЛЖ, мм                | 34,4±9,1              | 34±10    | 35,2±8,3               | 35±11    |
| КДО ЛЖ, мм                | 80,3±12,1             | 90±9     | 89,3±11,2              | 98±8,5   |
| Размер ПП, мм             | 30±6                  | 33±9,1   | 32±7                   | 32±10    |
| ИОЛП (мл/м <sup>2</sup> ) | 42,3±11,1             | 41±8,4   | 40,0±12                | 39±12,1  |
| СДЛА, мм рт.ст.           | 26,8±7,4              | 25±6,5   | 27,3±9,7               | 27,5±6,5 |

Примечание: ЛП - левое предсердие; ФВ - фракция выброса; ЛЖ - левый желудочек; КСО - конечный систолический объем; КДО - конечный диастолический объем; ПП - правое предсердие; ИОЛП - индекс объема ЛП; СДЛА - систолическое давление легочной артерии.

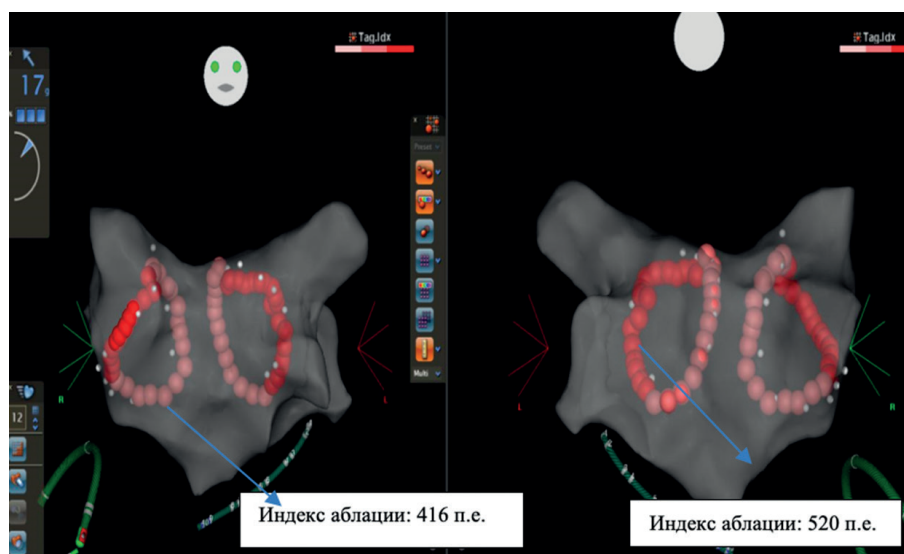


Рис. 1. Точечное непрерывное воздействие по протоколу CLOSE с расстояниями между точками <6 мм, ИА 400-450 по задней стенке и 500-550 п.е. по передней стенке.

представлены в табл. 2. Перед проведением процедуры всем пациентам выполняли чреспищеводную эхокардиографию для исключения структурных заболеваний сердца и тромба левого предсердия.

### Ход операций

Все операции проводили с использованием навигационной системы CARTO® 3 версии 7 (Biosense Webster, USA). Двойную транссептальную пункцию выполняли под контролем внутрисердечной эхокардиографии. С целью достижения интраоперационной гипокоагуляции вводился раствор гепарина натрия. Референтные значения активированного времени свертывания 330-350 с. Операция проводилась под общим наркозом. Общий наркоз предпочитали для снижения риска изменения карты из-за движений пациента, контроля дыхательных движений и предотвращения их для лучшей стабильности катетера. Операцию проводили без флюороскопии. Изоляция выполнялась в соответствии с протоколом CLOSE (рис. 1) с использованием абляционного катетера (Thermocool Smarttouch™, Biosense Webster, USA) при мощности 50 Вт и 45 Вт. Орошение выполняли со скоростью 15 мл/мин. Линейные абляции в левом предсердии не выполняли. При ИЛВ по задней стенке левого предсердия РЧ воздействие в каждой точке проводили до достижения целевых значения ИА 400-450 п.е. в течение максимум до 10 секунд по задней стенке и ИА 450-500 п.е. или 500-550 п.е. в течении максимум до 20 секунд по передней стенке. При не достигнутом значения ИА в одной точке повторно было добавлено воздействие на небольшом расстоянии от предыдущей точки.

Изоляция легочных вен оценивалась на основе следующих параметров: снижение амплитуды сигнала с диагностического электрода более чем в 5 раз, отсутствие проведения импульса (блок входа и выхода). Для оценки изоляции использовался диагностический 20-полюсный электрод (Lasso, Biosense Webster, USA).

Период наблюдения составил 6 месяцев. Пациенты проходили осмотр через 24 часа после операции, а также всем пациентам проводили ЭКГ. Антикоагулянтная терапия возобновлялась через 6 часов после операции. В случае появления у пациентов боли в груди, дисфагии, одинофагии, боли в животе, лихорадки, неврологических симптомов, рвоты кровью и мелены в течение 12 дней после операции, их направляли на срочную компьютерную томографию грудной клетки с внутривенным контрастированием для исключения предсердно-пищеводной фистулы, а затем выполняли эзофагогастродуоденоскопию. У пациентов с рецидивом ФП в течение 3 месяцев после РЧА проводили кардиоверсию, или корректировали антиаритмическую терапию по показаниям. Антиаритмическая терапия отменялась через 3 месяца, если у пациентов не регистрировалась предсердная тахикардия при холтеровском мониторировании или ЭКГ. Повторную абляцию выполняли, если после 3 месяцев сохранялись симптомные пароксизмы ФП.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов интраоперационно была достигнута ИЛВ. Среднее время операции составляло

55±10 мин, 50±8 мин, 60±10 мин, 56±9 мин в подгруппах I (а, б) и II (а, б). Изоляция после первого круга в подгруппах I (а, б) и II (а, б) соответственно составила 53/55 (96,36%), 37/40 (92,5%), 46/50 (92%) и 36/40 (90,5%) случаев. ИЛВ составила у всех пациентов во всех группах 100% через 20 минут после последнего РЧ воздействия.

В течение слепого периода (3 месяца) рецидив ФП возник в подгруппах I (а, б) и II (а, б) соответственно у 5/55 (9,0%), 3/40 (7,5%), 5/50 (10%) и 5/40 (12,5%) пациентов ( $p=0,931$ ). В течение 6 месяцев периода наблюдения ФП возникла еще у одного пациента из подгруппы Ib и у одного из IIa. Эффективность операции в течение 6 месяцев в группах I (а, б) и II (а, б) составила 50/55 (90,9%), 36/40 (90%), 44/50 (88%) и 35/40 (87,5%). Электрофизиологические параметры представлены в табл. 3.

По данным силы контакта и ИА значимое отличие в первой и второй группе не было выявлено. ИА в подгруппах I (а, б) и II (а, б) составляла 428,18, 418,10, 410,2, 417,72 п.е. для задней стенки и 511,96, 457,30, 520,1, и 457,32 п.е. для передней стенки. Общая энергия составляла 76325,28 Дж, 68440 Дж, 91599,48 Дж и 72262,89 Дж ( $p<0,001$ ) в подгруппах I (а,б) и II (а,б).

Повторная РЧА была выполнена у 10 пациентов с ФП: у 3 пациентов из подгруппы Ia, у 2 пациентов из подгруппы Ib, у 3 пациентов из подгруппы IIa и у 4 пациентов из подгруппы IIb. Интраоперационных осложнений выявлено не было, только в одном случае в Ia подгруппе отмечен феномен «steam pop» без гемоперикада.

Анализ параметров абляционных точек проводили у всех пациентов после первичной РЧА. Среднее количество эффективных абляционных точек составило 50±4. Неэффективные точки были обнаружены у тринадцати пациентов в области перехода задней стенки на переднюю стенку, что, предположительно, связано с анатомическими вариациями. Рецидивы возникли у 20 пациентов, из которых 10 была выполнена повторная абляция (10 пациентов отказались от повторного вмешательства). Большинство пациентов с рецидивами имели пароксизмальную форму ФП (90%,  $n=18$ ), и лишь у двух наблюдалась персистирующая форма. Средний возраст пациентов составил 70±5 лет, среди которых было 13 мужчин и 7 женщин. У 95% пациентов ( $n=19$ ) была в анамнезе артериальная гипертензия, а у 65% ( $n=13$ ) заболевания щитовидной железы. Средний объем левого предсердия у пациентов с рецидивами составил 47±5 мл, падение местного импеданса в среднем составило 4,1±3,23 Ω, средняя сила контакта составила 7,3±3,1.

У пациентов с рецидивом ФП эти очаги обычно находились парами или группами. Не у всех пациентов с неэффективными точками возник рецидив ФП и восстановление проведения возбуждения по ЛВ. У всех пациентов при повторных процедурах строили активационную карту. Рецидивы были выявлены только у 3/10 (30%) пациентов в легочных венах, в то время как у других пациентов были обнаружены зоны фракционированных потенциалов и дисперсии вне легочных вен, в основном в области крыши 1/10 (10%), задней стенки 2/10 (20%) и передней стенки 4/10 (40%).

Таблица 3.

Электрофизиологические параметры

| Показатели                                           | Задняя стенка           |                         |                         |                         |           | Передняя стенка         |                         |                        |                         |           |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
|                                                      | Ia<br>n=55              | I6<br>n=40              | IIa<br>n=50             | II6<br>n=40             | p         | Ia<br>n=55              | I6<br>n=40              | IIa<br>n=50            | II6<br>n=40             | p         |
| Сила контакта (г), M±SD                              | 13,36±2,42<br>(424;430) | 12,34±2,48<br>(413;420) | 13,36±2,74<br>(420;425) | 12,29±1,85<br>(413;424) | 0,45*     | 12,41±2,70<br>(511;519) | 12,78±1,52<br>(447;465) | 11,0±2,19<br>(518;530) | 13,23±1,66<br>(453;460) | 0,040*    |
| Индекс абляции, Me (Q1;Q3)                           | 429                     | 416                     | 422                     | 419                     | 0,009**   | 514                     | 461                     | 523                    | 455                     | <0,0001** |
| Время аппликации (с), Me (Q1;Q3)                     | 10,0<br>(10,0;12,2)     | 10,6<br>(10,3;11,3)     | 13,1<br>(11,7;13,7)     | 12,4<br>(11,8;13,1)     | <0,0001** | 18,8<br>(17,5;18,9)     | 13,7<br>(12,8;14,9)     | 20,8<br>(20,6;21,1)    | 15,8<br>(14,7;16,5)     | <0,0001** |
| Максимальная температура (°C), M±SD                  | 40,1±1,0                | 40,2±1,7                | 39,9±1,2                | 42,1±1,4                | 0,0001*   | 40,7±0,8                | 40,2±1,2                | 40,7±0,8               | 42,6±1,4                | <0,0001*  |
| Падение импеданса (Ω), M±SD                          | 10,6±1,0                | 9,9±2,5                 | 8,1±1,5                 | 10,0±1,8                | 0,017*    | 11,0±1,9                | 10,3±2,4                | 11,0±1,9               | 10,7±1,6                | 0,9*      |
| Энергия, передаваемая в миокард (Дж), Me (Q1;Q3)     | 502<br>(501;610)        | 559<br>(533;581)        | 588<br>(527;615)        | 562<br>(535;588)        | 0,8**     | 938<br>(876;945)        | 705<br>(656;728)        | 935<br>(926;947)       | 709<br>(662;744)        | <0,0001** |
| Общее количество абляционных точек (n), Me (Q1;Q3)   | 23 (22;25)              | 29 (26;34)              | 25 (22;27)              | 27 (24;29)              | 0,07**    | 24 (22;25)              | 27 (26;30)              | 25 (22;27)             | 27 (24;30)              | 0,1**     |
| Общее количество неэффективных точек (n), Me (Q1;Q3) | 2 (2;3)                 | 2 (2;2)                 | 2 (1;2)                 | 2 (1;2)                 | 0,6**     | 2 (1;2)                 | 2 (1;2)                 | 3 (1;3)                | 2 (2;3)                 | 0,2**     |

Примечание: \* - параметрический дисперсионный анализ при сравнении нескольких групп и t-критерий Стьюдента при попарных сравнениях; \*\* - h-критерий Краскела-Уоллиса при сравнении нескольких групп и критерий суммы рангов Уилкоксона при попарных сравнениях

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Абляция высокой мощности безопасна и эффективна. При РЧА с мощностью 50 и 45 Вт сокращается продолжительность и время РЧ воздействия, а также время процедуры. При использовании 50 Вт изоляция антрума после первого круга (с первого раза) достигается у большинства пациентов. В нашем исследовании в первой группе для формирования эффективной аппликации (достигнувшая целевых значений ИА) по передней стенке требовалась сила контакта  $\geq 10$  г в течение до 20 секунд и по задней стенке в течение до 10 секунд. Во второй группе требовалось больше времени воздействия для достижения целевых значений ИА. В подгруппах Iб и IIб, так как целевые значения ИА на передней стенке были 450-500 п.е, требовалось меньше времени воздействия. Между группами не было обнаружено статистически значимых различий по силе контакта и числу эффективных точек абляции. В среднем для достижения блока проведения требовалось 57 эффективных аппликаций (достигнуты необходимые значения ИА). В нашем исследовании общая энергия составила 76325,28 Дж, 68440 Дж, 91599,48 Дж и 72262,89 Дж ( $p < 0,001$ ) в подгруппах I (а, б) и II (а, б). Энергия в подгруппах Iб и IIб, была меньше по сравнению с другими подгруппами.

В мета-анализе X.Liu et al. [10] в 2021 году было проведено сравнение эффективности абляции высокой мощности со стандартной. Авторы пришли к выводу, что при использовании абляции высокой мощности и короткого времени воздействия сокращается длительность процедуры, время флюороскопии и общее время процедуры. Изоляция после первого круга достигается у большинства пациентов. Восстановление проведения после изоляции меньше, а также меньше рецидивов ФП в течение 12 месяцев.

Согласно мета-анализу V.Ravi et al. 2021 года [11], эффективность абляции высокой мощности на 9% выше, чем стандартной (25-35 Вт). В нашем исследовании рецидивы ФП возникли у 20 пациентов. Осложнения, такие как повреждение пищевода, гемоперикард, или тампонада, не наблюдались при использовании высокой мощности.

A.Bhaskaran et al. [12] отметили, что использование 50 Вт в течение 5 секунд с орошаемым катетером привело к глубине повреждения  $2,2 \pm 0,0$  мм in vitro и  $2,3 \pm 0,5$  мм in vivo. Это сравнивалось с глубиной повреждения  $2,7 \pm 0,1$  мм и  $2,4 \pm 0,8$  мм при использовании 40 Вт в течение 30 секунд. Оба параметра мощности привели к трансмуральному повреждению in vivo, но использование 40 Вт в течение 30 секунд привело к «steam pop» в 10,5% случаев. В нашем исследовании феномен «steam pop» наблюдался только в одном случае в подгруппе Ia, без тампонады или гемоперикарда.

Согласно исследованию R.A.Winkle et al. [13], были проанализированы осложнения 13,974 КА, и авторы демонстрировали, что предсердно-пищеводная фистула возникает в 0,0087% ( $n=1$ ) из 11,436 КА при мощности 45-50 Вт, и 0,12% ( $n=3$ ) из 2538 абляций при мощности 35 Вт в течение более длительного времени ( $p=0,021$ ). Результаты нашего исследования совпадают с ранее опубликованными результатами об эффективности и безопасности РЧА высоких мощностей [14-19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абляция высокой мощности у пациентов с ФП сокращает время процедуры до  $55 \pm 10$  мин. в подгруппе Ia и  $50 \pm 8$  мин. в подгруппе Iб, а также до  $60 \pm 10$  мин. и  $56 \pm 9$  мин. в подгруппах IIa и IIб соответственно. Абляция высокой мощности эффективна в краткосрочной перспективе: эффективность процедуры за 6 месяцев в группах I (а,б) и II (а,б) составила 50/55 (90,90%), 36/40 (90%), 44/50 (88%) и 35/40 (87,5%) ( $p > 0,05$ ). ИЛВ безопасна и не связана с риском интраоперационных осложнений. Феномен «steam pop» отмечен 1,8% случаев ( $n=1$ ) в подгруппе Ia. Подгруппа Iб представляет оптимальные настройки для достижения устойчивой ИЛВ с ИА 450-500 п.е. для передней стенки, 400-450 п.е. для задней стенки и мощностью 50 Вт. В подгруппе Iб наблюдалось меньшее время абляции ( $50 \pm 8$  мин) по сравнению с другими подгруппами с меньшим количеством энергии, доставляемой в миокард (задняя стенка=510 Дж и передняя стенка=650 Дж). Подгруппа Iб продемонстрировала аналогичную эффективность и безопасность для ИЛВ в течение 6 месяцев периода наблюдения по сравнению с другими подгруппами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;00: 1-126.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5): 516-21. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.516>
3. Darby AE. Recurrent Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: Considerations For Repeat Ablation And Strategies To Optimize Success. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(1): 1427. <https://doi.org/10.4022/jafib.1427>.
4. Wasmer K, Decherer DG, Köbe J, et al. Pulmonary vein reconnection and arrhythmia progression after antral linear catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9): 738-43. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0980-2>.
5. Philips T, Taghji P, El Haddad M, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace*. 2018;20. <https://doi.org/10.1093/europace/eux376>.
6. Taghji P, El Haddad M, Philips T, et al. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins with Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(1): 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.06.023>.

7. Stabile G, Schillaci V, Strisciuglio T, et al. In vivo biophysical characterization of very high power, short duration, temperature-controlled lesions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(10): 1717-1723. <https://doi.org/10.1111/pace.14358>.
8. Wittkampf FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(11): 1285-97. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00533.x>.
9. K Khaykin Y, Oosthuizen R, Zarnett L, et al. CARTO-guided vs. NavX-guided pulmonary vein antrum isolation and pulmonary vein antrum isolation performed without 3-D mapping: effect of the 3-D mapping system on procedure duration and fluoroscopy time. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;30(3): 233-40. <https://doi.org/10.1007/s10840-010-9538-9>.
10. Liu X, Gui C, Wen W, et al. Safety and Efficacy of High Power Shorter Duration Ablation Guided by Ablation Index or Lesion Size Index in Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Interv Cardiol.* 2021;2021: 5591590. <https://doi.org/10.1155/2021/5591590>.
11. Ravi V, Poudyal A, Abid QU, et al. High-power short duration vs. conventional radiofrequency ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2021;23(5): 710-721. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab327>.
12. Bhaskaran A, Chik W, Pouliopoulos J, et al. Five seconds of 50-60 W radio frequency atrial ablations were transmural and safe: an in vitro mechanistic assessment and force-controlled in vivo validation. *Europace.* 2017;19(5): 874-880. <https://doi.org/10.1093/europace/eww077>.
13. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, et al. Low complication rates using high power (45-50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations. *Heart Rhythm.* 2019;16(2): 165-169. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.031>.
14. Kotadia ID, Williams SE, O'Neill M. High-power, Short-duration Radiofrequency Ablation for the Treatment of AF. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;8(4): 265-272. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.09>.
15. Rozen G, Ptaszek LM, Zilberman I, et al. Safety and efficacy of delivering high-power short-duration radiofrequency ablation lesions utilizing a novel temperature sensing technology. *Europace.* 2018;20(FI\_3): f444-f450. <https://doi.org/10.1093/europace/euy031>.
16. Ali-Ahmed F, Goyal V, Patel M, et al. High-power, low-flow, short-ablation duration-the key to avoid collateral injury? *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;55(1): 9-16. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0473-5>.
17. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, et al. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation: Biophysical Characterization. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(4): 467-479. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.11.018>.
18. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, et al. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(7): 778-786. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.04.009>.
19. Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Leshem E, et al. High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: Safety, efficacy, and long-term durability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(9): 1287-1296. <https://doi.org/10.1111/jce.13651>.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА ВО ВРЕМЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН МИНИМАЛЬНО ПО ДАННЫМ ЭЗОФАГОГРАФИИ С ВОДОРАСТВОРИМЫМ КОНТРАСТОМ

В.В.Базылев, А.В.Козлов, С.С.Дурманов

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 6.

**Цель.** Изучить изменение положения пищевода во время радиочастотной аблации устьев легочных вен (РЧА УЛВ), используя эзофагографию.

**Материал и методы исследования.** Период проведения исследования с августа 2022 года по январь 2023 года включительно. Исследование одноцентровое наблюдательное нерандомизированное. В исследование был включен 191 пациент. РЧА УЛВ проводилась под внутривенной седацией дексмететомидином и фентанилом. Пациенты были доступны словесному контакту в течении всей операции. После выполнения транссептальной пункции проводилась эзофагография в проекции LAO 30° с использованием 10 мл водорастворимого контрастного вещества Омнипак (GE HEALTHCARE IRELAND). В конце операции эзофагография выполнялась повторно. Положение пищевода определялось относительно тени позвоночника. Измерения проводились на трех уровнях: верхний - на пересечении пищевода и крыши левого предсердия, нижний - на пересечении с кольцом митрального клапана; средний уровень - на середине расстояния между верхним и нижним. На этих же уровнях проводилось измерение ширины контрастируемого просвета пищевода. Боковое смещение пищевода определялось как разница в значениях измерений положения латеральной и медиальной границ тени пищевода на эзофагограммах, полученных в начале и конце операции.

**Результаты.** Среднее боковое смещение пищевода составило  $2,0 \pm 1,9$  мм на верхнем уровне,  $3,4 \pm 1,6$  мм на среднем уровне и  $1,4 \pm 1,2$  мм на нижнем уровне левого предсердия. Достоверной статистически значимой разницы в изменении положения пищевода в начале и конце операции не получено ( $p=0,251$ ,  $p=0,558$ ,  $p=0,824$  соответственно для верхнего, среднего и нижнего уровней измерения). Самое значительное смещение тени пищевода составило 5,3 мм. Максимальное изменение ширины контрастируемого просвета пищевода составило 5,5 мм.

**Заключение.** По данным эзофагографии с водорастворимым контрастом пищевод во время РЧА УЛВ не испытывает клинически значимого смещения.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; легочные вены; радиочастотная аблация; пищевод; эзофагография; осложнения

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 25.01.2024 **Исправленная версия получена:** 03.06.2024 **Принята к публикации:** 23.07.2024

**Ответственный за переписку:** Козлов Александр Викторович, E-mail: kozlov3619@yandex.ru

В.В.Базылев - ORCID ID 0000-0001-6089-9722, А.В.Козлов - ORCID ID 0000-0002-0529-0081, С.С.Дурманов - ORCID ID 0000-0002-4973-510X

**Для цитирования:** Базылев ВВ, Козлов АВ, Дурманов СС. Изменение положения пищевода во время радиочастотной аблации устьев легочных вен минимально по данным эзофагографии. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 19-24. <https://doi.org/10.35336/VA-1327>.

## THE CHANGE IN THE POSITION OF THE ESOPHAGUS DURING RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE PULMONARY VEINS IS MINIMAL ACCORDING TO ESOPHAGOGRAPHY WITH WATER-SOLUBLE CONTRAST

V.V.Bazylev, A.V.Kozlov, S.S.Durmanov

Federal Center for Cardiovascular Surgery the MH RF, Russia, Penza, 6 Stasova str.

**Aim.** To study the change in the position of the esophagus during radiofrequency ablation of the pulmonary veins (RFA PV) using esophagography

**Methods.** The period of the study is from August 2022 to January 2023 inclusive. The study is a single-center observational non-randomized study. The study included 191 patients. RFA PV were performed under conscious sedation with dexmedetomidine and fentanyl. The patients were available for verbal contact throughout the operation. After performing a transeptal puncture, esophagography was performed in the LAO 30° projection using 10 ml of Omnipac water-soluble contrast agent (GE Healthcare Ireland). At the end of the operation, esophagography was performed repeatedly. The position of the esophagus was determined relative to the shadow of the spine. Measurements were carried out at three levels:

the upper one at the intersection of the esophagus and the roof of the left atrium, the lower one at the intersection with the ring of the mitral valve; the middle level at the middle of the distance between the upper and lower measurements. The width of the contrasted lumen of the esophagus was measured at the same levels. Lateral displacement of the esophagus was defined as the difference in the values of measurements of the position of the lateral and medial boundaries of the esophageal shadow on esophagograms obtained at the beginning and end of the operation.

**Results.** The average lateral displacement of the esophagus was  $2.0 \pm 1.9$  mm at the upper level,  $3.4 \pm 1.6$  mm at the middle level and  $1.4 \pm 1.2$  mm at the lower level of the left atrium. There was no significant statistically difference in the change in the position of the esophagus at the beginning and end of the operation ( $p=0.251$ ,  $p=0.558$ ,  $p=0.824$ , respectively, for the upper, middle and lower measurement levels). The most significant displacement of the esophageal shadow was 5.3 mm. The maximum change in the width of the contrasted lumen of the esophagus was 5.5 mm.

**Conclusions.** According to esophagography with water-soluble contrast, the position of the esophagus during RFA PV does not experience clinically significant changes.

**Key words:** atrial fibrillation; pulmonary veins; radiofrequency ablation; esophagus; esophagography; complications

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 25.01.2024 **Revision received:** 03.06.2024 **Accepted:** 23.07.2024

**Corresponding author:** Kozlov Aleksander. E-mail: kozlov3619@yandex.ru

V.V.Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722, A.V.Kozlov - ORCID ID 0000-0002-0529-0081, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X

**For citation:** Bazylev VV, Kozlov AV, Durmanov SS. The change in the position of the esophagus during radiofrequency ablation of the pulmonary veins is minimal according to esophagography. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 19-24. <https://doi.org/10.35336/VA-1327>.

В настоящее время катетерная абляция является рутинной операцией при лечении фибрилляции предсердий [1]. Хотя процедура носит малоинвазивный характер, она не лишена определенных рисков. Одним из наиболее серьезных потенциальных осложнений является термическое повреждение пищевода с формированием предсердно-пищеводного свища [2]. Использование радиочастотной энергии в зоне нахождения пищевода является независимым предиктором его повреждения [3, 4]. Расположение пищевода относительно левого предсердия (ЛП) у каждого пациента индивидуально [5]. Кроме этого, в ранних исследованиях сообщалось о том, что расположение пищевода относительно ЛП может изменяться в течении короткого промежутка времени на значительные величины, вплоть до нескольких сантиметров [6, 7]. В то же время существуют работы, где не отмечается значительного изменения положения пищевода за время операции [8, 9]. Таким образом, остаётся неясным, может ли пищевод значительно изменить свое местоположение во время радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен (УЛВ). Одним из методов визуализации пищевода является эзофагография с водорастворимым контрастом. Выполнив ее в начале и конце операции, можно сравнить полученные изображения и оценить смещение пищевода за время процедуры РЧА.

Цель исследования - изучить изменение положения пищевода во время РЧА УЛВ, используя эзофагографию.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Период проведения исследования с августа 2022 года по январь 2023 года включительно. Исследование

одноцентровое обсервационное нерандомизированное. Всего за этот период выполнено 243 РЧА УЛВ, в исследование вошел 191 пациент.

Критерии включения:

- показания для выполнения РЧА УЛВ (из соглашения экспертов [10]),
- согласие пациента.

Критерии исключения:

- аллергия на йод,
- необходимость применения общей анестезии,
- изменение положения тела пациента во время операции по данным системы нефлюорооскопического картирования,
- необходимость выполнения электрической кардиоверсии в ходе операции.

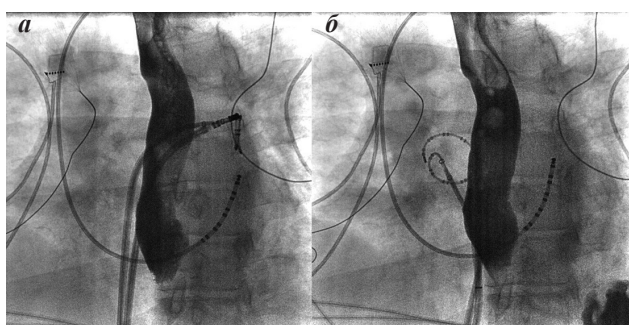
Характеристики пациентов представлены в табл.

1. Операции проводились с использованием внутривенной седации дексметомидином и фентанилом.

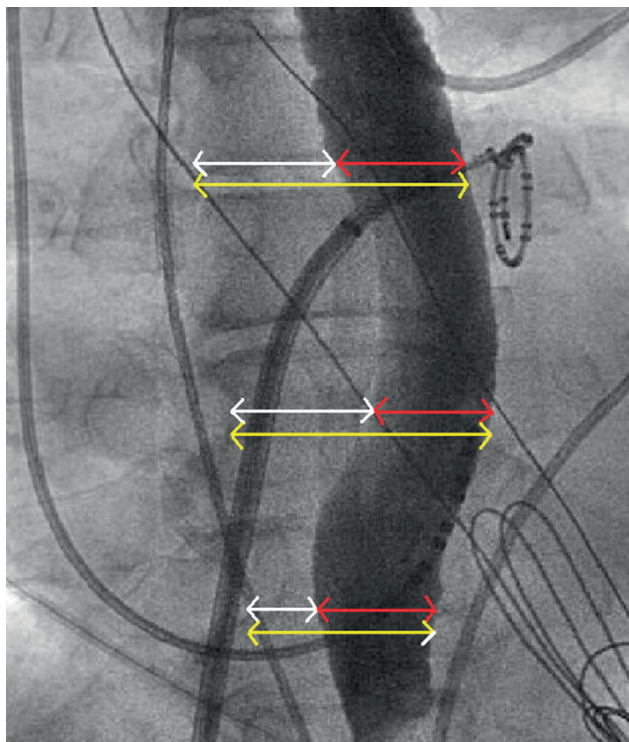
**Таблица 1.**  
**Основные характеристики пациентов (n=191)**

|                                      |                  |
|--------------------------------------|------------------|
| Возраст (лет)                        | 63,9 $\pm$ 7,8   |
| Мужской пол, n (%)                   | 91 (47,6)        |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 31,3 $\pm$ 4,5   |
| Фракция выброса левого желудочка, %  | 64,8 $\pm$ 5,6   |
| Объем левого предсердия, мл          | 98,2 $\pm$ 23,2  |
| Диаметр левого предсердия, мм        | 42,3 $\pm$ 4,6   |
| Аритмический анамнез, мес            | 54,0 (22,0;86,0) |
| Сахарный диабет, n (%)               | 21 (11,0)        |
| Артериальная гипертензия, n (%)      | 171 (89,5)       |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%)    | 19 (9,9)         |

Пациенты были доступны словесному контакту в течение всей операции. Коронарный синус катетеризировался с использованием многополюсных катетеров из подключичного или бедренного доступов, в зависимости от предпочтений оператора. После выполнения одной или двух транссептальных пункций под контролем флюороскопии в полость ЛП вводились соответственно один или два неуправляемых интродьюссера. Антикоагуляция осуществлялась путем болюсного введения нагрузочной дозы гепарина. Пациенты, принимающие прямые оральные антикоагулянты, получали большую дозу по сравнению с больными, принимающими варфарин [11]. Проводилась эзофагография в проекции LAO 30° с использованием 10 мл водорастворимого контрастного вещества Омнипак (GE Healthcare Ireland). Использование данного препарата для перорального применения разрешено производителем [12]. Медсестра-анестезистка с помощью шпри-



**Рис. 1. Положение пищевода до (а) и после (б) радиочастотной абляции легочных вен.**



**Рис. 2. Измерение положения пищевода относительно тени позвоночника, где белыми стрелками обозначена дистанция между тенью позвоночника и медиальным краем пищевода, желтыми - дистанция между тенью позвоночника и латеральным краем пищевода, красными - ширина пищевода.**

ца вводила в ротовую полость пациента контрастное вещество. После этого оператором отдавалась команда на проглатывание контраста и одновременно выполнялась флюорография. Пассаж контрастного вещества по пищеводу занимал приблизительно 5-7 секунд. С помощью системы трехмерного картирования CARTO 3 (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA) выполнялось построение анатомической карты ЛП. На задней стенке ЛП точками отмечалось положение краев тени пищевода, используя сопоставление данных эзофагографии и анатомического картирования.

РЧА УЛВ выполнялась по методике «CLOSE» протокол [13] двунаправленными орошаемыми электродами EZ Steer Nav SmartTouch (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA). Генератор РЧ энергии Stockert (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA) применялся в режиме контроля по мощности. Для подачи физиологического раствора применялся роликовый насос CoolFlow (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA), скорость орошения - 30 мл/мин. При воздействиях на передней стенке ЛП мощность подаваемой энергии составила 40 Вт. При РЧА на задней стенке ЛП в проекции пищевода использовалась мощность 30 Вт, с ограничением длительности воздействия в одной точке не более 10 секунд.

После изоляции правых и левых УЛВ повторно выполнялась эзофагография по тому же протоколу и в той же проекции, что и в начале операции (рис. 1). Время, прошедшее между эзофагографиями, фиксировалось в протоколе операции. Если в ходе вмешательства регистрировалось изменение положения тела пациента по данным системы CARTO 3, повторная эзофагография не проводилась, больной исключался из исследования.

Флюороскопические изображения сохранялись в электронной истории болезни. Для анализа изображений использовалась программа просмотра DICOM файлов Vidar Dicom Viewer 3 (ООО «ПО ВИДАР»). Положение пищевода определялось относительно тени позвоночника во время максимального отклонения. Измерения проводились от латеральной и медиальной границ просвета пищевода до границ тела позвонка перпендикулярно на трех уровнях: верхний на пересечении пищевода и крыши левого предсердия, ориентиром служил катетер Lasso, расположенный в верхней левой легочной вене; нижний, на пересечении с кольцом митрального клапана - ориентиром являлось положение катетера в коронарном синусе; средний уровень на середине расстояния между верхним и нижним измерениями (рис. 2).

На этих же уровнях проводилось измерение ширины контрастируемого просвета пищевода. Точка на границе позвонка, от которой производились измерения, в каждом случае выбиралась индивидуально, исходя из возможности наилучшей визуализации. Повторные измерения выполнялись аналогично, от тех же анатомических структур, что и первичные измерения. Боковое смещение пищевода определялось как разница в значениях измерений положения латеральной и медиальной границ тени пищевода на эзофагограммах, полученных в начале и конце операции, учитывалось и

оценивалось максимальное значение бокового смещения. Все измерения выполнялись после калибровки по катетеру коронарного синуса.

Выделялось три варианта расположения пищевода относительно тени позвоночника - центральное, когда пищевод располагался по ходу позвоночного столба; левостороннее, когда пищевод находился ближе к левой границе позвоночника; правостороннее, когда пищевод был ближе к правой границе позвоночника (рис. 3).

#### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью системного пакета программ IBM® SPSS® Statistics (Version 20, 2011). Если распределение являлось нормальным, результаты выражались как арифметическое среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). В случае несимметричного распределения результаты выражались как медиана и интерквартильный интервал. Для описания качественных данных использовались частоты и доли (в %) с указанием 95% ДИ, рассчитанного по методу Уилсона. При симметричном распределении для сравнения средних величин использовался парный  $t$  критерий Стьюдента. При несимметричном распределении использовался критерий Уилкоксона для связанных выборок. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики проведенных операций приведены в табл. 2. Наиболее часто выявлялось левостороннее расположение пищевода, обнаруженное у 112 пациентов (58,6%), вторым по частоте центральное расположение - 73 пациента (38,2%), и самое редкое расположение - правостороннее, которое было найдено у 6 больных (3,2%).

Среднее боковое смещение пищевода составило  $2,0 \pm 1,9$  мм на верхнем уровне,  $3,4 \pm 1,6$  мм на среднем уровне и  $1,4 \pm 1,2$  мм на нижнем уровне левого предсердия. Достоверной статистически значимой разницы в изменении положения пищевода в начале и конце операции не получено ( $p=0,251$ ,  $p=0,558$ ,  $p=0,824$  соответственно для верхнего, среднего и нижнего уровней измерения). У 79,1% пациентов максимальное боковое смещение пищевода не превышало 3 мм, у 20,9% пациентов максимальное смещение составило более 3 мм. Самое значительное смещение тени пищевода составило 5,3 мм.

В начале операции ширина контрастируемого просвета пищевода на верхнем уровне составила  $18,2 \pm 4,1$  мм, на среднем  $19,3 \pm 4,5$  мм и на нижнем уровне  $16,2 \pm 2,1$  мм. При повторной эзофагографии ширина контрастируемого просвета пищевода на верхнем уровне составила  $18,4 \pm 4,2$  мм, на среднем  $19,5 \pm 4,1$  мм, на нижнем  $16,1 \pm 2,3$  мм и достоверно статистически не различалась от

значений, полученных при первом измерении (табл. 3). Максимальное изменение ширины контрастируемого просвета пищевода составило 5,5 мм. Не отмечено ни одного случая рвоты или аспирации.

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные о расположении пищевода, полученные в ходе исследования, совпадают с данными литературы, где указано, что наиболее частым является центральное и левостороннее расположение [8]. Положение пищевода относительно ЛП может изменяться [14]. Z.Stárek с соавторами в своем исследовании показал, что пищевод может менять свое местоположение в значительных пределах за длительный промежуток времени (20-30 дней) [15]. Таким образом, использовать во время операции данные о положении пищевода, полученные на амбулаторном этапе, не всегда возможно. Как отмечалось выше, в статьях ряда авторов сообщалось, что пищевод так же может испытывать значительное изменение своего расположения в процессе РЧА УЛВ (по результатам эзофагографии с использованием бариевой пасты в качестве контрастного вещества) [6, 7]. Таким образом, авторы делали вывод, что из-за подвижности пищевода эзофагография при РЧА УЛВ не дает достоверной информации о его положении в течении всей процедуры.

Стандартная бариевая взвесь обладает хорошими адгезивными свойствами, ее продвижение по пищеводу обеспечивается перистальтикой. Водорастворимые контрастные препараты при эзофагографии создают менее интенсивную тень, быстрее проходят по пищеводу, обладают меньшими адгезивными свойствами в силу своей текучести. Однако каких-либо отличий в степени заполнения просвета пищевода по сравнению с сульфатом бария не было отмечено, наоборот, применение водорастворимого контрастного вещества позволяло выявить анатомические особенности строения пищевода, не видимые при применении сульфата бария [16]. Результаты нашей работы показали, что положение пищевода относительно стабильно и у пациентов не наблюдается существенного изменения его положения в ходе оперативного вмешательства. Расхождение с выводами предыдущих исследований можно объяснить тем, что авторы применяли в качестве контраста бариевую пасту, имеющую более густую консистенцию, чем водорастворимое контрастное ве-

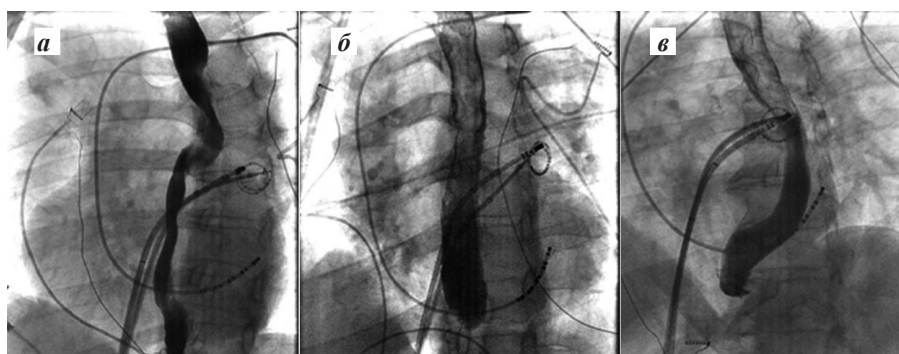


Рис. 3. Варианты расположения пищевода относительно тени позвоночника: а - правостороннее, б - центральное, в - левостороннее.

щество. Как следствие, бариевая паста могла вызвать более активную перистальтику пищевода, что способствовало изменению его местоположения.

Термическая травма пищевода во время РЧА УЛВ по данным исследования OPERA встречается с частотой до 10% [17]. Это осложнение возникает тогда, когда зона нагрева тканей при РЧА на задней стенке ЛП захватывает экстракардиальные структуры, в том числе и пищевод, и является предпосылкой для возникновения предсердно-пищеводного свища [4].

Существует несколько методик, направленных на снижение риска термического повреждения пищевода во время РЧА УЛВ. Измерение температуры просвета пищевода во время РЧА УЛВ - широко используемый способ для минимизации термической травмы [10]. Однако существует ряд работ, в которых подвергается сомнению эффективность данной методики [18], и более того, наличие инородного тела в просвете пищевода само по себе может увеличивать риск развития термической травмы [19]. Кроме того, в большинстве случаев использование пищеводного датчика требует проведения общей анестезии, но возможно и его применение в условиях медикаментозной седации [20]. Изменение положения пищевода во время РЧА УЛВ с использованием специальных устройств [21] или датчика для чреспищеводного ультразвукового исследования [22] позволяет минимизировать риски термического

повреждения. Однако эти методики являются инвазивными и так же требуют проведения общей анестезии. Существуют методики охлаждения пищевода в ходе абляции [23], но они обладают теми же недостатками - инвазивность и необходимость общей анестезии.

Методики визуализации пищевода включают в себя внутрисердечное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию в сочетании с системами нефлюороскопического картирования, эзофагографию. Внутрисердечное ультразвуковое исследование считается одним из полезных инструментов из-за оценки местоположения пищевода в режиме реального времени, но это достаточно дорогостоящий метод, к тому же требующий отдельного сосудистого доступа [24]. Компьютерная томография позволяет точно определить положение пищевода относительно задней стенки ЛП [25]. Современные системы нефлюороскопического картирования имеют возможность интегрировать полученное изображение в карту ЛП, построенную в ходе операции. Однако данный метод требует дополнительных затрат времени и повышает лучевую нагрузку на пациента.

Эзофагография с использованием водорастворимого контрастного вещества - простой способ получить информацию о расположении пищевода, не требующий особых материальных и временных затрат. Как показало наше исследование, пищевод не испытывает смещения более чем в несколько миллиметров в ходе операции. Такое смещение не приводит к изменению варианта расположения пищевода (например, от левостороннего к правостороннему) и, следовательно, клинически не значимо. Таким образом, выполнив эзофагографию в начале операции, мы будем иметь информацию о положении пищевода, и сможем избежать агрессивных воздействий в зоне его нахождения, снижая риск термического повреждения.

#### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования является то, что во время эзофагографии мы видим только просвет пищевода, но не можем оценить толщину его стенки.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным эзофагографии с водорастворимым контрастом пищевод во время РЧА УЛВ не испытывает клинически значимого смещения.

**Таблица 2.**

**Основные характеристики проведенных операций (n=191)**

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| Время операции, мин               | 98,9±26,4  |
| Время между эзофагографиями, мин  | 88,9±20,0  |
| Время флюороскопии, с             | 131,0±90,7 |
| Время радиочастотной абляции, мин | 18,0±7,0   |

**Таблица 3.**

**Ширина контрастируемого просвета пищевода в начале и конце операции**

| Уровень измерения | Начало операции | Конец операции | p     |
|-------------------|-----------------|----------------|-------|
| Верхний (мм)      | 18,2±4,1        | 18,4±4,2       | 0,162 |
| Средний (мм)      | 19,3±4,5        | 19,5±4,1       | 0,435 |
| Нижний (мм)       | 16,2±2,1        | 16,1±2,3       | 0,766 |

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов АВ, Дурманов СС, Базылев ВВ. Задняя стенка левого предсердия как мишень при катетерной абляции фибрилляции предсердий. Креативная кардиология. 2020;14(4): 368-76. [Kozlov AV, Durmanov SS, Bazylev VV. The posterior wall of the left atrium as a target for catheter ablation of atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2020;14(4): 368-76 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-4-368-376>.
2. Han H, Ha F, Sanders P, et al. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(11): e005579. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005579>.
3. Zhang P, Zhang YY, Ye Q, et al. Characteristics of Atrial Fibrillation Patients Suffering Esophageal Injury Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Sci Rep*. 2020;10(1): 2751. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59539-6>.
4. Ye Y, Chen Sq, Lu Yf, et al. PV isolation guided by esophageal visualization with a tailored ablation strategy for the avoidance of esophageal thermal injury: a randomized trial. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;58(2): 219-227. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00572-5>.
5. Bahnson T. Strategies to minimize the risk of esophageal injury during catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(2): 248-60. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02210.x>.

6. Good E, Oral H, Lemola, et al. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:2107-2110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.042>.
7. Daoud E, Hummel J, Houmsse M, et al. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(7): 975-80. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.03.058>.
8. Zdenek S, Frantisek L, Jiri J, et al. Esophageal positions relative to the left atrium; data from 293 patients before catheter ablation of atrial fibrillation. *Indian Heart Journal*. 2018;70(1): 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.06.013>.
9. Sherzer A, Feigenblum D, Kulkarni S, et al. Continuous nonfluoroscopic localization of the esophagus during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(2): 157-60. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00674.x>.
10. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2017;14(10): e445-e494. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.009>.
11. Попылькова ОВ, Дурманов СС, Базылев ВВ, и др. Варфарин против прямых оральных антикоагулянтов: как отличается степень коагуляции во время катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2022;29(3): 13-20. [Popylkova OV, Durmanov SS, Bazylev VV, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants: how the degree of coagulation differs during catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3): 13-20. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-02>.
12. Доступно из: <https://www.rlsnet.ru/drugs/omnipak-2313>. [Available from: <https://www.rlsnet.ru/drugs/omnipak-2313>].
13. Thomas Ph, Milad E, Duytschaever M, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace*. 2018;1;20(FI\_3): f419-f427. <https://doi.org/10.1093/europace/eux376>.
14. Krishnan S, Salazar M, Narula N. Anatomical basis for the mobility of the esophagus: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008;8(1): 66-68.
15. Stárek Z, Lehar F, Jež J, et al. Long-term mobility of the esophagus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: data from computer tomography and 3D rotational angiography of the left atrium. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(2): 81-87. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0121-x>.
16. Harris JA, Bartelt D, Champion M, et al. The use of low-osmolar water-soluble contrast in videofluoroscopic swallowing exams. *Dysphagia*. 2013;28(4): 520-527. <https://doi.org/10.1007/s00455-013-9462-0>.
17. Schoene K., Arya A, Grashoff F, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace*. 2020;22(10):1487-1494. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa209>.
18. Schoene K, Arya A, Grashoff F, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace*. 2020;22(10):1487-1494. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa209>.
19. Müller P, Dietrich J, Halbfass P, et al. Higher incidence of esophageal lesions after ablation of atrial fibrillation related to the use of esophageal temperature probes. *Heart Rhythm*. 2015;12(7): 1464-1469. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.04.005>.
20. Рачкова ЮИ, Сергеева ОА, Рзаев ФГ, и др. Влияние дополнительных воздействий в левом предсердии на эффективность криобаллонной абляции у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2): 27-34. [Rachkova II, Sergeeva OA, Rzaev FG, et al. Additional left atrial lesions improve the effect of cryoballoon pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): 27-34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-04>.
21. Koruth J, Reddy V, Miller M, et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23(2):147-154. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02162.x>.
22. Mateos J, Lobo T, Vargas R, et al. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation-prospective study of 704 cases. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2015;30(2): 139-147. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150009>.
23. John J, Garg L, Orosey M, et al. The effect esophagus cooling on esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;58(1): 43-50. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00566-3>.
24. Calvert P, Lip G, Gupta D. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A review of techniques. *Trends Cardiovasc Med*. 2023;33(7): 405-415. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.04.002>.
25. Kobza R, Schoenenberger A, Erne P. Esophagus imaging for catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of two methods with showing of esophageal movement. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2009;26(3): 159-164. <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9434-3>.
26. Harris JA, Bartelt D, Champion M. The use of low-osmolar water-soluble contrast in videofluoroscopic swallowing exams. *Dysphagia*. 2013;28(4):520-527.
27. Доступно из: <https://doi.org/10.1007/s00455-013-9462-0>. [Available from: <https://doi.org/10.1007/s00455-013-9462-0>]

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ГИСИАЛЬНОЙ КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ  
**О.Ю.Джаффарова, Л.И.Свинцова, С.Н.Криволапов, Ю.Е.Перевозникова, А.В.Сморгон, Е.О.Картофелева**  
*НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,  
Томск, пер. Кооперативный, д. 5.*

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность гисияльной стимуляции у педиатрических пациентов.

**Материал и методы исследования.** Шести пациентам была выполнена эндокардиальная имплантация кардиостимулятора с имплантацией желудочкового электрода в гисияльную позицию. Проводилось стандартное диагностическое обследование, включающее рутинные общеклинические и лабораторные обследования, ЭКГ с оценкой ширины QRS, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоЭКГ) с оценкой размеров, объемов камер сердца и сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) и Speckle-tracking ЭхоЭКГ с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS ЛЖ). В ходе динамического контроля проведены ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоЭКГ и Speckle-tracking ЭхоЭКГ.

**Результаты.** Селективная стимуляция пучка Гиса (изолированный захват системы Гиса-Пуркинье) была достигнута только у одного пациента, у остальных 5 пациентов выполнена неселективная гисияльная стимуляция. На фоне гисияльной селективной и неселективной стимуляции отмечена значимая нормализация показателя электромеханической диссинхронии ЛЖ (GLS) с -17 [-15;-19] до -21,4 [-21;-22] ( $p=0,013$ ). Наиболее значимая нормализация продольной деформации ЛЖ регистрировалась у пациента с предшествующей ранее эпикардиальной стимуляцией правого желудочка.

**Выводы.** Физиологическая гисияльная стимуляция способствует синхронизации желудочков, обеспечивая наиболее физиологическую стимуляцию миокарда, как при первичной имплантации электрокардиостимулятора, так и у пациента с предшествующей длительной стимуляцией правого желудочка, сопровождающиеся желудочковой диссинхронией.

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция; гисияльная стимуляция; желудочковая диссинхрония; полная атриовентрикулярная блокада; дети

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 07.02.2024 **Исправленная версия получена:** 29.04.2024 **Принята к публикации:** 16.05.2024

**Ответственный за переписку:** Свинцова Лилия Ивановна, E-mail: lis@cardio-tomsk.ru

О.Ю.Джаффарова - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, Л.И.Свинцова - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, С.Н.Криволапов - ORCID ID 0000-0001-8121-8287, Ю.Е.Перевозникова - ORCID ID 0000-0002-5352-1323, А.В.Сморгон - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, Е.О.Картофелева - ORCID ID 0000-0003-2469-8098

**Для цитирования:** Джаффарова ОЮ, Свинцова ЛИ, Криволапов СН, Перевозникова ЮЕ, Сморгон АВ, Картофелева ЕО. Первый опыт Гисияльной кардиостимуляции у педиатрических пациентов. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 25-32. <https://doi.org/10.35336/VA-1334>.

FIRST EXPERIENCE OF HIS BUNDLE PACING IN PEDIATRIC PATIENTS  
**O.Yu.Dzhaffarova, L.I.Svintsova, S.N.Krivilapov, Yu.E.Perevoznikova, A.V.Smogon, E.O.Kartofeleva**  
*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
Russia, Tomsk, 5 Kooperativny lane.*

**Aim.** To present our clinic's experience of His bundle pacing in pediatric patients.

**Methods.** Six patients underwent endocardial pacemaker implantation with a ventricular lead in the Hisian position. A standard diagnostic examination was carried out, including routine general clinical and laboratory examinations, an ECG with an assessment of QRS width, Holter monitoring, echocardiography (Echo) with an assessment of the sizes, volumes of the heart chambers, left ventricle (LV) contractile function and Speckle-tracking Echo with an assessment of LV global longitudinal strain (LV GLS). To assess dynamic control ECG, Holter monitoring, Echo and Speckle-tracking Echo were performed.

**Results.** Selective His bundle pacing (isolated capture of the His-Purkinje system) was achieved in only one patient; non-selective His bundle pacing was performed in the remaining 5 patients. With His bundle selective and non-selective pacing, a significant normalization of the LV electromechanical dyssynchrony index (GLS) was noted from -17 [-15; -19] to -21.4 [-21;-22] ( $p = 0.013$ ). The most significant normalization of LV longitudinal strain was recorded in a patient with previous epicardial stimulation of the right ventricle (RV).

**Conclusion.** Physiological His bundle pacing favours ventricular synchronization, providing the most physiological myocardium pacing, both during primary pacemaker implantation and in patients with previous long-term RV pacing, accompanied by ventricular dyssynchrony.

**Key words:** cardiac pacing; His bundle pacing; ventricular dyssynchrony; complete atrioventricular block; children

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 07.02.2024 **Revision received:** 29.04.2024 **Accepted:** 16.05.2024

**Corresponding author:** Svintsova Liliya, E-mail: lis@cardio-tomsk.ru

O.Yu.Dzhaffarova - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, L.I.Svintsova - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, S.N.Krivolapov - ORCID ID 0000-0001-8121-8287, Yu.E.Perevoznikova - ORCID ID 0000-0002-5352-1323, A.V.Smorgon - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, E.O.Kartofeleva - ORCID ID 0000-0003-2469-8098

**For citation:** Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, Krivolapov SN, Perevoznikova YuE, Smorgon AV, Kartofeleva EO. First experience of His bundle pacing in pediatric patients. *Journal of arrhythmology*. 2024;2024;31(3): 25-32. <https://doi.org/10.35336/VA-1334>.

Единственным способом лечения симптомной брадикардии у детей с полной атриовентрикулярной блокадой (АВБ) является имплантация кардиостимулятора [1]. Выбор оптимальной системы электрокардиостимуляции (ЭКС) для ребенка требует четкого понимания основных характеристик современных аппаратов и показаний к постоянной стимуляции, преимуществ и недостатков эпикардиальных и эндокардиальных электродов, интенсивного физического развития ребенка и возможных осложнений [2, 3]. Электроды для стимуляции могут быть размещены трансвеннозно или эпикардиально. Учитывая высокий риск венозной окклюзии, у детей с массой тела менее 25 кг электроды для кардиостимуляции наиболее безопасно располагать эпикардиально на верхушку левого желудочка (ЛЖ) [4, 5]. У детей весом более 25 кг применяется эндокардиальная стимуляция, при которой общепринятым местом локализации электрода является верхушка правого желудочка (ПЖ) [4]. Однако, начало распространения стимулированного электрического импульса из апикальной области способствует парадоксальному движению перегородки, вызывая электрическое и механическое асинхронное сокращение желудочков, приводя к развитию пейсмейкериנדукцированной диссинхронической кардиомиопатии (ПДКМП) [6-8]. Исследования показали, что исключить развитие межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии при эндокардиальном доступе возможно при стимуляции непосредственно системы Гиса-Пуркинье, вызывая физиологическую деполяризацию желудочков и обеспечивая синхронную кинетику [9].

Стимуляция пучка Гиса осуществляется либо путем прямой стимуляции пучка Гиса (селективная или избирательная стимуляция пучка Гиса), либо путем стимуляции пучка Гиса и окружающей желудочковой ткани, что определяется как неселективная стимуляция [10]. Существуют опубликованные критерии для различия двух типов гисальной стимуляции: избирательная (или селективная) стимуляция пучка Гиса приводит к захвату пучка Гиса при низких порогах и не стимулирует миокард желудочков, поскольку пучок Гиса находится в прямом контакте только с мембра-

нозной частью межжелудочковой перегородки (МЖП), но не с миокардом. Между тем, неселективная стимуляция пучка Гиса может потребовать более высокой мощности и, соответственно, более высокого порога стимуляции и включает захват желудочков из-за размещения электрода ближе к миокарду. Оба метода стимуляции пучка Гиса приводят к более узкому комплексу QRS по сравнению с традиционной стимуляцией миокарда желудочков [9, 11-13].

Учитывая, что в педиатрической популяции обычно требуется высокий процент стимуляции желудочков [5], а также известные осложнения хронической ПЖ стимуляции [6, 7], физиологическая гисальная стимуляция стала вызывать интерес в этой возрастной группе. В данной статье мы представляем опыт гисальной стимуляции у детей нашей клиники.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика пациентов

В период с июня 2020 г. по октябрь 2022 г. шести пациентам была выполнена эндокардиальная кардиостимуляция с имплантацией желудочкового электрода в гисальную позицию. Все операции были выполнены одним хирургом, имеющим 20 летний опыт имплантации кардиостимуляторов у взрослых и детей. Клинические данные пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст детей составил 12,5 лет [11,25; 14,5]; средний вес 49 кг [41,8;64,5]; все пациенты были девочки. У двух пациентов была проведена смена эпикардиальной стимуляции на эндокардиальную, в одном случае смена системы была связана с истощением батареи ЭКС, в другом по причине дисфункции эпикардиальных электродов. В остальных четырех случаях была выполнена первичная эндокардиальная стимуляция. У трех пациентов причиной имплантации ЭКС была врожденная полная АВБ, у одного из них в сочетании с врожденным пороком сердца (ВПС) - дефектом межпредсердной перегородки. У двух пациентов полная АВБ явилась осложнением кардиохирургической коррекции ВПС - тетрады Фалло в одном случае и дефекта МЖП в другом. Еще один пациент после пере-

несенной инфекции в анамнезе, страдал частыми предсинкопальными состояниями, сопровождающимися длительными паузами ритма до 6,5 сек. зарегистрированными при проведении суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ), причиной, которых оказалась транзиторная АВБ 2-3 степени, с периодической Венхкебаха 6:1.

Показания к кардиостимуляции определялись исходя из действующих рекомендаций с учетом веса ребенка на момент имплантации или реимплантации ЭКС, прогноза функции и целостности первичных эпикардиальных электродов [1].

При поступлении в стационар всем пациентам проводилось стандартное диагностическое обследование, включающее рутинные общеклинические и лабораторные обследования, ЭКГ с оценкой ширины QRS, СМЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой размеров, объемов камер сердца и сократительной функции ЛЖ и Speckle-tracking ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS ЛЖ). При динамическом контроле проведены ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ и Speckle-tracking ЭхоКГ.

В каждом клиническом случае пациентам проводился детальный анализ электрокардиограммы по записи в 12 отведениях на скорости записи 50 мм/с по общепринятому протоколу. СМЭКГ выполнялось с использованием системы суточного мониторирования ЭКГ Schiller 300 по общепринятой методике. Для оценки внутрисердечной гемодинамики выполнялась ЭхоКГ в М- и В- режимах и доплерография. Использовались ультразвуковые системы Affinity 70 (Philips, США). Для измерения основных размеров и объемов камер сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики использовали стандартные способы и позиции. Показатели определялись автоматически, согласно протоколу исследования. Конечный диастолический диаметр ЛЖ и толщина МЖП измерялись с помощью парастернальной ЭхоКГ по длинной оси в М-режиме. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали с использованием бипланового метода Симпсона. Систолическая функция ЛЖ считалась низкой, если ФВ ЛЖ была ниже 55%. Кроме стандартных измерений объемов камер, оценивали отклонение конечного диастолического объема ЛЖ от индивидуально прогнозируемых антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а также необходим для динамической оценки показателей ЭхоКГ в связи с увеличением размеров сердца при изменении возраста и антропометрических данных. Данные показатели определялись автоматически, в программном приложении «Child Heart» [14].

Всем пациентам для оценки деформации стенок ЛЖ было выполнено ЭхоКГ с использованием технологии «след пятна» (Speckle-tracking ЭхоКГ) и измерением GLS ЛЖ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) и Американского общества эхокардиографии (ASE) [15]. Снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, выявлен-

ное по данным Speckle-tracking ЭхоКГ, обладает более высокой чувствительностью в отношении дисфункции ЛЖ, чем ФВ и позволяет выявить «субклинические» нарушения контрактильности миокарда, которые не могут быть обнаружены по данным стандартного протокола ЭхоКГ [16].

### Процедура имплантации

Вмешательство выполнялось под смешанной анестезией, включавшей в себя местную инфильтративную и внутривенную на спонтанном дыхании (использовалась комбинация пропофола и фентанила). Для успешной имплантации системы важно наличие собственного ритма сердца, что позволяет провести картирование и зарегистрировать сигналы проводящей системы, поскольку на фоне желудочковой стимуляции детектировать сигналы проводящей системы затруднительно. Поэтому у пациентов, находящихся на желудочковой стимуляции ЭКС, переводился в режим VVI с частотой 30 имп/мин до появления замещающего ритма. Первым этапом производилась пункция правой бедренной вены по Сельдингеру с установкой интродьюсера 7 Френч, через который проводился электрофизиологический электрод Mariner (Medtronic plc, Дублин, Ирландия) для регистрации проводящей системы и в качестве рентген-ориентира. Вторым этапом производился разрез в левой подключичной области длиной 3-4 см, внешняя треть разреза должна пересекать дельтовидно-грудную борозду. Далее производилось выделение v.cephalica sinistra, путем венесекции в просвет вены проводился желудочковый электрод, при достаточном просвете вены так же в нее проводился предсердный электрод. Если для предсердного электрода диаметра просвета не хватало производилась пункция по Сельдингеру v.subclavia sinistra и его проведение в правые отделы сердца.

Предсердный электрод позиционировался в верхних отделах правого предсердия при помощи преформированного J-образного стилета и фиксировался. Рентгеноанатомической целью для желудочкового электрода был дистальный кончик электрофизиологического катетера, где регистрировался сигнал Гиса наибольшей амплитуды. В связи с недоступностью на момент имплантации специализированных доставочных систем для позиционирования электрода использовался стилетный подход. Для этого руками формировалась кривизна стилета в направлении ПЖ и дополнительный септальный изгиб для перпендикулярного позиционирования электрода относительно МЖП. В монополярной конфигурации регистрировался сигнал с имплантируемого электрода для детекции пучка Гиса и оценки тока повреждения при вкручивании электрода. Формировалась петля желудочкового электрода в полости правого предсердия для компенсации будущего роста. Электроды фиксировались в ране, соединялись с корпусом ЭКС, который помещался в ложе в подкожной клетчатке. Рана ушивалась рассасывающейся нитью и внутрикожным швом. Удаление ранее имплантированного корпуса стимулятора проводилось непосредственно после имплантации эндокардиальной системы. Критериями успешной селективной гисальной стимуляции на ЭКГ являлось наличие изолинии после

нанесенного стимула и полное соответствие морфологии стимулированного комплекса QRS нативному. Критерием успешной неселективной гиссальной стимуляции являлся узкий комплекс QRS повторяющий все направления векторов нативного, активация началась сразу после электростимула и имитировала преэкситацию как при синдроме Вольф-Паркинсон-Уайта.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы STATISTICA 10. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты представляли в виде среднего и стандартной ошибки среднего ( $M \pm Sd$ ). Не соответствующие нормальному закону распределения количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me [Q25;75]$ ). Для сравнения количественных данных в двух зависимых

выборках в случае распределения, отличного от нормального, применялся критерий Вилкоксона. При нормальном распределении - парный Т-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05 ( $p$  - достигнутый уровень значимости).

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследованных детей. Всем пациентам успешно выполнена процедура гиссальной стимуляции. Среднее время операции составило 94 мин (от 60 до 135 мин). Среднее время рентгеноскопии составило 9 мин 43 сек (от 5 мин до 18 мин 27 сек). Пяти пациентам была установлена система постоянной кардиостимуляции в режиме DDDR. Одному пациенту с транзиторной АВБ 3 ст, которому не требовалась постоянная желудочковая стимуляция, установлена однокамерная система VVI с базовой ЧСС 50 мин в качестве подстраховки при значимых паузах ритма, с низким процентом желудочковой стимуляции в течение суток. Селек-

Таблица 1.

#### Клинико-инструментальная характеристика пациентов

|                             | № пациента          |                    |             |                    |                      |                  |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|-------------|--------------------|----------------------|------------------|
|                             | 1                   | 2                  | 3           | 4                  | 5                    | 6                |
| Возраст*, лет               | 11                  | 12                 | 13          | 17                 | 15                   | 8                |
| Вес*, кг                    | 71                  | 47                 | 40          | 69                 | 51                   | 27               |
| Основной диагноз            | ВрАВБ 3, корр. ВПС  | ВтАВБ 3, корр. ВПС | ВрАВБ 3     | ВрАВБ 3            | ВтАВБ 1-3, корр. ВПС | ПрАВБ 1-3        |
| Первичная стимуляция        | ЭПЖ DDD, 10 лет     | -                  | -           | ЭПЖ DDD, 7 лет     | -                    | -                |
| Причина смены ЭКС           | Переломы электродов | -                  | -           | Разрывы электродов | -                    | -                |
| Устройство для ЭКС          | Adapta ADDR01       | Enitra 6 DR        | Enitra 6 DR | Estella DR-T PID50 | Adapta ADDR01        | Sorin SR 1CV1125 |
| Режим работы                | DDD                 | DDD                | DDD         | DDD                | AAI-DDD              | VVI              |
| ПСПЭ, В                     | 0,25                | 0,5                | 0,6         | 0,6                | 0,375                | -                |
| ПСЖЭ, В                     | 0,5                 | 0,7                | 1,1         | 0,5                | 0,375                | 1,25             |
| Ширина комплекса QRS**, мс  | 100/100             | 100/80             | 80/100      | 100/90             | 140/140              | 80/100           |
| КДО ЛЖ**, %                 | 111/114             | 127/97,6           | 125/90,1    | 131/125            | 145/122              | 81,3/102         |
| ФВ ЛЖ в В-режиме**, %       | 65/62               | 65/66              | 71/66       | 63/70              | 71/61                | 63/63            |
| GLS ЛЖ**, %                 | -18/-21             | -15/-23            | -19/-22     | -15/-21,2          | -16/-17              | -19/-21,6        |
| Толщина МЖП, мм             | 9                   | 8                  | 7           | 9,2                | 7,9                  | 6                |
| ППН, месяцы                 | 6                   | 12                 | 3           | н/д                | 24                   | 3                |
| ФВ ЛЖ***, %                 | 63                  | 67                 | 67          | н/д                | 61                   | 66               |
| Ширина комплекса QRS***, мс | 100                 | 80                 | 100         | н/д                | 100                  | 80               |
| GLS ЛЖ***, %                | -21                 | -23                | -22         | н/д                | -17                  | -22              |
| ПСЖЭ***, В                  | 1,0                 | 1,9                | 1,0         | н/д                | 0,625                | 2,5              |

Примечание: \* - на момент имплантации; ВрАВБ, ВтАВБ и ПрАВБ - врожденная, вторичная и приобретенная атриовентрикулярная блокада, соответственно; корр. ВПС - скорректированный врожденный порок сердца; ЭПЖ - эпикардиальная электрокардиостимуляция правого желудочка; ЭКС - электрокардиостимулятор; ПСПЭ и ПСПЖ - порог стимуляции для предсердного и желудочкового электрода, соответственно; \*\* - до/после; КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ - фракция выброса ЛЖ; GLS ЛЖ - глобальная продольная деформация левого желудочка; ППН - период проспективного наблюдения; \*\*\* - во время ППН; н/д - нет данных.

тивная стимуляция пучка Гиса (изолированный захват системы Гиса-Пуркинье) была достигнута только у одного пациента, у остальных 5 пациентов неселективная гисальная стимуляция. Интраоперационных осложнений не было за исключением шестого клинического случая: у девочки 8 летнего возраста в момент имплантации электрода произошла неполная блокада правой ножки пучка Гиса, которая имела транзиторный характер. В третьем клиническом случае у ребенка 13 лет в раннем послеоперационном периоде наблюдалась дислокация предсердного электрода. Пациент был повторно взят в операционную с целью коррекции локализации электрода.

Исходно у двух пациентов (3 и 6 клинический случай) со структурно нормальным сердцем, которым выполнялась первичная имплантация ЭКС, продолжительность комплекса QRS была в пределах нормы и составляла 80 мс. У трех пациентов регистрировалось незначительное расширение QRS комплекса до 100 мс, связанное с нарушением внутрижелудочкового проведения, в виде блокады правой ножки пучка Гиса, после кардиохирургической коррекции ВПС и у одного пациента с врожденной АВБ на фоне первичной эпикардиальной ПЖ стимуляции. После имплантации ЭКС в гисальную позицию, у одного пациента (с хирургической коррекцией дефекта МЖП, осложнившееся прогрессирующей АВБ), отмечено сужение продолжительности QRS со 100 мс до 80 мс (2 клинический случай). В шестом случае у пациента в раннем послеоперационном периоде регистрировалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса с расширением QRS комплекса до 100 мс, к моменту выписки через 7 дней зафиксирована нормализация желудочкового проведения с восстановлением исходной длительности QRS комплекса. У остальных пациентов продолжительность QRS на фоне стимуляции не изменилась.

У всех пациентов до имплантации или смены системы ЭКС ФВ ЛЖ (В-режим) находилась в пределах нормы и составляла от 63% до 71%. После гисальной стимуляции ФВ ЛЖ оставалась в прежних нормальных значениях. Исходно конечно-диастолический объем

ЛЖ у трех пациентов был выше нормальных значений - у одного пациента на фоне длительной стимуляции ПЖ, и двух пациентов после хирургической коррекции ВПС. У всех троих пациентов на фоне гисальной стимуляции отмечалась нормализация объема ЛЖ. Кроме того, всем пациентам до и после выполнения гисальной стимуляции проводилось расширенное ЭхоКГ исследование, включающее Speckle Tracking ЭхоКГ в режиме 2-D Strain с измерением продольной деформации ЛЖ для оценки диссинхронии ЛЖ. До проведения гисальной стимуляции, у всех пациентов регистрировалось снижение показателей продольной деформации ЛЖ  $Me - 17\% [-15; -19]$ . Низкие показатели продольной деформации ЛЖ были отмечены в первом, во втором, четвертом и пятом клинических случаях, два пациента с имплантированной ранее системой эпикардиальной стимуляции, и пациенты после хирургической коррекции ДМЖП и тетрады Фалло со вторичной полной АВБ. На фоне гисальной стимуляции у всех пациентов зарегистрирована статистически значимая нормализация продольной деформации ЛЖ с  $-17 [-15; -19]$  до  $-21,4 [-21; -22]$  ( $p=0,013$ ) (рис. 1).

Измерения параметров стимуляции проводились интраоперационно и через 1-2 дня после операции. Порог стимуляции для предсердного электрода составил от 0,5 до 0,7 В. Для желудочкового электрода 0,6-1,4 В. Период наблюдения составил 6 месяцев [3; 12] (диапазон от 3 до 24 месяца). В послеоперационном периоде проводились СМ ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенограмма органов грудной клетки, контроль функции кардиостимулятора. В ходе проспективного наблюдения у трех пациентов зарегистрировано повышение порога стимуляции на желудочковом электроде - два пациента с вторичной послеоперационной АВБ и один пациент с АВБ, диагностированной после перенесенной инфекции, при этом значения порога стимуляции оставались в пределах нормальных значений. Продолжительность комплекса QRS, и показателей гемодинамики в процессе наблюдения не изменились.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ряд клинических исследований продемонстрировали отрицательные эффекты длительной ПЖ стимуляции, которая может вызывать электрическую и механическую межжелудочковую и внутрижелудочковую диссинхронию, что приводит к ремоделированию ЛЖ и развитию ПДКМП. Известно, что септальная стимуляция обеспечивает более синхронное сокращение и узкий комплекс QRS при сохраненной функции ЛЖ, поэтому выбор места электростимуляции должен быть ориентирован на сужение стимулированного комплекса QRS, улучшение синхронности ЛЖ и сохранение систолической функции ЛЖ. Стимуляция непосредственно проводящей системы Гиса-Пуркинье вызывает физиологическую деполяризацию желудочков, исключая развитие межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии, обеспечивая синхронную кинетику [17]. Следовательно, пациенты, которым показана эндокардиальная стимуляция, а также с длительной эпикардиальной стимуляцией ПЖ, которые подвержены

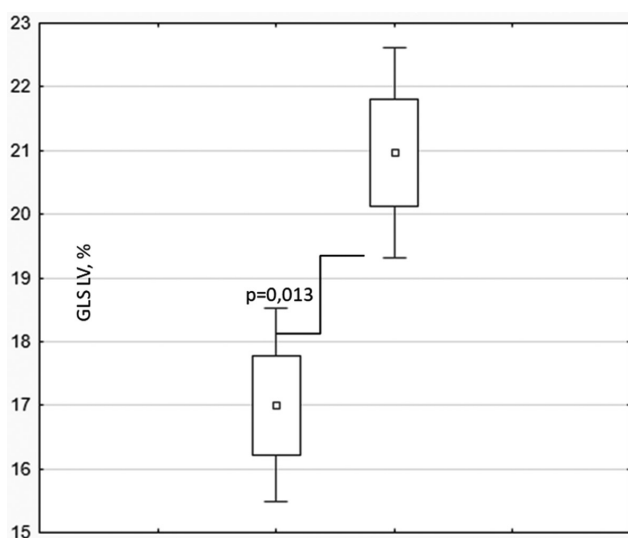


Рис. 1. Продольная деформация ЛЖ (GLS) до и после гисальной стимуляции.

рisku развития ПДКМП, могут рассматриваться в качестве претендентов для гисальной стимуляции.

Постоянная стимуляция пучка Гиса была впервые описана в 2000 г. P.Deshmukh et al. [18]. Авторы описали стимуляцию пучка Гиса у 18 взрослых пациентов с хронической фибрилляцией предсердий и дилатационной кардиомиопатией. Успешная стимуляция пучка Гиса была достигнута у большинства пациентов, а улучшение функции ЛЖ было замечено у девяти из тех, кто сохранил адекватную стимуляцию пучка Гиса [10]. Результаты других исследований взрослых пациентов также продемонстрировали улучшение желудочковой функции, и более высокое качество жизни по сравнению со стимуляцией ПЖ [11]. У педиатрических пациентов физиологическая гисальная стимуляция может представлять техническую проблему, из-за малых размеров сердца и особенностей проводящей системы, особенно у детей с ВПС.

В доступной литературе опыт педиатрической гисальной стимуляции ограничен единичными наблюдениями или сериями клинических случаев [19]. Так E.Jimenez и соавт. представили успешный опыт гисальной стимуляции восьми пациентов в возрасте от 8 до 18 лет (средний возраст составил 11,5 лет) и весом от 21,5 до 81,6 кг (средний вес 40 кг) со структурными заболеваниями сердца и без, которым была выполнена селективная и неселективная стимуляция Гиса без периоперационных осложнений. Было продемонстрировано улучшение сократительной функции ЛЖ у пациента с исходной ПДКМП. Селективная стимуляция пучка Гиса была достигнута у всех пациентов без пороков сердца и у одного пациента с небольшим мышечным дефектом МЖП. Также авторы указали на отсутствие осложнений, связанных с дислокацией электрода или повышением порога стимуляции в течение 5 месяцев наблюдения (диапазон 2-6 месяцев) [20]. Всем нашим пациентам выполнена успешная имплантация эндокардиальной системы ЭКС в гисальную позицию, однако добиться селективной стимуляции удалось только у одной пациентки с врожденной АВБ 3 степени с предшествующей первичной эпикардиальной стимуляцией. У остальных пациентов установить электрод в позицию для избирательной стимуляции пучка Гиса не удалось. В трех случаях это, вероятно, связано с наличием заплаты в области МЖП у пациентов с корригированным ВПС. В остальных двух случаях это были пациенты с небольшим весом, достаточно тонкая часть МЖП у которых не позволила установить электрод без мышечного захвата.

Проблемы гисальной стимуляции, которые беспокоят большинство аритмологов - это интраоперационные сложности позиционирования электрода, долгосрочная стабильность электрода, высокий порог стимуляции и, как следствие, снижение сроков работы батареи [21-25]. В нашей педиатрической когорте в раннем послеоперационном периоде гисальная стимуляция показала низкий порог, однако в ходе проспективного наблюдения у трех пациентов регистрировалось нарастание порога стимуляции на желудочковом электроде, что согласуется с упомянутыми публикациями.

G.Dandamudi и соавт. [12] представили многоцентровую (в 6 центрах) ретроспективную серию 17 молодых взрослых с врожденной АВБ (средний возраст  $27,4 \pm 11,3$  года), которым была выполнена стимуляция пучка Гиса. Пациенты наблюдались в течение  $385 \pm 279$  дней. Из 8 пациентов с имплантированными ранее системами кардиостимуляторов у троих была дисфункция ЛЖ, предположительно связанная с ПЖ стимуляцией, и у 5 были проблемы с электродами ПЖ. Авторы отмечают, что ни у одного из пациентов с имплантацией *de novo* не было дисфункции ЛЖ. У пациентов, которым ранее проводилась стимуляция ПЖ, наблюдалось значительное уменьшение продолжительности комплекса QRS при гисальной стимуляции по сравнению с относительно широкими комплексами QRS, связанными со стимуляцией ПЖ. Три пациента с дисфункцией ЛЖ на фоне хронической кардиостимуляции ПЖ продемонстрировали значительное улучшение ФВ ЛЖ и функционального статуса. Важно отметить, что в когорте данного наблюдения было 2 ревизии электродов, связанные с повышением порога стимуляции. Один случай произошел на 14-й день, второй развился через 722 дня после операции [26].

Другая группа авторов предоставила дополнительные доказательства того, что гисальная стимуляция ассоциирована с более низкой электромеханической диссинхронией ЛЖ и с меньшей продолжительностью комплекса QRS по сравнению с традиционной стимуляцией ПЖ [13]. У наших пациентов до и после гисальной стимуляции продолжительность комплексов QRS статистически значимо не изменилась, что связано с исходным нормальным значением этого показателя у большинства пациентов, в том числе и у пациента с исходной ПЖ стимуляцией. Лишь у одного пациента с тетрадой Фалло (5 клинический случай) расширение QRS до 140 мс было связано с блокадой правой ножки пучка Гиса. В связи с тем, что в нашей группе наблюдения не было пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, мы не наблюдали динамику данного показателя. Однако необходимо отметить, что у всех наших пациентов на фоне гисальной селективной и неселективной стимуляции отмечено достоверное улучшение показателей электромеханической диссинхронии ЛЖ (рис. 1). Наиболее значимая нормализация продольной деформации ЛЖ регистрировалась у пациента с предшествующей ранее ПЖ эпикардиальной стимуляцией. Результаты нашего исследования согласуются с данными группы авторов, которые также продемонстрировали преимущества методики *Speckle-tracking ЭхоКГ* с определением GLS ЛЖ, как наиболее чувствительного маркера нарушения контрактильности ЛЖ по сравнению со стандартной *ЭхоКГ* [27].

Пациенты детского возраста и пациенты с ВПС особенно уязвимы к дисфункции ЛЖ при хронической кардиостимуляции ПЖ, поэтому для детей потенциальные преимущества стимуляции проводящей системы не менее значимы, чем для взрослых. Достижение синхронного сокращения желудочков при стимуляции проводящей системы обеспечивает наиболее физиологическую активацию миокарда. Однако необходимо отметить сложности выполнения процедуры изоли-

рованной гиссальной стимуляции. Тем не менее опыт применения гиссальной кардиостимуляции у взрослых увеличивается и демонстрирует высокую эффективность и безопасность. Следует отметить, что достаточно ограниченное число клиник в мире имеет опыт гиссальной кардиостимуляции в педиатрической популяции. Учитывая, что наша клиника является одной из немногих, где имеется задел использования этой методики, считаем целесообразным дальнейшее накопление опыта и совершенствование технологии для обеспечения широкого применения физиологической кардиостимуляции в детской популяции. Несомненно, крайне важно наличие специализированных доставочных систем, для стандартизации методики имплантации и получения стабильных результатов по успешности имплантации и сохранение электрических параметров.

#### Ограничения исследования

Наше исследование имеет ограничение, связанное с отсутствием результатов длительного проспек-

тивного наблюдения, которое будет выполнено в дальнейшем. Относительно небольшое число пациентов (характерно для большинства педиатрических исследований) не позволило разделить пациентов на группы и провести отдельный статистический анализ показателей гемодинамики.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам, которые подвержены риску развития желудочковой диссинхронии в результате традиционной ПЖ стимуляции, а также пациентам, которым показана первичная эндокардиальная имплантация ЭКС, может быть рекомендована стимуляция пучка Гиса, которая обеспечивает физиологическую активацию желудочков и предотвращает развитие пейсмекериндуцированной кардиомиопатии. Приведенный клинический опыт, как и данные литературы, позволяют надеяться на широкое практическое внедрение электрокардиостимуляции пучка Гиса в детской практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Silka MJ, Shah MJ, Avari Silva JN, et al. Document Reviewers. 2021 PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients: Executive summary. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2021;21(6): 349-366. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2021.07.006>.
2. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr.* 2016;175: 1235-1248. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2748-0>.
3. Yasuda K, Hayashi G, Ohuchi H, et al. Dilated cardiomyopathy after pacemaker implantation in complete heart block. *Pediatr Int.* 2005;47: 121-125. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2005.02034.x>.
4. Silvetti MS, Muzi G, Unolt M, et al. Left ventricular (LV) pacing in newborns and infants: Echo assessment of LV systolic function and synchrony at 5-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(6): 535-541. <https://doi.org/10.1111/pace.13908>.
5. Ng AC, Allman C, Vidaic J, et al. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third-degree heart block. *Am J Cardiol.* 2009;103: 1096-101. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.02>.
6. Peschar M, De Swart H, Michels KJ, et al. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1218-1226. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00091-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00091-3).
7. Tantengco MVT, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37: 2093-2100. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01302-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01302-x).
8. Marrus S, Andrews C, Cooper D, et al. Repolarization changes underlying long-term cardiac memory due to right ventricular pacing: Noninvasive mapping with electropcardiographic imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5: 773-781. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.970491>.
9. Arnold AD, Whinnett ZI, Vijayaraman P. His-Purkinje Conduction System Pacing: State of the Art in 2020. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(3): 136-145. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.14>.
10. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1): 22-36. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0224-z>.
11. Lyon S, Dandamudi G, Kean AC. Permanent His-bundle Pacing in Pediatrics and Congenital Heart Disease. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(2): 4005-4012. <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.110205>.
12. Dandamudi G, Simon J, Cano O, et al. Permanent His Bundle Pacing in Patients With Congenital Complete Heart Block: A Multicenter Experience. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(4): 522-529. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.09.015>.
13. Tokavanich N, Prasitlumkum N, Mongkonsritragoon W, et al. A network meta-analysis and systematic review of change in QRS duration after left bundle branch pacing, His bundle pacing, biventricular pacing, or right ventricular pacing in patients requiring permanent pacemaker. *Sci Rep.* 2021;11(1): 12200. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91610-8>.
14. 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 с; [Martsinkevich GI, Sokolov AA "Child Heart" software application for automating the echocardiography doctor's workplace: certificate of state registration of the computer program № 20096105560, registered in the Computer program registry 23 of January 2009. M., 2009;14 (In Russ.)].
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(4): 412. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
16. Trivedi SJ, Altman M, Stanton T, et al. Echocar-

- diographic Strain in Clinical Practice. *Heart Lung Circ.* 2019;28(9): 1320-1330. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.03.012>.
17. Yee R, Klein GJ, Krahn AC, et al. Selective site pacing: tools and training. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27: 894-6. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2004.00553.x>.
  18. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing. A novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation.* 2000;101: 869-77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.8.869>.
  19. Ploneda Valencia RG, Levinstein Jacinto M, Sánchez Contreras CA, et al. Case report: Challenges and implications of conduction system pacing in pediatrics: Case series. *Front Pediatr.* 2023;11: 1160335. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1160335>.
  20. Jimenez E, Zaban N, Sharma N, et al. His Bundle and Left Bundle Pacing in Pediatrics and Congenital Heart Disease: A Single Center Experience. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(7): 1425-1431. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02398-9>.
  21. Lewis Andrew JM, Foley P, Whinnett, Z, et al. His bundle pacing: A new strategy for physiological ventricular activation. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(6): e010972. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010972>.
  22. Huang, W, Chen X, Su I, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm.* 2019;16(12): 1791-1796. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.016>.
  23. Vijayaraman, P, Dandamudi G. How to perform permanent His bundle pacing: Tips and tricks. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016;39(12): 1298-1304. <https://doi.org/10.1111/pace.12904>.
  24. Медведь МС. Имплантация электрода для постоянной электрокардиостимуляции в проводящую систему сердца: методики интраоперационной визуализации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(4): 14-19. [Medved MS. The lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: intraoperative visualization techniques. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(4): 14-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-14-19>.
  25. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm.* 2018;15(5):696-702. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.022>.
  26. Vijayaraman MK, Chung G, Dandamudi, et al. His bundle pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72: 927-947. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.017>.
  27. Torpoco Rivera DM, Sriram C, Karpawich PP, et al. Ventricular Functional Analysis in Congenital Complete Heart Block Using Speckle Tracking: Left Ventricular Epicardial Compared to Right Ventricular Septal Pacing. *Pediatr Cardiol.* 2023;44(5): 1160-1167. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-03093-7>.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПОДКОЖНЫХ СИСТЕМ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА:  
ВСЕ ЛИ ТАК ПРОСТО И ОДНОЗНАЧНО?

В.А.Аманатова<sup>1</sup>, Т.М.Ускач<sup>1</sup>, И.Р.Гришин<sup>1</sup>, О.В.Сапельников<sup>1</sup>, О.В.Костылева<sup>2</sup>

ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А; <sup>2</sup>ООО «Кардиомедикс», Россия, Москва, Покровский б-р, 4/17, стр. 1.

**Цель.** Оценить безопасность подкожных систем кардиовертера-дефибриллятора (КВД).

**Материал и методы исследования.** Пятьдесят шесть пациентам была выполнена имплантация подкожной системы КВД. Срок наблюдения пациентов составил 18 месяцев. Оценивалось количество ранних и поздних осложнений, а также количество эпизодов нанесенной шоковой терапии.

**Результаты.** За время наблюдения осложнения были зарегистрированы у 5 пациентов, что составило 0,9% от общего количества проведенных оперативных вмешательств. Три осложнения возникли в раннем послеоперационном периоде. В позднем послеоперационном периоде осложнения возникли у 2 (3,5%) пациентов. Количество неадекватных разрядов в общей выборке пациентов составило 6 эпизодов (10,7%).

**Заключение.** Подкожные системы КВД являются эффективными для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Имплантация данных систем связана с низким количеством периоперационных осложнений, а также с низким процентом неадекватной шоковой терапии.

**Ключевые слова:** подкожная система кардиовертера-дефибриллятора; первичная профилактика внезапной сердечной смерти; вторичная профилактика внезапной сердечной смерти; хроническая сердечная недостаточность; неадекватные срабатывания

**Конфликт интересов:** О.В.Костылева является сотрудником компании «Кардиомедикс», дистрибьютера продукции компании производителя подкожных дефибрилляторов Boston Scientific; конфликт интересов в остальных случаях не заявлен.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 28.03.2024 **Исправленная версия получена:** 27.07.2024 **Принята к публикации:** 08.08.2024

**Ответственный за переписку:** Аманатова Валерия Александровна, E-mail: amanatova.v@yandex.ru

В.А.Аманатова - ORCID ID 0000-0002-0678-9538, Т.М.Ускач - ORCID ID 0000-0003-4318-0315, И.Р.Гришин - ORCID ID 0000-0002-2689-2751, О.В.Сапельников - ORCID ID 0000-0002-5186-2474

**Для цитирования:** Аманатова ВА, Ускач ТМ, Гришин ИР, Сапельников ОВ, Костылева ОВ. Вопросы безопасности подкожных систем кардиовертера-дефибриллятора: все ли так просто и однозначно? *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 33-40. <https://doi.org/10.35336/VA-1357>.

SAFETY ISSUES OF SUBCUTANEOUS CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR SYSTEMS:  
IS EVERYTHING SO SIMPLE AND DEFINITELY?

V.A.Amanatova<sup>1</sup>, T.M.Uskach<sup>1</sup>, I.R.Grishin<sup>1</sup>, O.V.Sapelnikov<sup>1</sup>, O.V.Kostyleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSBI «NMRC of Cardiology named after Academician E.I. Chazov» of the MH RF, Russia, Moscow, 15A Acad. Chazov str; <sup>2</sup>LLC «Cardiomedics», Russia, Moscow, 4/17 Pokrovsky blvr, build. 1.

**Aim.** To evaluate the safety of subcutaneous cardioverter-defibrillator (SCD) systems.

**Methods.** Fifty-six patients underwent implantation of a SCD. The follow-up period for patients was 18 months. The number of early and late complications, as well as the number of episodes of shock therapy, were assessed.

**Results.** During observation, complications were recorded in 5 patients, which amounted to 0.9% of the total number of surgical interventions performed. Three complications occurred in the early postoperative period. In the late postoperative period, complications occurred in 2 (3.5%) patients. The number of inappropriate shocks in the total sample of patients was 6 episodes (10.7%).

**Conclusion.** SCD systems are effective for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. Implantation of these systems is associated with a low number of perioperative complications, as well as a low percentage of inappropriate shock therapy.

**Key words:** subcutaneous cardioverter-defibrillator system; primary prevention of sudden cardiac death; secondary prevention of sudden cardiac death; chronic heart failure; inappropriate shocks

**Conflict of Interest:** O.V.Kostyleva is an employee of Cardiomedics, a distributor of products of the company manufacturer of subcutaneous defibrillators Boston Scientific; in other cases nothing to declare.

**Funding:** none.

**Received:** 28.03.2024 **Revision received:** 27.07.2024 **Accepted:** 08.08.2024

**Corresponding author:** Amanatova Valeriya, E-mail: amanatova.v@yandex.ru

V.A.Amanatova - ORCID ID 0000-0002-0678-9538, T.M.Uskach - ORCID ID 0000-0003-4318-0315, I.R.Grishin - ORCID ID 0000-0002-2689-2751, O.V.Sapelnikov - ORCID ID 0000-0002-5186-2474

**For citation:** Amanatova VA, Uskach TM, Grishin IR, Sapelnikov OV, Kostyleva OV. Safety issues of subcutaneous cardioverter-defibrillator systems. Is everything so simple and definitely? *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 33-40. <https://doi.org/10.35336/VA-1357>.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является исходом внезапной остановки сердца в 50% у лиц 35-50 лет. В абсолютном большинстве случаев (80%) механизмом ВСС является развитие фибрилляции желудочков (ФЖ) или желудочковой тахикардии [1]. Также риск ВСС тесно сопряжен с наличием у пациента хронической сердечной недостаточности (ХСН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 35% [2, 3]. Возможности медикаментозной профилактики у пациентов с ХСН и риском развития жизнеугрожающих аритмий крайне ограничены. Так, согласно клиническим рекомендациям по лечению ХСН, пациентам с ФВЛЖ ниже 35% возможно назначение амиодарона в качестве антиаритмического препарата. Прием данного препарата сопряжен с развитием различного рода побочных эффектов, которые часто требуют его полной отмены. В качестве профилактики ВСС пациентам рекомендуется имплантация кардиовертера-дефибрилятора (КВД) [1, 4]. Имплантация КВД в качестве первичной профилактики ВСС имеет разные уровни доказательности у пациентов с различной этиологией ХСН. Ишемическая этиология ХСН имеет высокий уровень рекомендаций по имплантации КВД, для пациентов с неишемическим генезом уровень несколько ниже, тем не менее большинству таких пациентов также показана имплантация устройства [1, 4].

Традиционно пациентам предлагается имплантация трансвенозных систем КВД. Однако, такие системы не лишены недостатков и могут приводить к различного рода осложнениям. В частности, велика доля инфекционных осложнений, связанных с имплантацией внутрисердечных электродов, что, нередко, требует полной экстракции системы. На данный момент существует генерация КВД, которые имплантируются подкожно. Такие системы позволяют избежать ряда осложнений, присущих трансвенозным системам [4, 5]. Проведено значительное количество исследований применения подкожных систем КВД, доказавших их эффективность [5-8]. Одно из наиболее значимых исследований - PRAETORIAN - ставило для себя целью сравнение эффективности и безопасности двух видов систем. Всего было включено 849 пациентов. Наблюдение длилось с 2011 по

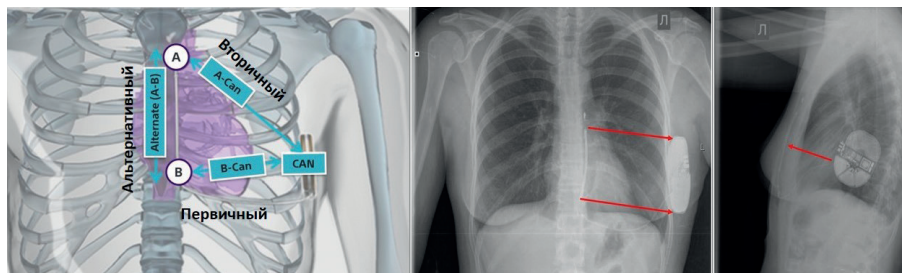
2015 годы. По результатам исследования частота наступления комбинированной конечной точки (осложнения имплантации + количество неадекватных шоков), статистически значимо не различалась в обеих группах.

**Таблица 1.**

**Клинико-демографическая характеристика пациентов**

| Показатель                           | Значение        |
|--------------------------------------|-----------------|
| Возраст, лет                         | 56 [47;62]      |
| Мужской пол, n (%)                   | 50 (89,3)       |
| I ФК ХСН по NYHA, n (%)              | 2 (3,5)         |
| II ФК ХСН по NYHA, n (%)             | 26 (46,5)       |
| III ФК ХСН по NYHA, n (%)            | 25 (44,6)       |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)  | 28 (50,2)       |
| Дилатационная кардиомиопатия, n (%)  | 18 (32,1)       |
| Гипертоническая болезнь, n (%)       | 6 (10,7)        |
| LQTS, n (%)                          | 3 (5,3)         |
| Идиопатическая ФЖ, n (%)             | 1 (1,7)         |
| Сахарный диабет, n (%)               | 12 (21,4)       |
| Пароксизмальная ФП, n (%)            | 6 (10,7)        |
| Постоянная ФП, n (%)                 | 19 (39,3)       |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 28 [25,8; 31,3] |
| Рост, см                             | 175,6±8,01      |
| QRS, мс                              | 102 [96; 112]   |
| Фракция выброса ЛЖ, %                | 30 [26; 33,5]   |

Примечания: здесь и далее ФК - функциональный класс; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; LQTS - синдром удлиненного интервала QT; ФЖ - фибрилляция желудочков; ФП - фибрилляция предсердий; ЛЖ - левый желудочек.



**Рис. 1. Схематичное расположение элементов системы (слева) и рентгенограммы при оптимальном положении системы подкожного кардиовертера-дефибриллятора (справа).**

При рассмотрении отдельно количества осложнений трансвензные системы значительно уступали подкожным системам, однако, количество неадекватных шоков, было значимо больше в группе подкожных систем [5, 8, 9].

Другое исследование - UNTOUCHED - включало в себя большее количество пациентов (1116), это были пациенты с ХСН с ФВЛЖ менее 35%. В этом исследовании подкожные системы были более совершенными с точными алгоритмами дискриминации аритмий. Через 30 дней после оперативного

вмешательства была получена свобода от неадекватного шока в 95,9% случаев, а процент свободы от осложнений составил 93,5%. [5, 10]. При более долгосрочном наблюдении в течение 18 месяцев свобода от шока составила 95,9%, общая выживаемость достигла 94,9% [5, 11]. До 2016 года в России не выполнялись имплантации данных устройств, на данный момент в нашей стране имплантировано уже около 200 приборов, в то время как по всему миру эта цифра превышает 100 000 устройств [12]. В Российских рекомендациях опция имплантации подкожной системы КВД указана уже в 2017 году, а с 2020 года - фигурирует в клинических рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности, как альтернатива трансвенным системам [4].

Цель настоящего исследования - представить результаты исследования безопасности применения системы подкожных КВД для профилактики внезапной сердечной смерти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 56 пациентов, которым была имплантирована подкожная система КВД. Скрининг на участие в исследовании проходили пациенты с показаниями I и IIa класса для имплантации КВД с целью профилактики ВСС, которые не нуждались в постоянной электрокардиостимуляции,

проведении антитахикардической терапии, а также ресинхронизирующей терапии. Критериями включения были: возраст старше 18 лет, оптимальная медикаментозная терапия (в течение не менее 3 месяцев), в соответствии с текущими рекомендациями по основному заболеванию, положительный предоперационный скрининг, выполненный с помощью специального программного обеспечения, подписанное информированное согласие. Критерии не включения: отказ пациента, острые заболевания, которые по мнению врача могут отрицательно сказаться на безопасности и эффективности лечения участника исследования, медицинские состояния, ограничивающие ожидаемое выживание до 1 года. Срок наблюдения составил 18 месяцев. Оценивались частота интраоперационных, ранних и поздних осложнений, связанных с имплантацией устройства. Также производилась оценка количества адекватных и неадекватных

Таблица 2.  
Данные рентгенограмм пациентов после имплантации S-ICD (n=56)

| Показатель                      | Значение       |
|---------------------------------|----------------|
| Кардио-торакальный индекс, %    | 54 [52; 58,75] |
| Торакотомия, n (%)              | 3 (5,3)        |
| Прямая проекция                 |                |
| Неоптимальное положение, n (%)  | 3 (5,3)        |
| Субоптимальное положение, n (%) | 14 (25)        |
| Оптимальное положение, n (%)    | 39 (70)        |
| Боковая проекция                |                |
| Субоптимальное положение, n (%) | 3 (5,3)        |
| Оптимальное положение, n (%)    | 53 (94,7)      |



Рис. 2. Структура эпизодов нанесенной терапии у 56 пациентов с подкожной системой кардиовертера-дефибриллятора за 18 месяцев.

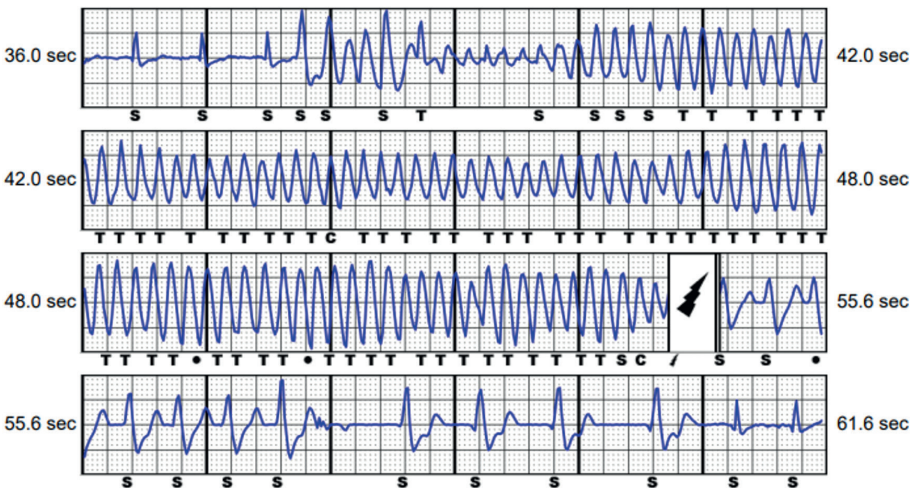


Рис. 3. Нанесение разряда во время эпизода фибрилляции желудочков.

шоков. Ранние осложнения трактовались как осложнения, которые возникли в течение периода госпитализации пациента.

#### Техника оперативного вмешательства

Перед основными этапами операции проводится разметка с помощью нестерильной системы. Обозначаются места разрезов над ложем устройства в 4-5 межреберье между передней и средней аксиллярной линиями слева, парамечевидной области - при использовании двухинцизионной техники. При применении трехинцизионной техники также размечается место разреза на 2,5 см слева от рукоятки грудины. Основной этап проходит под эндотрахеальным наркозом с внутривенным потенцированием. После обработки операционного поля выполняются разрезы в ранее размеченных местах. Далее формируется ложе между широчайшей и зубчатой мышцами. Формируется боковой туннель между парамечевидным разрезом и ложем устройства. Проводится дефибриллирующий электрод. Из парамечевидного разреза при помощи туннелятора и интродьюсера формируется вертикальный туннель, вводится дистальная часть электрода по левой парастернальной линии. Проводится деаэрация вертикального туннеля и контрольная рентгеноскопия для оценки позиции электрода. Далее электрод фиксируется и присоединяется к коннекторной части дефибриллятора. Устройство укладывается в сформированное ложе, фиксируется, рана послойно ушивается. Далее выполняется дефибрилляционное тестирование.

#### Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: U-критерий Манна-Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблице, представлены в виде  $M (sd)$  и  $Me [Lq;Uq]$ , где  $M$  - среднее,  $sd$  - стандартное отклонение,  $Me$  - медиана,  $Lq;Uq$  - межквартильный размах. Уровень различий считался достоверным при  $p < 0,05$ , значения  $0,05 < p < 0,10$  интерпретировались как тенденция.

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл.

1. В когорте исследуемых пациентов 89,3% составили мужчины. Основной причиной имплантации КВД была первичная профилактика ВСС при ХСН (93%). Небольшое число пациентов имели показания к вторичной профилактике: идиопатическая ФЖ (1,7%) и наследственные каналопатии (LQTS) (5,3%). Ведущей причиной ХСН явилась ишемическая болезнь сердца с наличием постинфарктного кардиосклероза (50,2%), среди пациентов неишемической этиологии более 30% имели ДКМП и у 10,7% пациентов причиной ХСН была гипертоническая болезнь.

В первые послеоперационные сутки всем пациентам проводилась рентгенография для оценки оптимальности положения системы. Электрод должен быть расположен на 1-2 см левее средней линии грудины. Электрод оснащен шоковой спиралью длиной 8 см. Дистальная часть электрода - полюс А - располагается у сочленения рукоятки и тела грудины. Проксимальный чувствительный полюс В располагается у мечевидного отростка. Корпус аппарата должен располагаться над 6 ребром между средней и передней подмышечными линиями. Для наиболее эффективной дефибрилляции основная масса миокарда левого желудочка должна располагаться между полюсами воспринимающей системы, которые, в свою очередь, формируют 3 вектора восприятия электрической активности сердца: первичный, вторичный и альтернативный (рис. 1).

Рентгенологическая картина оценивалась в двух проекциях: прямой и боковой. Для каждой проекции существуют критерии оптимальности положения си-

Таблица 3.

*Характеристика группы пациентов с показаниями имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти*

|                               | Группы пациентов       |                          | p   |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-----|
|                               | Ишемическая ХСН (n=28) | Неишемическая ХСН (n=24) |     |
| I ФК ХСН, n (%)               | 1 (3,6)                | -                        | 0,4 |
| II ФК ХСН, n (%)              | 11 (39,3)              | 15 (62,5)                |     |
| III ФК ХСН, n (%)             | 16 (57,1)              | 9 (37,5)                 |     |
| Фракция выброса ЛЖ, %         | 30 [26,75; 33]         | 29 [25,75; 32,25]        | 0,5 |
| КДР ЛЖ, см                    | 7,2 [6,5; 7,5]         | 7 [6,5; 7,5]             | 0,4 |
| ЖТ при суточном ХМ ЭКГ, n (%) | 13 (46,4)              | 11 (45,8)                | 0,9 |
| Длительность ЖТ, комплексы    | 6,6 ± 3,7              | 7,2 ± 3,5                | 0,3 |
| ЧСЖ во время ЖТ, уд/мин       | 141,5 ± 18,8           | 136,8 ± 15,7             | 0,5 |
| Кардио-торакальный индекс, %  | 54 [52,5; 58,5]        | 56 [51,5; 59]            | 0,8 |
| Аневризма, n (%)              | 13 (46,4)              | 1 (4,2)                  | -   |
| Торакотомия, n (%)            | 2 (7,2)                | -                        | -   |
| Адекватная терапия, n (%)     | 2 (7,2)                | 3 (8,3)                  | 0,7 |
| Неадекватная терапия, n (%)   | 3 (10,7)               | 3 (16,6)                 |     |
| Субоптимальное, n (%)         | 2 (7,2)                | 1 (4,2)                  |     |
| Неоптимальное, n (%)          | -                      | 1 (4,2)                  | -   |

Примечания: КДР - конечно-диастолический размер; ЖТ - желудочковая тахикардия; ХМ - холтеровское мониторирование; ЧСЖ - частота сокращений желудочков.

стемы, при недостижении этих критериев положение системы считается субоптимальным либо неоптимальным. Неоптимальное положение элементов системы требует хирургической коррекции при наличии дефектов тестирования устройства: нарушение считывания сигнала, неэффективная дефибрилляция при проведении дефибрилляционного тестирования.

Все пациенты с ХСН имели увеличенные размеры сердца, в частности левых камер. Несмотря на высокий кардио-торакальный индекс в данной выборке пациентов, у большинства удалось достичь оптимального положения системы. Также 5,3% пациентов имели анамнезе торакотомию, что значительно осложняло работу хирурга на этапе формирования вертикального туннеля электрода (табл. 2).

За время наблюдения в 18 месяцев осложнения были зарегистрированы у 5 пациентов, что составило 0,9% от общего количества проведенных оперативных вмешательств. 3 осложнения возникли в раннем послеоперационном периоде, и включали в себя: развитие гематомы ложа устройства (2 случая, 3,5%), регистрацию шумов при проведении провокационных проб, что потребовало коррекции положения электрода с переходом в 3-х инцизионную технику (1 случай, 1,7%).

В позднем послеоперационном периоде осложнения возникли у 2 (3,5%) пациентов. В первом случае отмечалось инфицирование в области разреза в проекции мечевидного отростка грудины. С учетом неэффективности консервативной терапии пациенту была проведена экстракция системы. Во втором случае

отмечалось нанесение разряда на фоне полиморфной желудочковой тахикардии, однако, пациенту также потребовалась коррекция положения устройства, в связи с регистрацией шумов.

Одним из важнейших критериев соотношения эффективности и безопасности КВД является соотношение количества нанесенных адекватных и неадекватных разрядов. Общая структура эпизодов нанесенной терапии в ходе наблюдения представлена на рис. 2.

Стоит отметить, что за время наблюдения в общей выборке пациентов в одинаковом количестве возникли как адекватные, так и неадекватные разряды. Основной причиной неадекватной терапии была тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (41,6%). Таким пациентам была проведена коррекция ритм-урежающей терапии, а также была проведена коррекция зон шока.

Перед включением в исследование всем пациентам проводилось холтеровское мониторирование для оценки наличия желудочковых нарушений ритма, а также их тяжести. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано устойчивых эпизодов желудочковой тахикардии, что могло быть показанием к антиаритмической стимуляции. Однако, несмотря на тщательный отбор, одной из причин адекватной шоковой терапии явилось развитие мономорфной желудочковой тахикардии (33,3%), которая купировалась разрядом КВД. Также был нанесен разряд на полиморфную желудочковую тахикардию (8,3%), и в 1 случае на фибрилляцию желудочков (8,3%) (рис. 3).

Представлял интерес анализ эпизодов терапии в зависимости от показаний к имплантации КВД, а именно первичной и вторичной профилактики ВСС. В нашем исследовании пациентов с каналопатиями и идиопатической формой ФЖ, у которых имплантация КВД была выполнена в рамках вторичной профилактики ВСС, было всего 4 человека. При этом по данным холтеровского мониторирования при включении в исследование у них не выявлялось устойчивых эпизодов желудочковых аритмий. У всех пациентов по данным рентгенографии органов грудной клетки было оптимальное положение системы. Был зарегистрирован 1 эпизод адекватной шоковой терапии, нанесенный на ФЖ.

У пациентов с показаниями к первичной профилактике ВСС были проанализированы данные в зависимости от этиологии ХСН (табл. 3). Стоит отметить, что пациен-

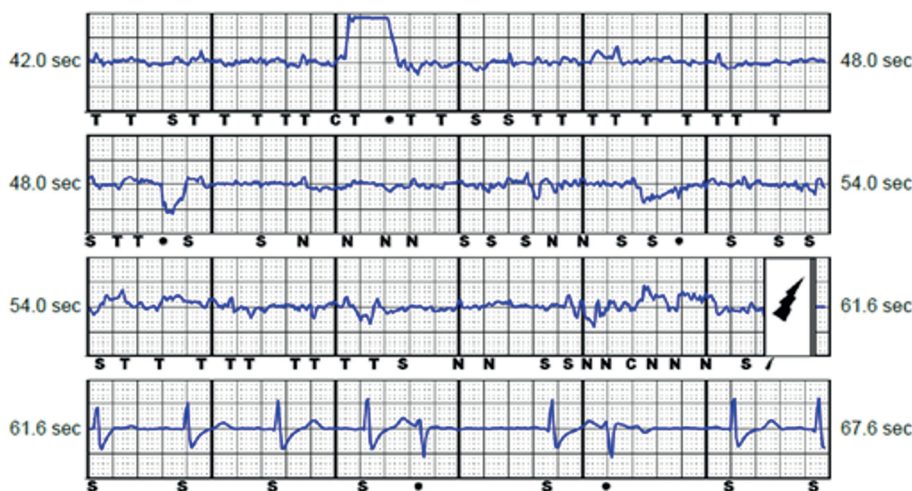


Рис. 4. Эпизод нанесения шоковой терапии на фоне некардиальной активности.

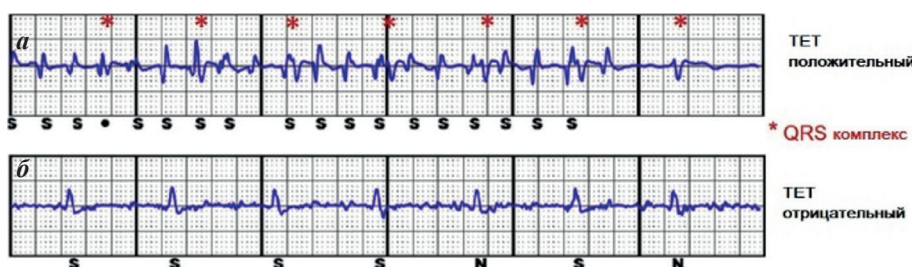


Рис. 5. Пример миопотенциальной сверхчувствительности при проведении ТЕТ-теста: а - положительный результат (отмечается регистрация устройством миопотенциальной сверхчувствительности), б - отрицательный результат. Адаптировано из [15].

ты были сопоставимы по основным исследуемым характеристикам. В том числе отмечалось равнозначное количество эпизодов адекватной и неадекватной шоковой терапии в обеих группах ( $p=0,7$ ).

В качестве одной из причин, приводящих к нанесению неадекватного разряда подкожной системы КВД можно привести редкий феномен, связанный с наличием шумов, регистрируемых полюсом В электрода.

#### Клинический случай развития шума полюса В

Данный клинический случай является первым описанием в русскоязычной литературе. Пациенту 49 лет с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом, была показана имплантация КВД в качестве первичной профилактики ВСС. С учетом отсутствия противопоказаний пациенту была имплантирована система подкожного КВД. Установлен первичный вектор анализа подкожной ЭКГ. Ранний послеоперационный период прошел без особенностей. По данным рентгенографии органов грудной клетки положение системы было субоптимальным. При проведении провокационных проб шума не регистрировались.

Спустя год пациент обратился в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ в связи с жалобой на нанесенную шоковую терапию на фоне полного благополучия. При детальном расспросе было установлено, что в момент нанесения терапия пациент не выполнял физическую нагрузку, ощущения сердцебиения, пресинкопальные состояния отсутствовали. Во время интеррогирования устройства были получены данные о нанесенном разряде на некардиальную активность (рис. 4). После нанесения разряда отмечалось восстановление регистрации синусового ритма. На момент первичного программирования устройства, в автоматическом режиме был выбран первичный вектор считывания подкожной ЭКГ. Так как данный

путь анализа информации устройством затрагивает полюс В, вектор считывания вручную был изменен на вторичный. После чего повторных эпизодов нанесения шоковой терапии не отмечалось.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Подкожные системы КВД лишены некоторых недостатков, присущих трансвенозным системам. В частности, применение данной системы снижает риски развития инфекционных осложнений. Также отсутствие внутрисердечных элементов облегчает процедуру экстракции системы, при необходимости проведения таковой.

Мировые исследования доказывают, что имплантация подкожной системы КВД связана с низким количеством осложнений. В нашем исследовании суммарное количество осложнений составляет 5 событий (0,9%), в исследовании EFORTLESS 12,2% (108 событий из 882 исследуемых пациентов). Крайне низкий процент развития гематомы ложа устройства (4 пациента из 108, что составляет 0,4%), соответствовал результатам нашего исследования - 3,5% (2 пациента из 56) [7].

Регистрация шумов, которая потребовала коррекции позиции электрода в нашем исследовании развилась у 1 пациента (1,7%), в то время как исследование EFORTLESS и IDE зарегистрировали 8 подобных случаев (0,8%) [7]. За время наблюдения пациентов в данной работе инфекционные осложнения, которые потребовали экстракции системы наблюдались у 1 пациента (1,7%), зарубежные источники говорят о 17 событиях (1,7%) [7, 8].

Неадекватные разряды суммарно регистрировались у 6 пациентов (10,7%) в нашем исследовании, в исследованиях EFORTLESS и IDE количество та-



Рис. 6. Алгоритм диагностики и лечения неадекватных разрядов подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора. Адаптировано из [14].

ких осложнений достигло 6 (0,7%), в исследовании PRAETORIAN - 41 пациент (4,8%) [7, 8].

Стоит отметить, что в нашем наблюдении равномерно распределились адекватные и неадекватные шоки в группах пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН ( $p=0,7$ ). Таким образом, несмотря на разный класс рекомендаций для имплантации КВД, по нашим данным устройства необходимы пациентам обеих этиологий ХСН. Что касается профиля неадекватных шоков, не было выявлено корреляции между положением системы подкожного КВД, техникой проведения оперативного вмешательства.

К сожалению, проблема шума на полюсе В проявляет себя в нанесении неадекватного разряда. До момента нанесения шока, в настоящее время, прогнозировать развитие данной проблемы у пациентов с имплантированным подкожным дефибриллятором невозможно. Существуют единичные литературные данные о проблеме шума полюса В. Эта ситуация возникает у крайне малого количества пациентов примерно в 3% случаев [13]. По данным компании-производителя подобные эпизоды встречаются редко и являются причиной неадекватной шоковой терапии в 0,42% случаев имплантации подкожной системы КВД [14]. В случае эксплантации системы, по данным производителя, патологии в комплектующих системы обнаружено не было. Вариантами лечения данного состояния являются: изменение вектора считывания на вторичный или полная эксплантация системы [12].

В нашем исследовании из 56 пациентов данная проблема возникала лишь у одного (1,7%). Случай, связанный с шумом полюса В, не относится к категории миопотенциальной сверхчувствительности и является отдельной проблемой, решением которой на текущий

момент является лишь изменение вектора считывания на вторичный, либо деимплантация системы [8, 11].

Для выявления миопотенциальной сверхчувствительности устройства существуют различные тесты с физической нагрузкой. Одним из них является тест с эспандером (tube exercise test - ТЕТ). На рис. 5 представлен отчет, полученный при интеррогировании подкожного КВД при проведении ТЕТ. Под буквой «а» видны некардиальные шумы, знаком \* отмечены комплексы QRS собственного ритма пациента [15].

При миопотенциальной сверхчувствительности электрическая активность мышц регистрируется прибором, в том числе возможна интерпретация таких результатов как желудочковой тахикардии и нанесение разряда. В случае с шумом на полюсе В, некардиальные шумы не связаны с работой мышц груди и плечевого пояса и значительно отличаются от миопотенциалов. На рис. 6 представлен алгоритм действий для диагностики и лечения неадекватных разрядов подкожной системы КВД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подкожные системы кардиовертера-дефибриллятора являются эффективными для первичной и вторичной профилактики ВСС. У пациентов с различным генезом ХСН также отмечается высокая эффективность применения данных устройств. Подкожные системы кардиовертера-дефибриллятора являются безопасными. Процедура имплантации и результаты дальнейшего наблюдения говорят о минимальном количестве осложнений, нанесения неадекватных шоков. Тема изучения подкожных систем кардиовертера-дефибриллятора является интересной и перспективной, требующей дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminushchiy NM. and others. Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
2. Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1): 3959. [Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
3. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. *J Clin Med*. 2018;7(11):436. doi:10.3390/jcm7110436
4. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н.Терещенко, А.С.Галаявич, Т.М.Ускач [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. - 2020. - Т. 25, № 11. - С. 311-374. - DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083. - EDN LJGGQV. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 <https://russjcardiol.elpub.ru> ISSN 1560-4071 (print) doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 ISSN 2618-7620 (online)
5. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PPHM et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915932>.
6. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):36-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909545>. Epub 2010 May 12. PMID: 20463331.
7. Burke MC, Gold MR, Knight BP et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 28;65(16):1605-1615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.047>. PMID: 25908064.
8. Ahmadreza Karimianpour, Leah John, Michael R Gold, The Subcutaneous ICD: A Review of the UNTOUCHED

- and PRAETORIAN Trials, *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2021;10(2):108-12. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.47>
9. Knops RE, Pepplinkhuizen S, Delnoy PPHM et al. Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD: a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. *Eur Heart J*. 2022 Dec 14;43(47):4872-4883. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac496>. PMID: 36030464; PMCID: PMC9748587.
  10. Boersma LV, El-Chami MF, Bongioni MG et al. Understanding Outcomes with the EMBLEM S-ICD in Primary Prevention Patients with Low EF Study (UNTOUCHED): Clinical characteristics and perioperative results. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):1636-1644. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.048>. Epub 2019 May 10. PMID: 31082539
  11. Gold MR, Lambiase PD, El-Chami MF, et al. Primary Results From the Understanding Outcomes With the S-ICD in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) Trial. *Circulation*. 2021;143(1): 7-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048728>.
  12. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19(suppl\_2): ii1-ii90. <https://doi.org/10.1093/europace/eux258>
  13. Budrejko S, Zienciuk-Krajka A, Olędzki S, et al. How likely is the sense-B-noise to affect patients with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators and can we solve that problem in every case? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2023;46(12): 1472-1477. <https://doi.org/10.1111/pace.14853>.
  14. Haeberlin A, Burri H, Schaer B, et al. Sense-B-noise: an enigmatic cause for inappropriate shocks in subcutaneous implantable cardioverter defibrillators. *Europace*. 2023;25(2): 767-774. doi:10.1093/europace/euac202.
  15. Ishida Y, Sasaki S, Toyama Y, et al. A novel screening test for inappropriate shocks due to myopotentials from the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm O2*. 2020;1(1): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.01.002>.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ОЧАГОВЫХ  
ПРЕДСЕРДНЫХ ТАХИКАРДИЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ДАННЫЕ ОДНОЦЕНТРОВОГО  
РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.С.Ковальчук<sup>1</sup>, Р.Б.Татарский<sup>1</sup>, Д.Ю.Алексеева<sup>1</sup>, Е.Н.Михайлов<sup>1</sup>, Д.С.Лебедев<sup>1</sup>, С.В.Гуреев<sup>1</sup>, К.А.Чуева<sup>1</sup>,  
О.Л.Перегудина<sup>1</sup>, Д.И.Марапов<sup>2</sup>, Е.С.Васичкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2;

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

**Цель.** Выявить факторы, ассоциированные с эффективностью в отдаленном периоде радиочастотной катетерной абляции (РЧА) очаговой предсердной тахикардии (ПТ) у пациентов школьного возраста.

**Материал и методы исследования.** Группу исследования составили 57 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев (Me 15,83, IQR 14,63-17,0), которым была выполнена РЧА, в том числе повторная, по поводу очаговой ПТ в ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» в период с декабря 2009 до апрель 2023 года. В качестве анализируемых ковариант оценивались клинические и демографические данные, результаты лабораторных исследований, параметры тахикардии, электрофизиологические особенности ПТ, а также параметры абляции. Структурные заболевания сердца были у 13 детей, идиопатическая форма аритмии - у 44 пациентов. Критерием интраоперационной эффективности считалось отсутствие аритмии по окончании периода ожидания в рентген-операционной, отсроченной - в течение 12 месяцев после процедуры.

**Результаты.** Интраоперационная эффективность РЧА была достигнута у 51 пациента (89,5%), отдаленная - у 32 пациентов (56,1%). На основании полученных данных была разработана прогностическая модель отсроченной эффективности РЧА очаговой ПТ у детей школьного возраста ( $p < 0,001$ ). Предикторы, включенные в модель: плотность аритмии (отношение шансов (ОШ): 0,981; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,962-0,999;  $p = 0,043$ ), наличие жалоб на пресинкопе (ОШ: 0,177; 95% ДИ 0,035-0,903;  $p = 0,037$ ), количество эктопических очагов (ОШ: 0,289; 95% ДИ 0,128-0,649;  $p = 0,003$ ), наличие очага в правом предсердии (ОШ: 0,097; 95% 0,013-0,699;  $p = 0,021$ ). Площадь под ROC-кривой, соответствующей ассоциации отсутствия аритмии после абляции и значениям логистической регрессионной функции, составила  $0,843 \pm 0,54$  с 95% ДИ: 0,738-0,938. Чувствительность метода составила 81,3%, специфичность - 76,0%. Достоверной ассоциации способа индукции аритмии, использования медикаментозной седации с эффективностью РЧА получено не было.

**Заключение.** Установлено, что такие факторы как плотность аритмии, наличие пресинкопе, количество эктопических очагов и наличие эктопического очага в правом предсердии имели обратную связь с вероятностью развития эффективного исхода РЧА.

**Ключевые слова:** предсердная тахикардия; дети; радиочастотная катетерная абляция; плотность аритмии; пресинкопе

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 10.04.2024 **Исправленная версия получена:** 23.07.2024 **Принята к публикации:** 12.08.2024

**Ответственный за переписку:** Ковальчук Татьяна Сергеевна, E-mail: tskovalchuk@yandex.ru

Т.С.Ковальчук - ORCID ID 0000-0002-0842-9560, Р.Б.Татарский - ORCID ID 0000-0001-6752-3306, Д.Ю.Алексеева - ORCID ID 0000-0003-1751-1424, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, С.В.Гуреев - ORCID ID 0000-0003-2416-5304, К.А.Чуева - ORCID ID 0000-0002-5027-0565, О.Л.Перегудина - ORCID ID 0000-0002-2761-7209, Д.И.Марапов - ORCID ID 0000-0003-2583-0599, Е.С.Васичкина - ORCID ID 0000-0001-7336-4102

**Для цитирования:** Ковальчук ТС, Татарский РБ, Алексеева ДЮ, Михайлов ЕН, Лебедев ДС, Гуреев СВ, Чуева КА, Перегудина ОЛ, Марапов ДИ, Васичкина ЕС. Прогностические факторы эффективности катетерной абляции очаговых предсердных тахикардий у детей школьного возраста: данные одноцентрового регистрового исследования. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 41-50. <https://doi.org/10.35336/VA-1358>.

PROGNOSTIC FACTORS FOR THE EFFECTIVENESS OF CATHETER ABLATION OF FOCAL ATRIAL TACHYCARDIA IN SCHOOL-AGE CHILDREN: DATA FROM A SINGLE-CENTER REGISTRY STUDY  
T.S.Kovalchuk<sup>1</sup>, R.B.Tatarsky<sup>1</sup>, D.Yu.Alekseeva<sup>1</sup>, E.N.Mikhailov<sup>1</sup>, D.S.Lebedev<sup>1</sup>, S.V.Gureev<sup>1</sup>, K.A.Chueva<sup>1</sup>,  
O.L.Peregudina<sup>1</sup>, D.I.Marapov<sup>2</sup>, E.S.Vasichkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov NMRC, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.; <sup>2</sup>Kazan State Medical Academy - branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", Russia, Kazan, 36 Butlerova str.

**Aim.** To identify factors associated with the effectiveness of radiofrequency catheter ablation (RFA) of focal atrial tachycardia (AT) in school-aged patients in the long-term period.

**Methods.** The study group consisted of 57 children aged 11 to 17 years 11 months (Me 15.83, IQR 14.63-17.0), who underwent catheter ablation, including repeated, for focal AT in the Almazov National Medical Research Centre from December 2009 until April 2023. We analyzed clinical and demographic data, laboratory data, parameters of tachyarrhythmia, electrophysiological study and RFA. Structural heart diseases were present in 13 children, and idiopathic arrhythmia was present in 44 patients. The criterion for intraoperative effectiveness were the absence of arrhythmia at the end of the waiting period in the X-ray operating room, delayed - within 12 months after the procedure.

**Results.** Intraoperative effectiveness of RFA was achieved in 51 patients (89.5%), long-term - in 32 patients (56.1%). Based on the data obtained, a prognostic model of the delayed effectiveness of RFA of focal AT in school-age children was developed ( $p < 0.001$ ). Predictors included in the model: percentage of arrhythmia during the day (odds ratio (OR): 0.981; 95% confidence interval (CI) 0.962-0.999;  $p = 0.043$ ), presyncope (OR: 0.177; 95% CI 0.035-0.903;  $p = 0.037$ ), number of ectopic foci (OR: 0.289; 95% CI 0.128-0.649;  $p = 0.003$ ), right atrium localization (OR: 0.097; 95% CI 0.013-0.699;  $p = 0.021$ ). The area under the ROC curve corresponding to the association of the absence of arrhythmia after ablation and the values of the logistic regression function was  $0.843 \pm 0.54$  with 95% CI: 0.738-0.938. The sensitivity was 81.3%, specificity - 76.0%. No significant association with effectiveness of RFA was found between the method of arrhythmia induction and the use of drug sedation.

**Conclusion.** It was established that factors such as percentage of arrhythmia during the day, the presence of presyncope, the number of ectopic foci and the presence of an ectopic foci in the right atrium had an inverse relationship with the effective outcome of RFA.

**Key words:** atrial tachycardia; children; radiofrequency catheter ablation; arrhythmia burden; presyncope

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 10.04.2024 **Revision received:** 23.07.2024 **Accepted:** 12.08.2024

**Corresponding author:** Kovalchuk Tatyana, E-mail: tskovalchuk@yandex.ru

T.S.Kovalchuk - ORCID ID 0000-0002-0842-9560, R.B.Tatarsky - ORCID ID 0000-0001-6752-3306, D.Yu.Alekseeva - ORCID ID 0000-0003-1751-1424, E.N.Mikhailov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, S.V.Gureev - ORCID ID 0000-0003-2416-5304, K.A.Chueva - ORCID ID 0000-0002-5027-0565, O.L.Peregudina - ORCID ID 0000-0002-2761-7209, D.I.Marapov - ORCID ID 0000-0003-2583-0599, E.S.Vasichkina - ORCID ID 0000-0001-7336-4102

**For citation:** Kovalchuk TS, Tatarsky RB, Alekseeva DY, Mikhailov EN, Lebedev DS, Gureev SV, Chueva KA, Peregudina OL, Marapov DI, Vasichkina ES. Prognostic factors for the effectiveness of catheter ablation of focal atrial tachycardia in school-age children: data from a single-center registry study. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 41-50. <https://doi.org/10.35336/VA-1358>.

Очаговые предсердные тахикардии (ПТ) у детей занимают третье место по частоте встречаемости среди всех суправентрикулярных тахикардий (СВТ). По данным литературы на их долю приходится около 14-25% независимо от возраста, но истинная распространенность достоверно неизвестна, так как имеет место большой процент бессимптомных форм и вероятность спонтанного разрешения [1, 2]. Однако с возрастом ребенка вероятность спонтанного разрешения аритмии снижается и у детей старше трех лет составляет около 25-34% [3-5]. Учитывая особенности клинических проявлений, предсердные тахикардии являются самой частой причиной кардиомиопатии, ассоциированной с аритмией (КАА) у детей [6].

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствует единый алгоритм выбора тактики ведения пациентов с ПТ. Из возможных вариантов рассматривается динамическое наблюдение за естественным течением аритмии, применения медикаментозных и интервенционных методов лечения [3, 5, 7, 8]. Эффективность медикаментозной терапии по данным литературы варьирует от 50 до 74% и снижается с возрастом [3-5].

В последние десятилетия радиочастотная катетерная абляция (РЧА) приобретает все более широкое применение в педиатрической практике и является методом выбора лечения у пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами, развитием КАА и/или при

рефрактерности к медикаментозной терапии, либо развитии побочных эффектов от ее назначения, а также может быть рассмотрена у пациентов с отсутствием приверженности к медикаментозному лечению [5, 9]. Эффективная процедура РЧА также повышает качество жизни детей школьного возраста [10].

Тем не менее, в случае предсердных нарушений ритма сердца (НРС), согласно данным Европейского многоцентрового регистра по катетерной абляции у детей (European Multicenter Pediatric Catheter Ablation Registry 'EUROPA'), к данному методу лечения прибегали только в 4,9% случаев (из них очаговая ПТ - 2,9%), что реже, чем при иных видах суправентрикулярных тахикардий [11]. Эффективность интервенционного лечения при ПТ у детей ниже, чем при других типах аритмий [8]. По результатам вышеприведенного регистра острая эффективность данного метода лечения составила 95,6% для всех типов аритмий и только 80% в случае ПТ, из которых в течение 1 года наблюдения после РЧА рецидив отмечался у 11% пациентов [11].

Целью нашего исследования было выявление факторов, ассоциированных с эффективностью РЧА очаговой ПТ в отдаленном периоде у пациентов школьного возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ базы данных пациентов с очаговой ПТ, которым в нашем Центре проводилась РЧА с декабря 2009 года по апрель 2023 года. Критериями

включения были возраст пациента на момент проведения абляции (от 11 до 18 лет), проведение последней РЧА в ФГБУ НМИЦ им. В.А.Алмазова. Критериями исключения был анамнез операций на открытом сердце (3/60, 5%). Группу исследования составили 57 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев (Me 15,83, IQR 14,63-17,0).

Данные объективного осмотра, лабораторного мониторинга, электрокардиограмм (ЭКГ), суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), протоколов эндоваскулярного электрофизиологического исследования (эндоЭФИ) и РЧА были получены из электронных историй болезней пациентов, протоколов амбулаторных или телемедицинских консультаций. Параметры ЭхоКГ оценивались с использованием калькулятора z-score Boston Children's Hospital (<https://zscore.chboston.org/>). КАА диагностировалась при наличии дилатации камер сердца (z-score более 2,0) и/или снижения сократительной способности миокарда левого желудочка.

Предполагаемая локализация эктопического очага определялась по морфологии зубца Р на ЭКГ согласно алгоритму, предложенному Р.М.Kistler et al., а точное расположение - во время эндоЭФИ в соответствии с зоной ранней активации по данным электроанатомического картирования [1, 12, 13]. Тахикардии были разделены на правосторонние и левосторонние. К правосторонним относились тахикардии с локализацией эктопического очага в области ушка правого предсердия (ПП), стенок ПП, crista terminalis, области

Таблица 1.

**Результаты сравнительного анализа групп пациентов с эффективной и неэффективной радиочастотной абляцией в отдаленном периоде (количественные признаки, Me [IQR])**

| Показатели                             | Группы по результату РЧА |                     | p     |
|----------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------|
|                                        | Эффективна (n=32)        | Неэффективна (n=25) |       |
| Возраст появления жалоб, годы          | 12,0[7,3;14,5]           | 9,75[7,6;14,9]      | 0,590 |
| Возраст на момент проведения РЧА, годы | 16,1[14,8;16,8]          | 15,8[14,6;17,1]     | 0,949 |
| Срок наблюдения от дебюта до РЧА, мес  | 47[14;73]                | 60[13;96]           | 0,568 |
| Эхокардиография                        |                          |                     |       |
| Поперечный размер ЛП, z-score          | -0,93[-1,41;-0,49]       | -0,76[-1,13;0,3]    | 0,240 |
| Продольный размер ЛП, z-score          | -1,42[-1,8;-0,99]        | -1,13[-1,67;-0,45]  | 0,383 |
| ЛП в парастернальной позиции, z-score  | -0,03[-0,58;0,61]        | -0,38[-1,01;0,07]   | 0,307 |
| Поперечный размер ПП, z-score          | -1,66[-2,18;-1,19]       | -1,5[-2,36;-0,39]   | 0,473 |
| Продольный размер ПП, z-score          | -2,44[-3,25;-2,02]       | -1,45[-3,09;-0,91]  | 0,275 |
| КДР ЛЖ, z-score                        | -0,36[-1,32;-0,08]       | -0,7[-1,45;-0,03]   | 0,825 |
| ФВ ЛЖ, Simpson, %                      | 51,0[47,0;58,0]          | 52,0[47,5;61,5]     | 0,886 |
| ФВ ЛЖ, Teicholz, %                     | 63,0[57;70,3]            | 63,0[60,0;68,5]     | 0,993 |
| ФВ ЛЖ, Teicholz, % (на НРС)            | 58,0[51,0;60,3]          | 58,0[56,4;60,5]     | 0,612 |
| Электрокардиограмма на тахикардии      |                          |                     |       |
| Плотность аритмии, %                   | 37,7[10,4;91,3]          | 57,7[8,2;98,0]      | 0,386 |
| РЧА                                    |                          |                     |       |
| Время флюороскопии, мин                | 10,0[5,5;13,5]           | 10,0[5,0;13,0]      | 0,968 |
| Время операции, мин,                   | 105,0[90;140]            | 135,5[100;190]      | 0,127 |

Примечания: здесь и далее РЧА - радиочастотная абляция; ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; КДР - конечно-диастолический размер; ЛЖ - левый желудочек; ФВ - фракция выброса; НРС - нарушения ритма сердца.

трикуспидального клапана, каватрикуспидального истмуса, межпредсердной перегородки (МПП) со стороны ПП, устья коронарного синуса (КС); к левосторонним - в области ушка левого предсердия (ЛП), стенок ЛП, области легочных вен, МПП со стороны ЛП, области митрального клапана, митрального истмуса.

К критериям неэффективности антиаритмического препарата (ААП) относились наличие пароксизмов тахикардии клинически и/или по данным СМЭКГ, у пациентов с хронической ПТ - отсутствие восстановления синусового ритма или сохраняющиеся значения ЧСС выше 95% для возраста пациента, признаки КАА на фоне проводимой терапии [14, 15].

Всем пациентам на 1-2 сутки после РЧА проводилась 12-канальная ЭКГ и ЭхоКГ с оценкой сократительной способности миокарда и наличия жидкости в полости перикарда, на 2-4 сутки - СМЭКГ, при по-

дозрении на пневмоторакс - рентгенография органов грудной клетки.

Законными представителями пациентов и пациентами в возрасте старше 15 лет были подписаны добровольные информированные согласия на проведение обследования и процедуры РЧА.

Перед РЧА, в соответствии с общепринятой стратегией [5], прием ААП был прекращен не менее чем за пять периодов полувыведения за исключением 2 пациентов, которым в связи с развитием устойчивых симптомных гемодинамически значимых приступов тахикардии с высокой ЧСС медикаментозная терапия отменялась за 12-16 часов до операции. У всех пациентов использовалась система трехмерного электроанатомического картирования: Carto®3 (Biosense Webster, США) у 55 пациентов (96,5%) и Rhythmia (Boston Scientific, США) - у 2 (3,5%). Процедура про-

**Таблица 2.**

**Результаты сравнительного анализа групп пациентов с эффективной и неэффективной радиочастотной аблацией в отдаленном периоде (категориальные признаки)**

| Показатели                                             | Группы по результату РЧА |                     | p     |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------|
|                                                        | Эффективна (n=32)        | Неэффективна (n=25) |       |
| Мальчики, n (%)                                        | 24 (75,0)                | 16 (64,0)           | 0,37  |
| Жалобы                                                 |                          |                     |       |
| Учащенное сердцебиение, n (%)                          | 20 (62,5)                | 20 (80,0)           | 0,152 |
| Головокружение, n (%)                                  | 9 (28,1)                 | 11 (44,0)           | 0,213 |
| Снижение толерантности к физической нагрузке, n (%)    | 9 (28,1)                 | 10 (40,0)           | 0,345 |
| Слабость*, n (%)                                       | 5 (15,6)                 | 11 (44,0)           | 0,018 |
| Пресинкопе*, n (%)                                     | 4 (12,5)                 | 9 (36,0)            | 0,036 |
| Электрокардиограмма на тахикардии                      |                          |                     |       |
| Длительность цикла тахикардии минимальная, мс, М (SD)  | 368,7±77,9               | 362,0±84,2          | 0,824 |
| Длительность цикла тахикардии максимальная, мс, М (SD) | 403,3±82,9               | 429,7±85,2          | 0,398 |
| Характер аритмии                                       |                          |                     |       |
| Пароксизмальная, n (%)                                 | 9 (28,1)                 | 8 (32,0)            | 0,751 |
| Постоянно-возвратная >50%, n (%)                       | 8 (25,0)                 | 10 (40,0)           | 0,227 |
| Постоянно-возвратная <50%, n (%)                       | 8 (25,0)                 | 2 (8,0)             | 0,094 |
| Хроническая, n (%)                                     | 7 (21,9)                 | 5 (20,0)            | 0,863 |
| Эхокардиография                                        |                          |                     |       |
| Структурная патология*, n (%)                          | 4 (12,5)                 | 9 (36,0)            | 0,036 |
| РЧА                                                    |                          |                     |       |
| Спровоцированная манипуляциями ФП*, n (%)              | 9 (28,1)                 | 14 (56,0)           | 0,033 |
| Индукция ФП без восстановления СР через ФП*, n (%)     | 4 (12,5)                 | 11 (44,0)           | 0,01  |
| Правосторонняя локализация*, n (%)                     | 20 (62,5)                | 22 (88,0)           | 0,030 |
| Левосторонняя локализация*, n (%)                      | 10 (31,3)                | 2 (8,0)             | 0,028 |
| Наличие более 1 эктопического очага*, n (%)            | 6 (18,8)                 | 14 (56,0)           | 0,003 |
| Общая/сочетанная анестезия, n (%)                      | 9 (28,1)                 | 8 (32,0)            | 0,751 |
| Исходно НРС, индукция не требовалась, n (%)            | 22 (68,8)                | 14 (56,0)           | 0,322 |
| Медикаментозная индукция НРС, n (%)                    | 6 (18,8)                 | 8 (32,0)            | 0,249 |
| Повторные процедуры РЧА, n (%)                         | 6 (18,8)                 | 4 (16,0)            | 0,786 |
| Трудности при индукции/картировании, n (%)             | 3 (9,4)                  | 4 (16,0)            | 0,450 |

Примечания: \* - различия показателей статистически значимы (p<0,05); СР - синусовый ритм; ФП - фибрилляция предсердий.

водилась либо под местной анестезией (40 пациентов, 70,2%), либо под общей/сочетанной анестезией (17 пациентов, 29,8%).

Всем пациентам проводилась пункция правой бедренной вены, а также при необходимости дополнительно правой подключичной (n=24, 42,1%) или яремной вены (n=1, 1,8%), диагностический электрод располагался в КС, а аблационный - в ПП. Для левосторонних очагов доступ к ЛП осуществлялся через открытое овальное окно или пункцию МПП, проводимую под флюороскопическим контролем с использованием контрастного вещества. В ЛП вводился транс-септальный интродьюсер (Preface, Biosense Webster, США или Agilis™ NxT, St. Jude Medical, США). Далее проводилось построение анатомической и активационной карты предсердия, в ходе которого определялась локализация эктопического очага в соответствии с зоной ранней активации. При отсутствии ПТ для индукции применялся протокол программированной стимуляции предсердий и желудочков с определением эффективного рефрактерного периода, точки Венкебаха, при необходимости - использование уча-

щающей стимуляции предсердий, а также медикаментозной провокации (введение адреномиметиков, либо атропина в дозе 1 мг).

Абляция проводилась с использованием 3,5-мм катетера с открытым контуром орошения (NaviStar ThermoCool; Biosense Webster, США или IntellaNav, Boston Scientific, США). Параметры РЧА: мощность 20-40 Вт, температура до 39 °С, ирригация катетера с помощью насоса CoolFlow (Biosense Webster, США) со скоростью 17-30 мл/мин.

В ходе исследования оценивалась интраоперационная и отсроченная эффективность РЧА. У пациентов, которым выполнялись повторные операции, оценка эффективности проводилась по последней выполненной процедуре. Критерием интраоперационной эффективности считалось отсутствие индукции тахикардии по окончании периода ожидания в рентгенооперационной, отсроченной - через 12 месяцев после процедуры. Для оценки отсроченного эффекта от операции выполнялась регистрация стандартной ЭКГ и СМЭКГ через 3, 6 и 12 месяцев, а при наличии КАА - выполнялась ЭхоКГ на этих же сроках [16]. В качестве прогнозируемого фактора оценивалась отсроченная эффективность РЧА, заключающаяся в отсутствии эпизодов ПТ в течение 12 месяцев после операции, которая определялась как отношение шансов (ОШ) в прогностической модели.

Настоящее одноцентровое ретроспективное когортное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова.

#### Статистический анализ

Для статистической обработки использовались методы параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation, США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова. Нормально распределенные количественные показатели описывались средним значением (М) и стандартным отклонением (SD). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного диапазона (IQR). Категориальные данные описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения нормально распределенных количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения - U-критерий Манна-Уитни. Сравнение категориальных данных выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для построения прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии с определением порогового значения и показателей прогностической значимости с помощью ROC-анализа. Для каждого предиктора, вошедшего в модель, были рас-

Таблица 3.

Распределение пациентов в зависимости от характера и плотности аритмии

| Показатель                       | n, %      |
|----------------------------------|-----------|
| Характер аритмии                 |           |
| Пароксизмальная                  | 17 (29,8) |
| Хроническая                      | 40 (70,2) |
| В том числе постоянная           | 17 (42,5) |
| В том числе постоянно-возвратная | 23 (57,5) |
| Плотность аритмии                |           |
| 90-100%                          | 17 (42,5) |
| 50-89%                           | 13 (32,5) |
| 30-49%                           | 4 (10)    |
| ≤29%                             | 6 (15)    |

Таблица 4.

Пациенты со структурной патологией сердца

| Структурная патология сердца                                                                   | n (%)     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Миокардит                                                                                      | 7 (53,8)  |
| Первичная генетически детерминированная КМП                                                    |           |
| Мутации в гене <i>TTN</i>                                                                      | 1 (7,7)   |
| Мутации в генах <i>TTN</i> и <i>SCN5A</i>                                                      | 1 (7,7)   |
| Мутации в генах <i>MYH6</i> и <i>BRAF</i>                                                      | 1 (7,7)   |
| ВПС без хирургической коррекции                                                                | 1 (7,7)   |
| Сочетание ВПС и хронического миокардита                                                        | 1 (7,7)   |
| КМП в структуре нейромышечной патологии (миопатия Эмери-Дрейфусса, мутация в гене <i>EMD</i> ) | 1 (7,7)   |
| Всего                                                                                          | 13 (22,8) |

Примечание: КМП - кардиомиопатия; ВПС - врожденный порок сердца.

считаны значения отношения шансов (ОШ). Статистически значимыми признавались различия при  $p < 0,05$ .

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для поиска прогностических факторов эффективности РЧА очаговой ПТ у детей школьного возраста были использованы данные 57 пациентов школьного возраста, разделённых на группы в зависимости от окончательной эффективности: 32 пациента в группе «эффективной» и 25 пациентов в группе «неэффективной» РЧА. Интраоперационная эффективность РЧА была достигнута у 51 пациента (89,5%), отдаленная, с учетом повторных вмешательств - у 32 пациентов (56,1%).

У 6 пациентов (10,5%) РЧА была исходно неэффективна: у 4 пациентов (7%) имели место трудности картирования аритмии (у 2 - трудности индукции, у 2 - реиндукция фибрилляции предсердий (ФП), требующая неоднократного проведения электроимпульсной терапии и медикаментозного купирования), у 2 пациентов (3,5%) - полифокусный характер НРС, требующий нанесения большого количества РЧ-воздействий. У 19 пациентов (33,3%) имел место рецидив аритмии.

Всего исследуемым пациентам суммарно было проведено 70 процедур РЧА. Из 57 процедур РЧА, включенных в анализ, 10 были повторными (17,5%): у 7 пациентов (12,3%) - две процедуры, у 3 (5,3%) - три. Двоим пациентам интервенционное лечение ранее проводилось в другом Центре. Временной промежуток между процедурами составил от 2 недель до 22 месяцев (Ме 6,75 месяцев, IQR 0,5-15 месяцев). Интраоперационная эффективность РЧА была достигнута у всех 10 пациентов, однако у 4 имел место рецидив аритмии (у 3 - в первые сутки, а у 1 пациента с пароксизмальной ПТ - через 11 месяцев после РЧА). Таким образом, у 6 (60%) из них была достигнута окончательная эффективность. В ходе последней абляции ПТ исходно регистрировалась у 8 пациентов, а у 2 требовалась медикаментозная провокация, при предшествующей процедуре - у 6 и 4 пациентов соответственно. Локализация эктопического очага значимо не различалась, однако в ходе повторных операций у 4 пациентов были определены дополнительные зоны эктопической активности, подвергнутые абляции. Клинико-инструментальная характеристика и результаты сравнительного анализа групп «эффективной» и «неэффективной» РЧА представлены в табл. 1, 2.

Распределение пациентов согласно клинико-электрофизиологической классификации суправентрикулярных тахикардий у детей

[1], представлено в табл. 3. Следует отметить, что термин «хронический» не до конца достоверно отражает характер аритмии у пациентов с постоянно-возвратной тахикардией и представленностью аритмии менее 50% в течение суток, мы посчитали целесообразным разделить пациентов из данной группы в зависимости от плотности аритмии (представленности аритмии в течение суток по данным СМЭКГ) до проведения РЧА.

Восемь (14%) пациентов не предъявляли жалоб, показаниями к РЧА послужило развитие КАА ( $n=1$ ), неэффективность ААП при высокой представленности аритмии ( $n=2$ ), желание ребенка заниматься спортом / профориентация ( $n=3$ ), низкая приверженность к приему медикаментов ( $n=2$ ). У 13 пациентов (22,8%) при проведении стандартного кардиологического обследования было подтверждено наличие структурной патологии сердца (табл. 4). У остальных 44 пациентов (77,2%) явных причин возникновения аритмии выявлено не было и такие аритмии считались «идиопатическими». Признаки КАА были выявлены у 19 пациентов (33,3%): снижение фракции выброса левого желудочка отмечалось у 17 (29,8%), дилатация левого желудочка - у 5 (8,8%), дилатация предсердий - у 2 (3,5%). Симптомы сердечной недостаточности у пациентов соответствовали 1-2 функциональному классу (NYHA).

Сорок один пациент (71,9%) до проведения РЧА получал от 1 до 6 различных схем антиаритмической терапии с использованием как одного препарата единовременно, так и различных комбинаций (бета-блока-

Таблица 5.

Локализация эктопических очагов (n, % от числа РЧА)

| Локализация эктопических очагов | Всего     | РЧА эффективна | РЧА неэффективна |
|---------------------------------|-----------|----------------|------------------|
| Crista terminalis               | 22 (38,6) | 11 (34,4)      | 11 (44,0)        |
| Стенка предсердия               | 12 (21)   | 6 (18,8)       | 6 (24,0)         |
| Коронарный синус                | 10 (17,5) | 8 (22,9)       | 2 (8,0)          |
| Межпредсердная перегородка      | 9 (15,8)  | 5 (15,6)       | 4 (16,0)         |
| Ушки предсердий                 | 7 (12,3)  | 2 (6,3)        | 5 (20,0)         |
| Область клапанов                | 6 (10,5)  | 1 (3,1)        | 5 (20,0)         |
| Кавотрикуспидальный истмус      | 5 (8,8)   | 3 (9,4)        | 2 (8,0)          |
| Область легочных вен            | 5 (8,8)   | 3 (9,4)        | 2 (8,0)          |
| Перешеек между ЛВЛВ и УЛП       | 2 (3,5)   | 2 (6,3)        | 0 (0,0)          |
| Область митрального истмуса     | 1 (1,8)   | 1 (3,1)        | 0 (0,0)          |

Примечания: ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена; УЛП - ушко левого предсердия.

Таблица 6.

Характеристики предикторов эффективного исхода радиочастотной абляции

| Предиктор            | ОШ    | 95% ДИ      | p-value |
|----------------------|-------|-------------|---------|
| Плотность аритмии    | 0,981 | 0,962-0,999 | 0,043   |
| Жалобы на пресинкопе | 0,177 | 0,035-0,903 | 0,037   |
| Количество очагов    | 0,289 | 0,281-0,649 | 0,003   |
| Наличие очага в ПП   | 0,097 | 0,013-0,699 | 0,021   |

Примечания: ДИ - доверительный интервал; ОШ - отношение шансов

торы + ААП IС класса, ААП IС + III классов, дигоксин + бета-блокаторы, ивабрадин + ААП III класса).

В ходе оцениваемых 57 процедур РЧА была проведена абляция 79 эктопических очагов. Правосторонняя локализация имела место у 42 пациентов (73,7%), левосторонняя - у 12 (21,1%), а у троих (5,2%) эктопические очаги локализовались в обоих предсердиях. Более подробные данные представлены в табл. 5. У 20 пациентов (35%) в ходе картирования было выявлено более 1 эктопического очага.

В группе пациентов, у которых РЧА была неэффективна, статистически достоверным было преобладание жалоб на слабость ( $p=0,018$ ) и пресинкопальные состояния ( $p=0,036$ ), а также наличие структурной патологии сердца ( $p=0,036$ ). У пациентов с левосторонней локализацией эктопических очагов по данным эндоЭФИ статистически значимо чаще РЧА была эффективной ( $p=0,046$ ), при этом достоверных различий по уточненной локализации получено не было. Наиболее часто процедура была неэффективна при наличии более 1 эктопического очага ( $p=0,003$ ).

Не получено статистически значимой разницы в эффективности РЧА в зависимости от характеристик процедуры (время операции, лучевая нагрузка, время флюороскопии), вида анестезиологического пособия, особенностей индукции и картирования эктопического очага. У пациентов в группе «неэффективной» РЧА статистически значимо чаще отмечалась спровоцированная манипуляциями индукция ФП интраоперационно ( $p=0,033$ ), однако, достоверной связи индукции ФП с локализацией эктопического очага, полифокусным характером аритмии не получено.

По результатам предварительного анализа данных нами были выделены следующие потенциальные факторы риска неэффективности РЧА: наличие структурной патологии сердца, высокая представленность аритмии по данным СМЭКГ, наличие более одного

аритмического очага, локализация аритмического субстрата, индукция ФП во время РЧА и клинически более тяжелое течение заболевания.

При включении в пошаговый регрессионный анализ клиничко-анамнестических и инструментальных данных методом исключения была разработана прогностическая модель для определения вероятности эффективного исхода РЧА, включающая 4 независимых предиктора. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 5,4 - 0,02 * X_{\text{плотаритм}} - 1,734 * X_{\text{прес}} - 1,23 * X_{\text{кол.оч}} - 2,34 * X_{\text{локправ}} \quad (1)$$

где  $p$  - вероятность наличия эффективной РЧА (%),  $X_{\text{плотаритм}}$  - плотность аритмии (%),  $X_{\text{прес}}$  - наличие пресинкопе (0 - нет, 1 - есть),  $X_{\text{кол.оч}}$  - количество очагов (1 - один, 2 - два, 3 - три и более),  $X_{\text{локправ}}$  - наличие очага в правом предсердии (0 - нет, 1 - есть).

Полученная на обучающей выборке регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). В соответствии со значением коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 44,9% дисперсии вероятности развития эффективного исхода РЧА.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, плотность аритмии, наличие пресинкопе, наличие очага в правом предсердии и количество очагов имеют обратную связь с вероятностью развития эффективного исхода РЧА. Так, наличие жалоб на пресинкопе, снижает шансы эффективного исхода РЧА в 5,65 раза (ОШ: 0,177; 95% ДИ 0,035-0,903;  $p=0,037$ ), наличие очага в правом предсердии - в 10,3 раза (ОШ: 0,097; 95% ДИ 0,013-0,699;  $p=0,021$ ). При увеличении представленности аритмии по данным СМЭКГ до операции на 1% шансы эффективного исхода РЧА снижаются в 1,02 раза (ОШ: 0,981; 95% ДИ 0,962-0,999;  $p=0,043$ ), а при наличии более 1 эктопического очага - в 3,46 раза на каждый аритмический субстрат (ОШ: 0,289; 95% ДИ 0,128-0,649;  $p=0,003$ ). Характеристики предикторов представлены в табл. 6. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза эффективной РЧА и значения логистической регрессионной функции, составила  $0,843 \pm 0,54$  с 95% ДИ: 0,738-0,938. Пороговое значение функции  $P(1)$  в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу эффективной РЧА. ROC-кривая модели представлена на рис. 1. Чувствительность метода составила 81,3%, специфичность - 76,0%.

В 1 случае (1,8%) при проведении РЧА наблюдались осложнения от пункции сосудов (пневмоторакс, не требовавший пункции и дренирования).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время предсердные НРС у детей являются наиболее малочисленной группой в структуре всех аритмий, подвергаемых интервенционному лечению. Так, в частности, по нашим результатам в ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» на долю ПТ при-

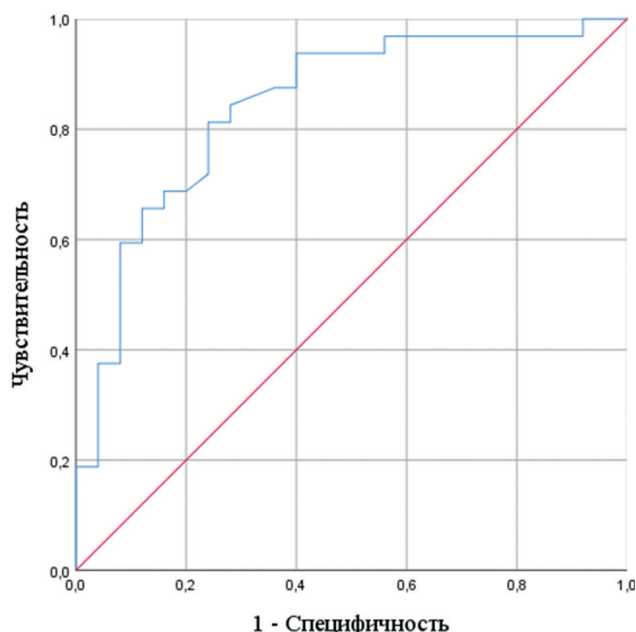


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неэффективной радиочастотной абляции от значения прогностической модели.

ходится около 5,5% всех проводимых процедур РЧА, что сопоставимо данными других крупных аритмологических центров.

Одним из факторов, осложняющих принятие решения об интервенционном лечении ПТ, является субъективность в определении неэффективности и непереносимости медикаментозной терапии, которая основана на мнении лечащего врача и пациента / его законных представителей [5]. Особую группу пациентов также составляют подростки, занимающиеся профессиональным спортом, у которых наличие клинически значимой аритмии является противопоказанием к допуску до занятий и участия в соревнованиях [16, 17]. Указанные примеры свидетельствуют о необходимости создания способа прогнозирования эффективности процедуры РЧА у пациентов детского возраста с ПТ.

В нашем исследовании мы сравнили группы пациентов школьного возраста в зависимости от эффективности РЧА очаговой ПТ с целью оптимизации алгоритма отбора пациентов для проведения данной процедуры, направленного на повышение эффективности вмешательства и снижение количества рецидивов. Показатели интраоперационной эффективности аблации ПТ в нашем исследовании составили 89,5%, что сопоставимо с данными литературы, по которым она варьирует от 62,5% до 100%. Показатели «окончательного» успеха составляют 63,6-96,6%, что несколько выше, чем результат, полученный в нашем Центре [18-25].

Считается, что эффективность интервенционного лечения и частота осложнений зависит от многих факторов, в том числе от наличия структурной патологии сердца, характера аритмии, веса пациента, количества радиочастотных воздействий [26]. В исследовании С.Е.Balla et al. (2019) при сравнении между группой с эффективной РЧА и группой с рецидивом очаговой ПТ у детей и молодых пациентов в возрасте <30 лет не было получено статистически значимых различий по локализации и количеству эктопических очагов [25]. В анализе литературы, проведенном S.A.Chen et al (1998) было показано, что правосторонняя локализация эктопического очага является единственным независимым предиктором эффективности РЧА, а наличие полифокусной тахикардии - предиктором рецидива тахикардии [27]. Также I.Anguera et al. (2001) отметили, что более низкие показатели интраоперационной эффективности имели место у пациентов, с постоянно-возвратными формами ПТ и наличием нескольких очагов [28].

Часть предикторов, полученных в нашем исследовании, совпадают с данными литературы. Так, клинически более тяжелое течение, сопровождающееся жалобами на слабость, пресинкопальные состояния, наличие структурной патологии сердца, наличие более 1 эктопического очага и наличие очага в правом предсердии достоверно были связаны с неэффективностью интервенционного лечения. Кроме того, в ходе нашего исследования методом многофакторного анализа была получена модель, позволяющая прогнозировать отдаленную эффективность РЧА у детей с очаговой ПТ.

Полученные нами результаты соответствуют распределению эктопических очагов, описанному ранее для взрослых пациентов и подростков [5, 8, 9]. Наиболее частой являлась область *crista terminalis* (38,6%). В группе «неэффективной» РЧА отмечалось некоторое относительное количественное преобладание локализации в области клапанов и ушек предсердий, однако, статистически значимой разницы эффективности РЧА в зависимости от более точной локализации получено не было, что, вероятно, может быть связано с небольшим количеством наблюдений.

По данным P.C.Lee et al. (2007) в 20-30% случаев очаговой ПТ определяется два и более источника эктопического автоматизма [29]. В нашем исследовании наличие более 1 эктопического очага отмечалось у 20 (35%) пациентов со статистически значимым преобладанием в группе «неэффективной» РЧА. В исследованиях с наиболее высокой интраоперационной и отдаленной эффективностью процедуры аблации количество пациентов с полифокусным характером аритмии было ниже и составило 3-8,3% [3, 18, 25].

Интраоперационная неэффективность РЧА также может быть связана с трудностью индукции и картирования ПТ. Одной из причин может быть проведение медикаментозной седации [11, 30]. По результатам обзора современной литературы о влиянии наиболее часто используемых анестетиков для седации и анестезии во время эндоЭФИ, выполненного G.Vladinov et al. (2018), включавшего в себя также 7 исследований у детей, не было показано связи трудностей при индукции аритмии с введением фентанила. В исследовании L.P.Lai et al. (1999) у четырех из семи детей с очаговой ПТ тахикардия прекратилась после инфузии пропофола и не могла быть вызвана инфузией изопроterenолом, в связи с чем РЧА не могла быть выполнена, на основании чего исследователи заключили, что в/в анестезия пропофолом возможна во время РЧА при большинстве тахиаритмий, за исключением очаговой ПТ [31, 32]. B.Kast et al. (2022) отметили, что у детей с очаговой ПТ отмечается тенденция к более низкой вероятности индукции при в/в анестезии по сравнению с ингаляционной (64% vs 88%) [33]. В нашем исследовании трудности при индукции и картировании наблюдались у 7 пациентов (12,3%), а у 3 из них стали причиной отсутствия интраоперационного эффекта от аблации (12% от общего числа «неэффективных» РЧА), однако, достоверной связи, как трудностей при индукции, так и использования медикаментозной седации с эффективностью РЧА получено не было.

Дополнительными причинами неудовлетворительных результатов РЧА, описанными в литературе, являются эпикардальное расположение очагов и широкое аритмогенное поле в стенке предсердий [11, 18]. Широкое аритмогенное поле по данным протоколов операций было описано у 7 пациентов (12,3%), у 5 из которых отмечался рецидив тахикардии в первые сутки после операции. Пациентов с эпикардальной локализацией очагов в исследуемой группе не было. Также в нашем исследовании было выявлено, что у пациентов с «неэффективной» РЧА более часто отмечалась индукция ФП интраоперационно, что, по нашему мнению,

может быть связано с большей анизотропией тканей миокарда в этой группе.

Одним из факторов достижения более высокой кумулятивной отдаленной эффективности РЧА является проведение повторных процедур [3, 18, 21]. В нашем случае более низкий процент «отсроченной» эффективности также может быть связан с отказом пациентов и их законных представителей от повторных процедур РЧА и их выбором в пользу медикаментозного лечения.

В исследовании С.Е. Balla et al. (2018) показано, что практически все рецидивы очаговой ПТ после РЧА проявляются в течение 6 месяцев после аблации, однако, среди наших пациентов у 2 пациентов появились жалобы через 10 и 11 месяцев после аблации, что согласуется с рекомендациями экспертов по контролю СМЭКГ также и через 12 месяцев после операции [16, 25].

Прогнозирование риска неэффективности РЧА у пациентов с очаговой ПТ является весьма актуальным, так как выявление предикторов недостаточного эффекта РЧА позволит персонализировать стратегию ведения детей с данной нозологией.

### Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести немногочисленную выборку, что в первую очередь обусловлено редким выбором в пользу интервенционного лечения изучаемой патологии. Кроме того, отсутствие проверки разработанной прогностической модели не позволяет оценить ее работоспособность в клинической практике.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования была разработана прогностическая модель отсроченной эффективности РЧА очаговой ПТ у детей школьного возраста, которая показала, что такие факторы как плотность аритмии, наличие пресинкопе, количество эктопических очагов и наличие эктопического очага в правом предсердии, имели обратную связь с вероятностью развития эффективного исхода РЧА. Использование предложенной модели в совокупности с оценкой клинической картины заболевания позволит оптимизировать алгоритм принятия решения о тактике ведения пациентов школьного возраста при наличии относительных показаний к интервенционному лечению аритмии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кручина ТК, Егоров ДФ. Синусовые и предсердные тахикардии. В кн. Суправентрикулярные тахикардии у детей: клиника, диагностика, методы лечения. Санкт-Петербург 2011: 65-112 [Kruchina TK, Egorov DF. Sinus and atrial tachycardias. In Supraventricular tachycardias in children: manifestation, diagnosis, treatment. Saint-Petersburg 2011: 65-112. (In Russ)] ISBN 978-5-93339-174-6.
2. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW Jr. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol*. 1992;69(12): 1028-1032. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90858-v](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90858-v).
3. Kang KT, Etheridge SP, Kantoch MJ, et al. Current management of focal atrial tachycardia in children: a multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4): 664-670. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001423>.
4. Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA, et al. Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: results and treatment in children < 3 or > or = 3 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3): 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.031>.
5. Philip Saul J, Kanter RJ, Asirvatham S, 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>.
6. Moore JP, Patel PA, Shannon KM, et al. Predictors of myocardial recovery in pediatric tachycardia-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(7): 1163-1169. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.023>.
7. Benatar A, Dewals W. Incessant Ectopic Atrial Tachycardia in the Pediatric Age: Clinical Presentation and Therapeutic Options. *Ann Cardiol Cardiovasc Med*. 2018;2(2): 1016.
8. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J*;41(44):4258]. *Eur Heart J*. 2020;41(5): 655-720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>.
9. 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>.
10. Abo-Haded HM. Radiofrequency ablation changes the quality of life of children with supraventricular tachycardias. *Arch Dis Child*. 2015;100(8): 754-757. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306466>.
11. Krause U, Paul T, Bella PD, et al. Pediatric catheter ablation at the beginning of the 21st century: results from the European Multicenter Pediatric Catheter Ablation Registry 'EUROPA'. *Europace*. 2021;23(3): 431-440. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab325>.
12. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):1010-1017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.058>.
13. Свинцова ЛИ, Джаффарова ОЮ, Плотникова ИВ. Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей. *Российский кардиологический журнал*, 2019;7: 75-82. [Svintsova LI, Dzhaiffarova OYu, Plotnikova IV. Prediction of antiarrhythmic therapy ef-

- fectiveness in children. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;7:75-82 (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-75-82>.
14. Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377(9770): 1011-1018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62226-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62226-X).
  15. Конев АВ, Желяков ЕГ, Ардашев АВ. К вопросу о стандартизации проведения интервенционных вмешательств в аритмологии. В кн. Клиническая аритмология. / под ред. проф. А.В. Ардашева. Москва 2009: 1107-1159 [Konev AV., Jelyakov EG., Ardashev AV. On the issue of standardization of interventional interventions in arrhythmology. In Clinical arrhythmology. Moscow 2009: 1107-1159 (In Russ)] ISBN 978-5-98803-198-7.
  16. Ковалёв ИА, Хамнагадаев ИА, Свинцова ЛИ, и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(3): 133-143. [Kovalev IA., Khamnagadaev IA., Svintsova LI., et al. Supraventricular Tachycardia in Children. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(3):133-143 (In Russ)] <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024>.
  17. Бойцов СА, Колос ИП, Лидов ПИ, и др. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(6):4-60 [Boytsov SA, Kolos IP, Lidov PI, et al. National recommendations on the admission of athletes with cardiovascular system deviations to the training and competition process]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(6): 4-60. (In Russ)].
  18. Dieks JK, Müller MJ, Schneider HE, et al. Catheter Ablation of Pediatric Focal Atrial Tachycardia: Ten-Year Experience Using Modern Mapping Systems. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(3): 459-464. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1299-x>.
  19. Sahin GT, Kafali HC, Ozturk E, et al. Catheter ablation of focal atrial tachycardia in children using three-dimensional electroanatomic mapping system: a 6-year single-centre experience. *Cardiol Young*. 2021;31(5): 744-750. <https://doi.org/10.1017/S1047951120004527>.
  20. Hiippala A, Happonen JM. Population-based single-center outcome for pediatric catheter ablation of common supraventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1): 115-119. <https://doi.org/10.1111/pace.12511>.
  21. Kubuš P, Vít P, Gebauer RA, et al. Long-term results of paediatric radiofrequency catheter ablation: a population-based study. *Europace*. 2014;16(12): 1808-1813. <https://doi.org/10.1093/europace/euu087>.
  22. Ge H, Li X, Zhang Y, et al. Clinical course and treatment of ectopic atrial tachycardia in 144 children. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2015;53(3): 214-219. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.03.012>.
  23. Jiang H, Li XM, Li MT, et al. Clinical characteristics and radiofrequency ablation of focal atrial tachycardia in 125 children. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2020;58(11): 900-904. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20200308-00199>.
  24. Ponnusamy SS, Muthu G, Kumar M, et al. Safety, Efficacy, and Intermediate-Term Outcomes of Radiofrequency Catheter Ablation for Pediatric Arrhythmias. *Cureus*. 2020;12(9): e10488. Published 2020 Sep 16. <https://doi.org/10.7759/cureus.10488>.
  25. Balla C, Foresti S, Ali H, et al. Long-term follow-up after radiofrequency ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients. *J Arrhythm*. 2019;35(2): 290-295. Published 2019 Mar 7. <https://doi.org/10.1002/joa3.12172>.
  26. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2016 Sep 13;134(11): e234-5]. *Circulation*. 2016;133(14):e506-e574. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000311>.
  27. Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Ding YA, Chang MS. Focal atrial tachycardia: reanalysis of the clinical and electrophysiologic characteristics and prediction of successful radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(4): 355-365. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00924.x>.
  28. Anguera I, Brugada J, Roba M, et al. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol*. 2001;87(7):886-890. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01531-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01531-9).
  29. Lee PC, Hwang B, Chen SA, et al. The results of radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in children. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(5):655-661. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00727.x>.
  30. Toyohara K, Fukuhara H, Yoshimoto J, et al. Electrophysiologic studies and radiofrequency catheter ablation of ectopic atrial tachycardia in children. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(1): 40-46. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9809-3>.
  31. Vladinov G, Fermin L, Longini R. et al. Choosing the anesthetic and sedative drugs for supraventricular tachycardia ablations: A focused review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(11): 1555-1563. <https://doi.org/10.1111/pace.13511>.
  32. Lai LP, Lin JL, Wu MH, et al. Usefulness of intravenous propofol anesthesia for radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: infeasibility for pediatric patients with ectopic atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(9): 1358-1364. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1999.tb00629.x>.
  33. Kast B, Balmer C, Gass M, et al. Inducibility of atrioventricular nodal reentrant tachycardia and ectopic atrial tachycardia in children under general anesthesia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022;45(9): 1009-1014. <https://doi.org/10.1111/pace.14566>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1347><https://elibrary.ru/ПОРААК>

СЕМЕЙНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *RBM20*:  
МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФЕНОТИПА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.М.Римская<sup>1</sup>, П.С.Новиков<sup>1</sup>, Х.Ф.Салами<sup>1</sup>, Е.В.Кухарчук<sup>1</sup>, Н.А.Миронова<sup>1</sup>, С.В.Добровольская<sup>1</sup>,  
А.Г.Шестаков<sup>2</sup>, Е.В.Заклязьминская<sup>2</sup>, С.П.Голицын<sup>1</sup>

ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ Россия, Москва, ул. Академика Чазова,  
д. 15а; <sup>2</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского», Россия, Москва,  
Абрикосовский пер, д. 2.

Генетические причины все чаще оказываются ответственными за развитие внезапной смерти у молодых людей. В 2009 г. список генов, злокачественные мутации в которых ассоциированы с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и внезапной сердечной смертью (ВСС), пополнился геном *RBM20*. Высокий риск злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца при *RBM20*-ассоциированной ДКМП сделал пациентов с этой генетической патологией потенциальными кандидатами на имплантацию устройств для первичной профилактики ВСС. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует разнообразие клинических фенотипов, обусловленных злокачественной патогенной мутацией в гене *RBM20* в одной семье, варьирующих от случаев внезапной смерти, до малосимптомных форм. Кроме того, данный случай позволил впервые обнаружить наличие удлинения интервала QT за счет слияния с U-волной у носителей этой злокачественной семейной мутации. Удлинение интервала QT потенциально может вносить дополнительный вклад в формирование условий для развития желудочковых аритмий и риска ВСС у пациентов с этой редкой генетической патологией.

**Ключевые слова:** *RBM20*-кардиомиопатия; синкопальные состояния; внезапная сердечная смерть; желудочковые аритмии; дилатационная кардиомиопатия; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 07.03.2024 **Исправленная версия получена:** 06.05.2024 **Принята к публикации:** 04.06.2024

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

Е.М.Римская - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, П.С.Новиков - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, Х.Ф.Салами - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, Е.В.Кухарчук - ORCID ID 0009-0007-5062-5374, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, С.В.Добровольская - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, А.Г.Шестаков - ORCID ID 0000-0002-4596-8950, Е.В.Заклязьминская - ORCID ID 0000-0002-6244-9546, С.П.Голицын - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**Для цитирования:** Римская ЕМ, Новиков ПС, Салами ХФ, Кухарчук ЕВ, Миронова НА, Добровольская СВ, Шестаков АГ, Заклязьминская ЕВ, Голицын СП. Семейная кардиомиопатия, обусловленная мутацией в гене *RBM20*: многообразие клинических проявлений фенотипа. Клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 51-58. <https://doi.org/10.35336/VA-1347>.

FAMILIAL *RBM20*-CARDIOMYOPATHY: VARIOUS CLINICAL PHENOTYPES. CASE REPORT

Е.М.Rimskaya<sup>1</sup>, P.S.Novikov<sup>1</sup>, H.Salami<sup>1</sup>, E.V. Kukharchuk<sup>1</sup>, N.A.Mironova<sup>1</sup>, S.V.Dobrovolskaya<sup>1</sup>, A.G.Shestakov<sup>2</sup>,  
E.V.Zaklyazminskaya<sup>2</sup>, S.P.Golitsyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.I.Chazov NRMC of Cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russia, Moscow, 15a Academician Chazov str.; <sup>2</sup>Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Russia, Moscow, 2 Abricosovsky ave.

Genetic causes are increasingly found to be responsible for the development of sudden death in young people. Since 2009, pathogenic mutations in *RBM20* gene were recognized as an important cause of dilated cardiomyopathy (DCM) and sudden cardiac death (SCD). The high risk of malignant ventricular arrhythmias in *RBM20*-cardiomyopathy has made these patients potential candidates for the implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of SCD. The presented clinical case of malignant pathogenic mutation in the *RBM20* gene demonstrates different phenotypes, including DCM, SCD and asymptomatic forms in one family. Moreover, for the first time we described the presence of prolonged QT interval due to the fusion with U wave on ECG in carries of this malignant familial mutation. The prolonged QT interval may contribute to the development of ventricular arrhythmias and the increased risk of SCD in patients with this rare genetic pathology.

**Key words:** *RBM20*-cardiomyopathy; syncope; sudden cardiac death; ventricular arrhythmias; dilated cardiomyopathy; implantable cardioverter-defibrillator

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 07.03.2024 **Revision received:** 06.05.2024 **Accepted:** 04.06.2024

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

E.M.Rimsкая - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, P.S.Novikov - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, H.Salami - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, E.V.Kukharchuk - ORCID ID 0009-0007-5062-5374, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, S.V.Dobrovolskaya - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, A.G.Shestak - ORCID ID 0000-0002-4596-8950, E.V.Zaklyazminskaya - ORCID ID 0000-0002-6244-9546, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**For citation:** Rimsкая EM, Novikov PS, Salami H, Kukharchuk EV, Mironova NA, Dobrovolskaya SV, Shestak AG, Zaklyazminskaya EV, Golitsyn SP. Familial *RBM20*-cardiomyopathy: various clinical phenotypes. Case report. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 51-58. <https://doi.org/10.35336/VA-1347>.

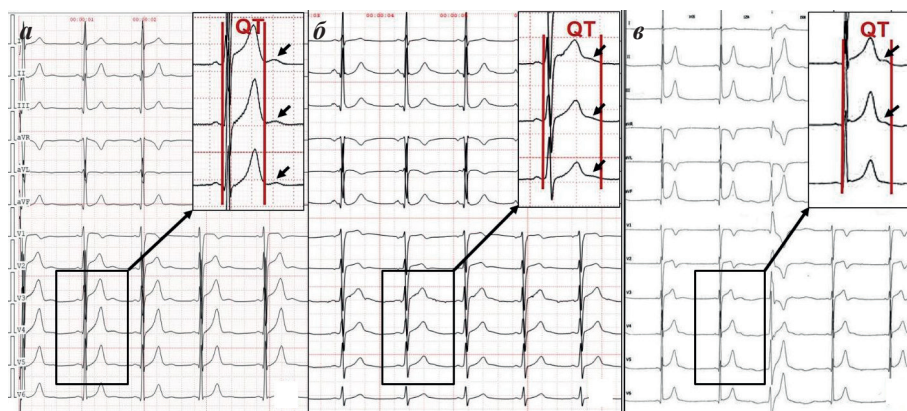
Ежегодно в мире на внезапную сердечную смерть (ВСС) приходится более 4 миллионов случаев [1]. Несмотря на то, что риск ВСС увеличивается с возрастом, случаи внезапной смерти среди молодых людей не являются редкостью. На сегодняшний день, согласно официальной статистике, ежегодно внезапно умирают от 1100-9000 молодых людей в Европе и от 800 до 6200 - в США [2, 3]. В тех случаях, когда выявить структурное заболевание сердца по результатам аутопсии не удастся, причиной внезапной смерти являются злокачественные желудочковые аритмии, обусловленные генетически детерминированными каналопатиями (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT, катехоламинозависимая желудочковая тахикардия) [4]. В то же время, злокачественные желудочковые аритмии могут служить лишь одним из проявлений тяжелых структурных заболеваний сердца, одним из которых является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

Генетические причины ДКМП чрезвычайно гетерогенны. Описаны более 100 генов с различными функциями, ассоциированные с развитием ДКМП [5], и список заинтересованных генов продолжает пополняться. К ним относятся гены, кодирующие белки саркомера, отвечающие за цитоархитектонику и целостность ядерной мембраны, осуществляющие ионный транспорт и обеспечивающие функцию митохондрий [6]. Рабочая группа по ДКМП международного консорциума Clinical Genome (<https://clinicalgenome.org/>) провела детальный анализ доказательной базы непрерывно растущего массива данных о связи генетических изменений с развитием моногенной ДКМП. Из всего спектра генов только для 19 (*ACTC1*, *ACTN2*, *BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *JPH2*, *LMNA*, *MYH7*, *NEXN*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNI2*, *TNNI3*, *TPM1*, *TTN*, *VCL*) существует достаточная клиническая, патофизиологическая и экспериментальная доказательная база, и именно

эти гены в настоящее время рекомендованы для рутинной генетической диагностики ДКМП [7].

Мутации в гене *RBM20* (RNA binding motif protein, 20), контролирующем кардиоспецифический сплайсинг целого ряда генов, в свою очередь, кодирующих ионные каналы и саркомерные белки, являются причиной 2-3% случаев семейной ДКМП [8]. Клинические проявления *RBM20*-ассоциированных форм ДКМП характеризуются высоким риском злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца, что делает этих пациентов потенциальными кандидатами на имплантацию устройств для первичной профилактики ВСС [9]. В настоящей работе мы описываем семейную форму ДКМП с жизнеугрожающими нарушениями ритма, вызванную гетерозиготной мутацией NM\_001134363:c.1907G>A (p.Arg636His) в гене *RBM20*.

Пациент А (III.1), был госпитализирован для обследования в связи с однократным эпизодом потери сознания, развившимся на фоне физической и эмоциональной нагрузки. Потеря сознания сопровождалась мышечными «подергиваниями». Через 1-2 минуты пациент пришел в себя. Была вызвана бригада скорой медицинской



**Рис. 1. Электрокардиография (ЭКГ) пациента А.: а - ЭКГ покоя, частота сердечных сокращений (ЧСС) 61 уд/мин, QT = 400 мс, QTc = 472 мс. (обращает на себя внимание наличие дискретной U-волны преимущественно в боковых грудных отведениях - отмечено стрелками; б - повторно снятая ЭКГ покоя, ЧСС = 76 уд/мин, QT = 440 мс, QTc = 512 мс (U-волна накладывается на конечную часть волны Т); в - фрагмент записи холтеровского мониторинга ЭКГ (при минимальной ЧСС 52 уд/мин, QT = 520 мс, U-волна становится частью волны Т (отмечено стрелками), интервал QT отмечен вертикальными линиями. Значение интервала QT определялось согласно Е. Lepeshkin и В. Surawicz, 1953 [10]. Скорость записи 25 мм/с.**

помощи, зафиксировавшая на электрокардиограмме (ЭКГ) синусовую тахикардию до 125 уд/мин.

В ходе обследования в стационаре при физикальном осмотре патологии выявлено не было. По результатам лабораторного обследования все показатели общего, биохимического анализов крови, уровня гормонов щитовидной железы находились в пределах нормальных значений (калий - 5,1 ммоль/л, магний - 1,05 ммоль/л, pro-BNP - 69,5 пг/мл, T4 свободный - 16,41, тиреотропный гормон - 1,45 мМЕ/мл). По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) подтверждены нормальные значения конечно-диастолического размера (КДР) и конечно-диастолического объема (КДО) левого желудочка (ЛЖ) (КДР ЛЖ = 5,6 см при нормальном значении до 5,8 см у мужчин, КДО

ЛЖ = 146 мл при норме до 150 мл у мужчин). При этом выявлено некоторое увеличение конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ (4,4 см при норме до 4,0 см у мужчин) и индексированного КДО ЛЖ (78,1 мл/м<sup>2</sup>, при норме до 74 мл/м<sup>2</sup> у мужчин), увеличение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ (76 мл, при норме до 61 мл у мужчин), а также индексированного КСО ЛЖ (40,6 мл/м<sup>2</sup> при норме до 31 мл/м<sup>2</sup> - муж). Умеренно сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 46-48%. Размеры правых камер сердца и левого предсердия, толщина стенок левого и правого желудочка находились в пределах нормы. Патологии клапанного аппарата не выявлялось, митральная и трикуспидальная регургитация соответствовали первой степени.

В связи с отклонением от нормальных значений ряда показателей ЭхоКГ и в соответствии с новыми рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению желудочковых аритмий 2022 года [9] пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием препаратом гадолиния. Результаты этого исследования также подтвердили расширение полости ЛЖ (КДР ЛЖ 6,0 см, КСР ЛЖ 5,2 см, КДО ЛЖ 185,8 мл КДО ЛЖ индексируемый 99,2 мл/м<sup>2</sup>), а также несколько более выраженное снижение ФВ ЛЖ (40%). Признаков феномена «позднего накопления» контрастного препарата в миокарде желудочков обнаружено не было.

Эпизод синкопального состояния у пациента А. стал поводом для более подробного обследования в связи с весьма отягощенным семейным анамнезом: прослеживалось 3 случая ВСС в молодом возрасте, два из которых были ассоциированы с физическим и эмоциональным напряжением, а один случай произошел в состоянии покоя, ночью во сне. Это потребовало исключения широкого круга наследственных заболеваний сердца, прежде всего, синдромов удлиненного интервала QT и Бругада, а также катехоламинзависимой желудочковой тахикардии.

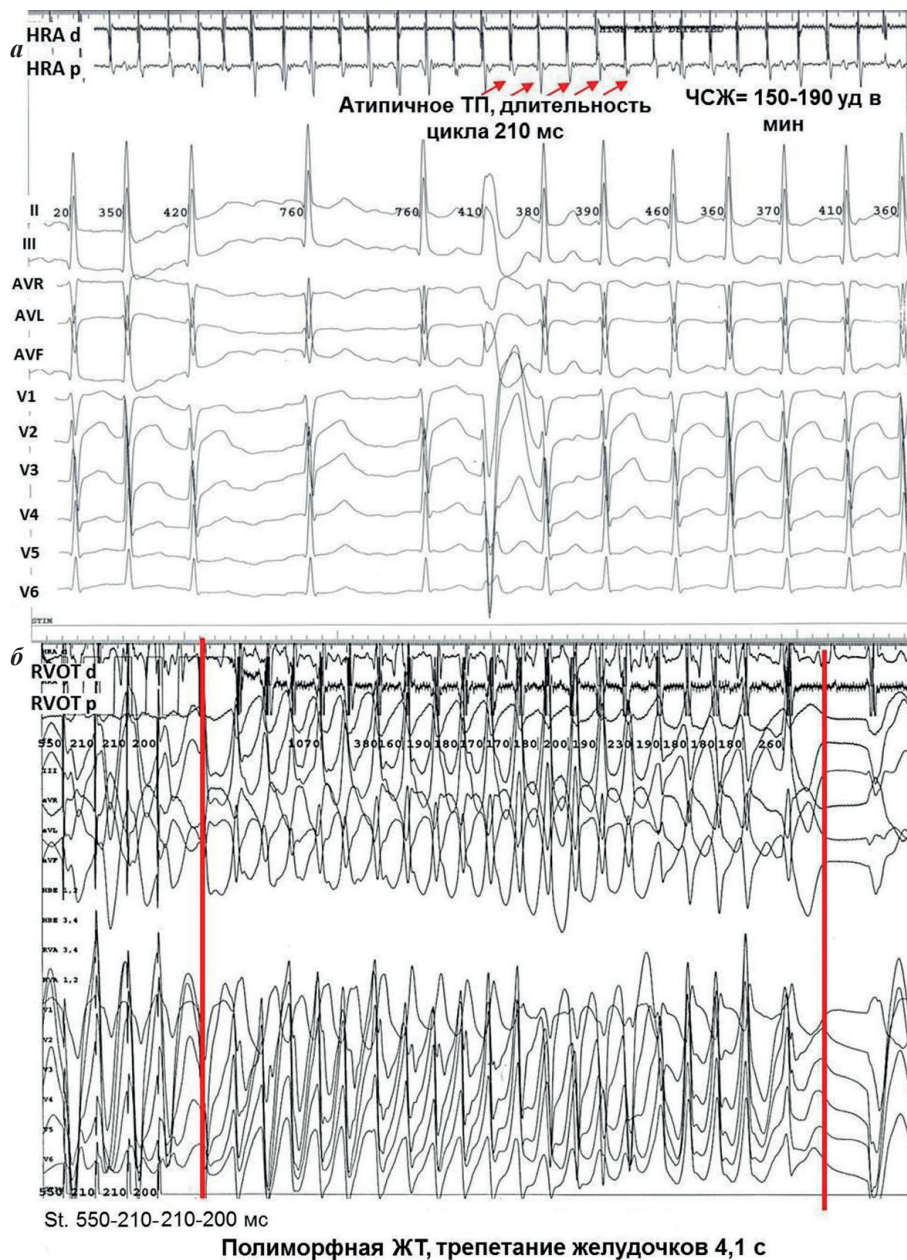


Рис. 2. Результаты электрофизиологического исследования сердца пациента А.: а - индукция одиночным экстрасимулом пароксизма атипичного трепетания предсердий с переходом в фибрилляцию предсердий с ЧСЖ=150-190 ударов в минут при программной стимуляции; б - индукция эпизода полиморфной желудочковой тахикардии длительностью 4 с. при программной стимуляции правого желудочка тройным экстрасимулом.

При анализе ЭКГ покоя пробанда (рис. 1) ЭКГ-феномена Бругада обнаружено не было, однако обращало на себя внимание наличие дискретной U-волны, которая в некоторых отведениях накладывалась на нисходящее колено Т. При нормальных значениях интервала QT отмечалось увеличение скорректированного значения этого показателя до 470-500 мс (рис. 1а,б). Удлинение интервала QT регистрировалось в т.ч. по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ): на фоне минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) 52 удара в минуту абсолютное значение интервала QT составило 520 мс (рис. 1в), при этом значимые нарушения ритма у пациента не регистрировались.

Для исключения синдрома Бругада нами была выполнена провокационная диагностическая проба с препаратом IА класса (прокаиномид, 10 мг/кг в течение 20 мин) [11]. Проба не выявила изменений морфологии комплекса QRS, а также сегмента ST в отведениях V1 и V2, характерных для синдрома Бругада, что позволило исключить этот диагноз.

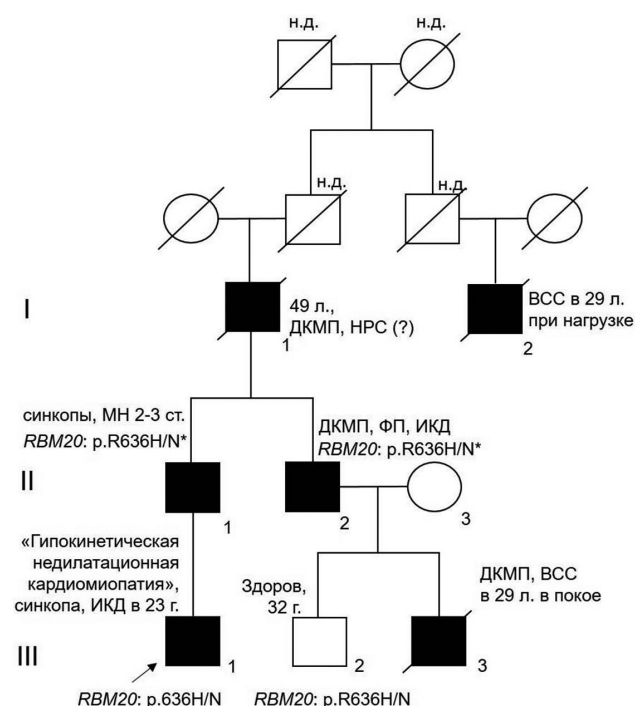
Для исключения катехоламинзависимой желудочковой тахикардии нами была проведена проба с эpineфрином по протоколу клиники Mayo [12]. В ходе проведения пробы на фоне максимальной дозы 0,3 мкг/кг/мин отмечалось появление желудочковой экстрасистолы, однако патогномоничная для этой врожденной каналопатии полиморфная желудочковая тахикардия индуцирована не была.

Несмотря на то, что применение пробы с эpineфрином для исключения синдрома удлиненного интервала QT не фигурирует в клинических рекомендациях по диагностике и лечению желудочковых тахикардий 2022 года [9], как это было в предыдущих версиях рекомендаций, на фоне введения эpineфрина в дозе 0,05-0,1 мкг/кг/мин нами было зафиксировано увеличение интервалов QT (с 420 до 480 мс) и скорректированного интервала QT (с 383 до 529 мс), непропорциональное увеличению частоты сердечных сокращений (с 49 до 73 уд/мин).

Учитывая связь синкопального состояния с физической нагрузкой, была проведена проба с физической нагрузкой на велоэргометре с резким прекращением нагрузки. В ходе пробы нарушения ритма сердца не индуцированы, снижения артериального давления не зафиксировано. Отмечалось удлинение интервала QTс до 520 мс в раннем восстановительном периоде. Удлинение скорректированного интервала QT до 530 мс было вновь отмечено также в ходе стресс-ЭхоКГ на высоте физической нагрузки. Вместе с тем признаков скрытой коронарной недостаточности обнаружено не было. В течение пробы регистрировались редкие одиночные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Согласно современным рекомендациям, увеличение скорректированного значения интервала QT в раннем восстановительном периоде может свидетельствовать в пользу диагноза синдрома удлиненного QT [13]. Однако в картину первичной «электрической болезни сердца» не укладывались данные ЭхоКГ и МРТ сердца, свидетельствующие о снижении систолической функции ЛЖ и расширении его полости. В соответствии с

действующим в 2022 согласительным документом рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда европейского общества кардиологов, наличие глобальной систолической дисфункции ЛЖ, определенной как ФВ < 45%, не объяснимой его аномальным наполнением или коронарной болезнью сердца и подтвержденной данными ЭхоКГ и МРТ, соответствовало диагнозу гипокинетической кардиомиопатии [14]. Необходимо отметить, что в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиомиопатиям 2023 г. термин «гипокинетической недилатационной кардиомиопатии» заменен термином «недилатационной кардиомиопатии ЛЖ», что включает в себя все случаи неишемического поражения ЛЖ, с наличием рубцов или жировой инфильтрацией, вне зависимости от нарушения локальной или глобальной сократимости, а также пациентов с гипокинезией ЛЖ без рубцового поражения [15].

Учитывая, что причина синкопального состояния по-прежнему оставалась неизвестной, в



**Рис. 3. Родословная семьи пациента А, где пробанд показан стрелкой, закрытыми символами показаны члены семьи, имеющие указания на ДКМП и/или умершие внезапно, перечеркнутыми символами показаны умершие члены семьи, возраст смерти указан, если известен. Номера поколений обозначены римскими цифрами, номер человека в поколении - арабскими. RBM20: p.636H/N - носитель мутации p.R636H в гене RBM20 в гетерозиготном состоянии, генетически подтвержденный. RBM20: p.6436H/N\* - облигатный носитель мутации p.R636H в гене RBM20, генетически не подтвержденный. ВСС - внезапная сердечная смерть, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МН - митральная недостаточность, НРС - нарушения ритма сердца, ФП - фибрилляция предсердий, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.**

соответствии с европейскими и всероссийскими рекомендациями, пациенту с гипокINETической недилатационной кардиомиопатией было проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) [9]. По результатам ЭФИ атриовентрикулярное (АВ) проведение и проведение по системе Гиса-Пуркинье были в пределах нормальных значений: величина интервала АН составила 72 мс при нормальных значениях 55-125 мс, величина НВ - 52 мс, при нормальных значениях 35-55 мс, точка Венкебаха АВ-узла была в пределах нормы и составила 180 импульсов в минуту. При программной стимуляции одиночным экстрастимулом был индуцирован пароксизм атипичного трепетания предсердий с переходом в фибрилляцию предсердий с ЧСЖ=150-190 уд в мин (рис. 2 а). Данная аритмия имела устойчивый характер и потребовала проведение электроимпульсной терапии.

Следующим этапом пациенту проводился стандартный протокол частой и программной стимуляции желудочков из двух точек - вершины правого желудочка и выносящего тракта правого желудочка последовательно одиночным, парным и тройным экстрастимулами до определения эффективного рефрактерного периода желудочков. При программной стимуляции правого желудочка тройным экстрастимулом индуцировано 2 эпизода полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) длительностью 4 сек и 3,5 сек, что сопровождалось ощущением головокружения (рис. 2б). Воспроизводимая индукция 2 неустойчивых эпизодов ЖТ при программной стимуляции позволяет предполагать наличие аритмогенного субстрата развития клинически значимых желудочковых аритмий. Таким образом, при программной стимуляции сердца во время ЭФИ был выявлен спектр суправентрикулярных и

желудочковых нарушений ритма сердца, свидетельствующий об «уязвимости» как миокарда желудочков, так и предсердий.

Анализ общепринятых диагностических критериев синдрома удлинённого QT с вычислением соответствующих баллов [6, 14] обнаруживает у нашего пациента наличие трех признаков: 1) удлинение интервала QTc более 480 мс на ЭКГ покоя (3 балла по шкале); 2) синкопальное состояние, возникшее на фоне стресса (2 балла); 3) необъяснимая внезапная сердечная смерть среди членов семьи моложе 30 лет (0,5 баллов). Согласно алгоритму диагностики синдрома удлинённого QT [16] пациенту присвоено 5,5 баллов, что соответствует «определённому» синдрому удлинённого QT. Таким образом, клинический диагноз на данном этапе был сформулирован как «ГипокINETическая недилатационная кардиомиопатия (семейная). Нарушение ритма сердца: синдром удлинённого QT. Синкопальное состояние от 25.09.2021 г.». Учитывая семейный характер заболевания, пациент был направлен на консультацию врача-генетика и ДНК-диагностику [9]. Пациенту было выполнено полноэкзомное секвенирование (WES, whole exome sequencing) с поиском мутаций в генах, ответственных за известные первичные аритмогенные синдромы и кардиомиопатии. В результате исследования у пациента был выявлен редкий генетический вариант NM\_001134363:c.1907G>A (p.R636H) в гене RBM20, в гетерозиготном состоянии (Класс патогенности V, Патогенный), многократно описанный у пациентов с ДКМП [17-20].

Таким образом, план обследования пациента, реализованный нами в 2021 г, оказался полностью соответствующим более поздней версии европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению желудочковых аритмий, вышедших в 2022 [9]. Со-

Таблица 1.

Родословная семьи пациента А.

| Член семьи | Наличие мутации RBM20 p.R636H/N          | Возраст на 2022 г   | ФВ ЛЖ (%) | Синкопы | МН      | НРС  | QTc max | ИКД |
|------------|------------------------------------------|---------------------|-----------|---------|---------|------|---------|-----|
| I.1        | (?), не тестирован                       | Умер в 49 лет (ХСН) | н.д.      | н.д.    | н.д.    | н.д. | н.д.    | -   |
| I.2        | (?), не тестирован                       | Умер в 29 лет (ВСС) | н.д.      | н.д.    | н.д.    | +    | н.д.    | -   |
| II.1       | Облигатный носитель R636H, не тестирован | 60                  | 50-54%    | +       | 2-3 ст. | нет  | 470     | -   |
| II.2       | Облигатный носитель R636H, не тестирован | 63                  | 20-25%    | нет     | 2       | ФП   | н.д.    | +   |
| III.1      | Пробанд, носитель R636H, подтвержден     | 23                  | 40%       | +       | 3 ст.   | ЖНРС | 530     | +   |
| III.2      | Носитель R636H, подтвержден              | 32                  | 55-56%    | нет     | 0-1 ст. | нет  | 520     | нет |
| III.3      | (?), не тестирован                       | Умер в 29 лет (ВСС) | ДКМП      | нет     | 1-2     | ЖНРС | 500     | -   |

Примечания: ВСС - внезапная сердечная смерть, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, ЖНРС - желудочковые нарушения ритма сердца, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МН - митральная недостаточность, н.д. - нет данных, НРС - нарушения ритма сердца, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ФП - фибрилляция предсердий.

гласно этим рекомендациям, у пациентов с гипокинетической недилатационной кардиомиопатией при снижении ФВ ЛЖ  $<50\%$  и наличии двух факторов риска (необъяснимое синкопе и наличие патогенного варианта в гене RBM20) рекомендуется рассмотреть имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Учитывая молодой возраст пациента, отсутствие показаний к кардиостимуляции, было принято решение об имплантации больному подкожного кардиовертера-дефибриллятора. Операция прошла без осложнений. Диагноз был сформулирован как «Гипокинетическая недилатационная кардиомиопатия, обусловленная мутацией в гене RBM20. Синдром удлиненного интервала QT. Синкопальное состояние. Имплантация подкожного кардиовертера-дефибриллятора «EMBLEM MRI S-ICD». Пациент был выписан с рекомендациями проверки параметров имплантированного подкожного ИКД 1 раз в полгода, приема метопролола 50 мг/сут под контролем ЧСС, периндоприла 4 мг/сут под контролем АД, а также выполнения скрининга на носительство выявленной мутации в гене RBM20 у доступных для исследования членов семьи. В ходе динамического наблюдения за пациентом в течение следующего года по данным телеметрического контроля параметров работы подкожного ИКД аритмических событий не было. По данным ЭхоКГ, существенной отрицательной динамики размеров камер сердца или сократительной функции миокарда не выявлено.

С учетом результатов генетического исследования был проведен повторный анализ семейных данных (рис. 3). Была подробно восстановлена история заболевания двоюродного брата (III.3), умершего внезапно в возрасте 29 лет (см. рис. 3, табл. 1).

Прогрессирующая дисфункция ЛЖ прослеживалась на серии результатов УЗИ сердца пациента III.3 с возраста 18 лет. По данным ЭхоКГ, выполненной в возрасте 23 лет, отмечалась выраженная дилатация полости ЛЖ (КДР 6,8 см, КСР 5,9 см), ФВ ЛЖ составляла 33%. Обсуждался воспалительный генез ДКМП, в связи с чем пациенту выполнялась МРТ сердца, не выявившая признаков накопления контрастного препарата. Признаки активного воспалительного поражения миокарда не были обнаружены и по результатам эндомикардиальной биопсии, патоморфологическая картина соответствовала дилатационной кардиомиопатии. ИКД пациенту III.3 на тот момент рекомендован не был. При сравнении ЭКГ пробанда (рис. 4а) и III.3 (рис. 4б), у обоих была отмечена U-волна в боковых грудных отведениях. Нами был тщательно обследован другой родствен-

ник (III.2) (см. рис. 3, табл. 1), который на момент обследования (возраст 23 года) был практически здоров (по данным ЭхоКГ расширения камер сердца не выявлено, ФВ ЛЖ 55-56%). На ЭКГ пациента III.2 также была отмечена U-волна в боковых грудных отведениях при продолжительности интервала QT 520 мс (рис. 4в). По результатам каскадного семейного скрининга, у пациента III.2 также была выявлена мутация p.R636H в гене RBM20 в гетерозиготном состоянии. Таким образом, член семьи III.2 в настоящий момент является генотип-позитивным фенотип-негативным носителем патогенной мутации. В соответствии с рекомендациями ESC 2023 [15] пациенту было рекомендовано проведение МРТ сердца с контрастным усилением и динамическое наблюдение.

По данным семейного анамнеза, в двух предшествующих поколениях, у ещё троих членов семьи (I.1, I.2 и II.2) были диагностированы кардиологические заболевания. Пациент II.2 в течение более 10 лет наблюдается по поводу ДКМП, хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ (25%), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, по поводу которой выполнялась криоизоляция устьев легочных вен. В возрасте 53 лет ему был установлен ИКД с целью первичной профилактики ВСС, за время 10-летнего наблюдения срабатываний устройства не отмечалось. Отец пробанда, пациент II.1, был нами обследован в возрасте 60 лет. По результатам обследования дилатации камер сердца, снижения сократимости ЛЖ не получено, однако выявлена миксоматозная дегенерация митрального клапана с митральной недостаточностью 2-3 степени. В анамнезе у пациента II.1 - три синкопальных состояния, два из которых можно расценить как вазовагальные обмороки, третье возникло при физической нагрузке. От дополнительного обследования пациент II.1 воздержался.

Таким образом, в семье прослеживается ауто-сомно-доминантный тип наследования злокачествен-

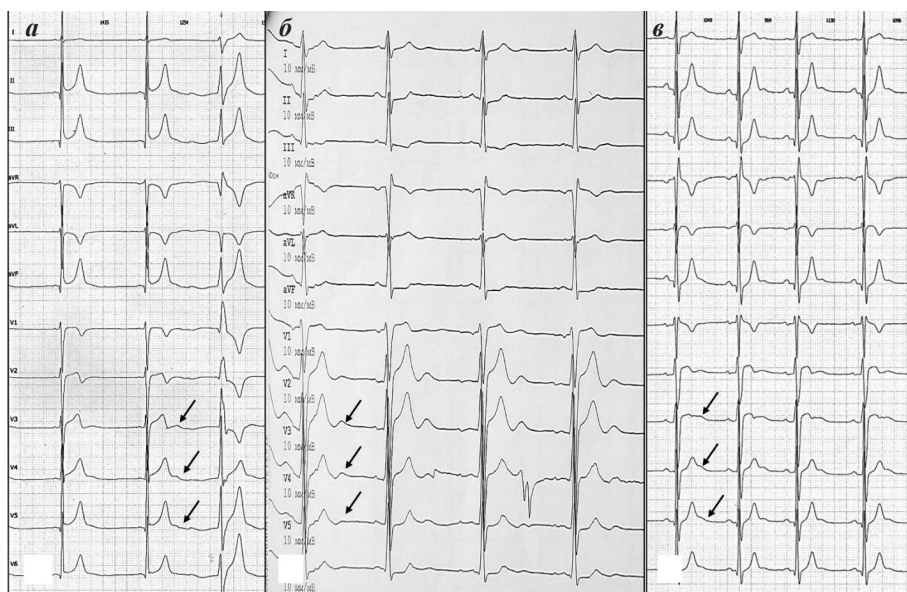


Рис. 4. ЭКГ пациентов приведенной семьи: а - ЭКГ, пробанда, пациента А (III.1), б - ЭКГ, внезапно умершего двоюродного брата пробанда (III.3) (видна дискретная U-волна), в - ЭКГ второго двоюродного брата пробанда (III.2), видна U-волна, являющаяся частью интервала QT (QT = 520 мс).

ной мутации, проявляющейся ДКМП, различными нарушениями ритма сердца и ВСС (рис. 3, табл. 1).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 2009 г. список генов, ответственных за развитие кардиомиопатий с риском ВСС, пополнился геном *RBM20*, злокачественность мутаций в котором была наглядно продемонстрирована на примере двух семей, где на протяжении нескольких поколений регистрировались случаи ДКМП и ВСС [15]. Ген *RBM20* кодирует белок, содержащий мотив для распознавания РНК. Этот высокоспециализированный белок экспрессируется в поперечно-полосатой мускулатуре, сердце, и регулирует транскрипцию и кардиоспецифичную трансляцию более 30 белков. Наиболее изученной мишенью сплайсинга *RBM20* является ген *TTN*, который кодирует гигантский саркомерный белок титин. Важно отметить, что мутации в самом гене титина являются частыми причинами ДКМП, отвечая за приблизительно 20% семейных случаев и порядка 15% спорадических случаев ДКМП. При этом течение *TTN*-опосредованных кардиомиопатий характеризуется меньшей злокачественностью, что объясняется разнообразием внутриклеточных мишеней белка *RBM20* [21, 22].

Помимо титина, ген *RBM20* регулирует кардиоспецифичный сплайсинг генов ионных каналов (*CACNA1C*, *RYR2*, *TRDN* и др.), саркомерных и саркомер-ассоциированных белков (*ENAH*, *FHOD3*, *LDB3*, *LMO7*, *MLIP*, *MYH7*, *MYOM1*, *OBSCN*, *TNNT2*), кальций-кальмодулин зависимых киназ (*CAMK2G*, *CAMK2D*, *KALRN*, и др.) и адгезивных белков, ответственных за межклеточные взаимодействия [22]. Примечательно, что в каждом из этих генов-мишеней описаны мутации, являющиеся независимой причиной всех известных типов кардиомиопатий или аритмогенных синдромов (катехоламинзависимая желудочковая тахикардия, синдром удлиненного интервала QT, идиопатическая ЖТ). Поэтому нарушения количества или свойств белка *RBM20* могут сопровождаться широким спектром клинических проявлений, зависящих от того, функции каких белков-мишеней могут оказаться нарушенными.

Приведенное клиническое наблюдение впервые продемонстрировало удлинение интервала QT за счет U-волны, сливающейся с конечной частью волны T, у пациентов с семейной кардиомиопатией, обусловленной мутацией в гене *RBM20*. На сегодняшний день существуют экспериментальные научные данные, свидетельствующие об увеличении интервала QT у лабораторных животных с геном *RBM20*, инактивированным с помощью методики генного нокаута [23]. При этом в имеющихся в литературе описаниях клинических случаев подобных семейных кардиомиопатий данные об изменении интервала QT на ЭКГ отсутствуют. Обнаруженные нами изменения интервала QT у членов описанной семьи, возможно, обусловлены воздействием *RBM20* на гены кальциевых каналов и могут вносить дополнительный вклад в аритмогенез у этой категории пациентов. По ре-

зультатам проведенного генетического исследования у пробанда (III.1) в описанной семье была выявлена гетерозиготная замена в 9-м экзоне гена *RBM20*, с.1907G>A (NM\_001134363). Эта мутация приводит к замещению аргинина (R) на гистидин (H) в высоко консервативном участке из 6 аминокислот PRSRSP (аминокислотные остатки 633-638) в RS-домене белка - p.Arg636His. Изменение любой из этих аминокислот сопровождается миссенс-вариантами p.Arg636Ser и p.Arg636Cys [17, 18]. Указанные мутации превалируют у больных с ДКМП: в работе T.M. Heu et al. 2019 г. мутация p.Arg636His была выявлена у 16 больных, а мутация p.Arg636Ser у 47 больных [24]. Замена любой аминокислоты RS-домена приводит к нарушению взаимодействия Rbm20 с транспортном-3 и нарушает его локализацию в ядре [25]. В настоящее время описаны мутации в каждой из шести позиций RS-домена, и во всех случаях они приводят к кардиомиопатии с доминирующим дилатационным фенотипом, фибрилляцией предсердий и высоким риском внезапной сердечной смерти [26, 27].

Представленное нами семейное наблюдение также демонстрирует разнообразие клинических фенотипов, варьирующих от случаев ВСС, ДКМП до бессимптомных форм, как, например, у родственника пробанда - III.2. Согласительный документ 2016 г. предпринял попытку классификации фенотипического разнообразия клинических форм в семьях со злокачественными мутациями, внедрив термин гипокINETической недилатационной кардиомиопатии, как промежуточной стадии, предшествующей развернутой картине дилатационной кардиомиопатии. Согласно этому документу, для родственников, являющимися носителями мутации, характерна доклиническая фаза без кардиальных проявлений, которая может в дальнейшем быстро прогрессировать вплоть до тяжелых нарушений насосной функции сердца с развитием сердечной недостаточности [14]. Современные рекомендации не предусматривают методов профилактики ВСС для бессимптомных носителей патогенных мутации. Однако факт наличия патогенной мутации в контексте нашего семейного наблюдения служит основанием для динамического наблюдения за родственником пробанда - III.2. При этом решение вопроса о необходимости применения мер профилактики ВСС может быть пересмотрено в течение жизни пациента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует разнообразие клинических фенотипов, обусловленных злокачественной патогенной мутацией в гене *RBM20* в одной семье, варьирующих от случаев внезапной смерти до малосимптомных форм. Кроме того, данный случай позволил впервые обнаружить наличие удлинения интервала QT за счет слияния с U- волной у носителей злокачественной семейной мутации. Удлинение интервала QT потенциально может вносить дополнительный вклад в формирование условий для развития желудочковых аритмий и риска ВСС у пациентов с этой редкой генетической патологией.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Mendis SPP, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32: 1881-1884. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00491-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00491-4).
3. van der Werf C, Hendrix A, Birnie E et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace*. 2016;18(4): 592-601. <https://doi.org/10.1093/europace/euv059>.
4. Skinner JR, Winbo A, Abrams D et al. Channelopathies that lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1): 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.09.007>.
5. Peters S, Johnson R, Birch S et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020 Apr;29(4): 566-574. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.018>.
6. Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15: 375.
7. Jordan E, Peterson L, Ai T et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1): 7-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>.
8. Wells QS, Becker JR, Su YR et al. Whole Exome Sequencing Identifies a Causal *RBM20* Mutation in a Large Pedigree With Familial Dilated Cardiomyopathy *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6: 317-326. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000011>.
9. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Marta de Riva et al, ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*. 2022;43(40): 3997-4126, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
10. Lepeshkin E., Sueawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3): 378-88. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>.
11. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(6): 958-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.965947>.
12. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(5): 413-21. <https://doi.org/10.4065/77.5.413>.
13. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011 15;124(20): 2187-94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028258>.
14. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23): 1850-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>.
15. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37): 3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
16. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88(2): 782-4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782>.
17. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 930-941.
18. Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, et al. Identification of novel mutations in *RBM20* in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2010;3(3): 90-7. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2010.00198.x>.
19. Wells QS, Becker JR, Su YR et al. Whole exome sequencing identifies a causal *RBM20* mutation in a large pedigree with familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4): 317-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000011>.
20. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(34): 2327-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv253>.
21. Herman DS, Lam L, Taylor MR et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7): 619-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>.
22. Lennermann D, Backs J, van den Hoogenhof MMG. New Insights in *RBM20* Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(5): 234-246. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00475-x>.
23. Ihara K, Sasano T, Hiraoka Y et al. A missense mutation in the RSRP stretch of *Rbm20* causes dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1): 17894. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74800-8>.
24. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T et al. Pathogenic *RBM20*-Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3): e005700. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700>.
25. Kornienko J, Rodríguez-Martínez M, Fenzl K et al. Mislocalization of pathogenic *RBM20* variants in dilated cardiomyopathy is caused by loss-of-interaction with Transportin-3. *Nat Commun*. 2023;14(1): 4312. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39965-6>.
26. Koelemen J, Gotthardt M, Steinmetz LM et al. *RBM20*-Related Cardiomyopathy: Current Understanding and Future Options. *J Clin Med*. 2021;10(18): 4101. <https://doi.org/10.3390/jcm10184101>.
27. Parikh VN, Caleshu C, Reuter C et al. Regional Variation in *RBM20* Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3): e005371. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005371>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1352><https://elibrary.ru/PVUTLU>

ФОРМИРОВАНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ КОРОНАРНО-ПРАВОПРЕДСЕРДНОЙ ФИСТУЛЫ  
У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ  
ПОСТИНЦИЗИОННОЙ ПРАВОПРЕДСЕРДНОЙ ТАХИКАРДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДУЛЯ  
ABLATION INDEX: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.Б.Кропоткин, Э.А.Иваницкий, А.П.Царегородцев, А.А.Вырва, В.А.Сакович

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Россия, Красноярск, Караульная ул., д. 45.

*Представляем случай формирования бессимптомной коронарно-правопредсердной фистулы у пациентки после нефлюороскопической радиочастотной катетерной абляции постинцизионной правопредсердной тахикардии с использованием модуля ABLATION INDEX.*

**Ключевые слова:** нефлюороскопическая катетерная абляция; радиочастотная абляция; коронарно-предсердная фистула; постинцизионная предсердная тахикардия; индекс абляции

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 14.03.2024 **Исправленная версия получена:** 01.08.2024 **Принята к публикации:** 12.08.2024

**Ответственный за переписку:** Кропоткин Евгений Борисович, E-mail: [kroj@inbox.ru](mailto:kroj@inbox.ru)

Е.Б.Кропоткин - ORCID ID 0000-0001-9094-378X, Э.А.Иваницкий - ORCID ID 0000-0002-4946-8005, А.А.Вырва - ORCID ID 0000-0002-6937-9544, В.А.Сакович - ORCID ID 0000-0001-7743-8770

**Для цитирования:** Кропоткин ЕБ, Иваницкий ЭА, Царегородцев АП, Вырва АА, Сакович ВА. Формирование бессимптомной коронарно-правопредсердной фистулы у пациентки после нефлюороскопической радиочастотной катетерной абляции постинцизионной правопредсердной тахикардии с использованием модуля ABLATION INDEX: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 59-63. <https://doi.org/10.35336/VA-1352>.

ASYMPTOMATIC CORONARY-ATRIAL FISTULA FORMATION AFTER ZERO FLUORO CATHETER  
ABLATION FOR INCESSANT RIGHT ATRIAL TACHYCARDIA USING ABLATION INDEX MODULE:  
CASE REPORT

Е.В.Kropotkin, Е.А.Ivanitskiy, А.Р.Tsaregorodtsev, А.А.Vyrva, V.A.Sakovich

FSBI "Federal Center of Cardiovascular Surgery" of the MH RF, Russia, Krasnoyarsk, 45 Karaulnaya str.

*We present a case of asymptomatic coronary-atrial fistula formation after zero fluoro catheter ablation for incessant right atrial tachycardia using ABLATION INDEX module.*

**Key words:** zero fluoro catheter ablation; radiofrequency ablation; coronary-atrial fistula; incessant atrial tachycardia; ablation index

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 14.03.2024 **Revision received:** 01.08.2024 **Accepted:** 12.08.2024

**Corresponding author:** Evgeny Kropotkin, E-mail: [kroj@inbox.ru](mailto:kroj@inbox.ru)

Е.В.Kropotkin - ORCID ID 0000-0001-9094-378X, Е.А.Ivanitskiy - ORCID ID 0000-0002-4946-8005, А.А.Vyrva - ORCID ID 0000-0002-6937-9544, V.A.Sakovich - ORCID ID 0000-0001-7743-8770

**For citation:** Kropotkin EB, Ivanitskiy EA, Tsaregorodtsev AP, Vyrva AA, Sakovich VA. Asymptomatic coronary-atrial fistula formation after zero fluoro catheter ablation for incessant right atrial tachycardia using ablation index module: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 59-63. <https://doi.org/10.35336/VA-1352>.

Постинцизионные тахикардии являются достаточно частым осложнением у пациентов после ранее выполненных операций на «открытом сердце» [1]. Радиочастотная катетерная абляция (РЧКА) наджелудочковых тахиаритмий (НЖТ) у данной категории пациентов является высоко эффективной (в сравнении с медика-

ментозной терапией) и безопасной методикой. Прямое повреждение коронарной артерии (КА) при выполнении РЧКА является крайне редким событием и мировой опыт ограничивается описанием отдельных клинических случаев [4-8]. Современные методики создания радиочастотного повреждения миокарда с использованием катетеров

с функцией контроля усилия давления направлены на выполнение контролируемого воздействия целью которого является обеспечение максимальной эффективности и безопасности. Однако полностью избежать нежелательных явлений при проведении контролируемой РЧКА не всегда представляется возможным.

Цель данной работы представить уникальный случай формирования коронарно-правопредсердной фистулы после нанесения радиочастотного воздействия катетером с функцией контроля усилия давления SmartTouch и модуля Ablation Index (Biosense Webster, США) в непосредственной близости от правой КА.

Пациентка 75 лет оперирована по поводу митрального стеноза 10 лет назад. Выполнено протезирование митрального клапана (МК) биологическим протезом из левосторонней миниторакотомии в одном из европейских центров. Перед операцией на «открытом сердце» в обязательном порядке выполнена диагностическая коронарография, коронарные артерии были не изменены.

В первые сутки после операции выполнена стернотомия с целью ревизии органов средостения и гемостаза из-за развившегося кровотечения. Оперативное вмешательство осуществлялось в условиях искусственного кровообращения. На 2-е сутки после операции у пациентки зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), которые были купированы медикаментозно. На протяжении 6 лет аритмия не беспокоила. Три года назад вновь был зафиксирован пароксизм ФП, на вторые сутки ритм был восстановлен приемом антиаритмического препарата I класса, пропафенона. Через три месяца возник пароксизм ритмичного сердцебиения. Медикаментозная кардиоверсия - без эффекта. По ЭКГ - ритм трепетания предсердий (ТП). Выполнена РЧКА атипичного правопредсердного трепетания предсердий. Через два года вновь рецидив аритмии: НЖТ с нерегулярным проведением по атриовентрикулярному соединению (рис. 1).

Принято решение о проведении повторной РЧКА постинвазивной НЖТ. Перед операцией пациентке выполнена диагностическая коронарография (рис. 2), выявлены диффузные изменения КА, гемодинамически незначимые стенозы передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 30-40%, миокардиальный мост левой коронарной артерии. Нефлюороскопическая (полностью без использования рентгенооскопии) катетерная абляция выполнена в условиях навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, США), с использованием катетера с функцией контроля усилия давления SmartTouch (Biosense Webster, США) и модуля Ablation Index (AI) (Biosense Webster, США) (рис. 3). После ранее выполненной операции на открытом сердце и РЧКА на вольтажной

карте правого предсердия (ПП) (рис. 3а) визуализируется большая зона с низкой амплитудой сигналов или с отсутствием таковых - рубцово-измененная ткань. На активационной карте (рис. 3б) визуализируется циркуляция волны re-entry с циклом 270 мс на боковой стенке ПП, где критическим истмусом является область между рубцово-измененной тканью и фиброзным кольцом трикуспидального клапана. Электрофизиологические тесты подтверждают данные активационного картирования. Принято решение выполнить линейное воздействие на свободной стенке с целью создания блока проведения импульса по критическому истмусу (Рис. 3в,г). Целевые значения AI во время абляции 400-450 ед. были достигнуты на мощности 50 Вт. Во время абляции отмечается восстановление синусового ритма с замедлением цикла тахикардии до 315 мс. На контрольном электрофизиологическом исследовании после 15 минут

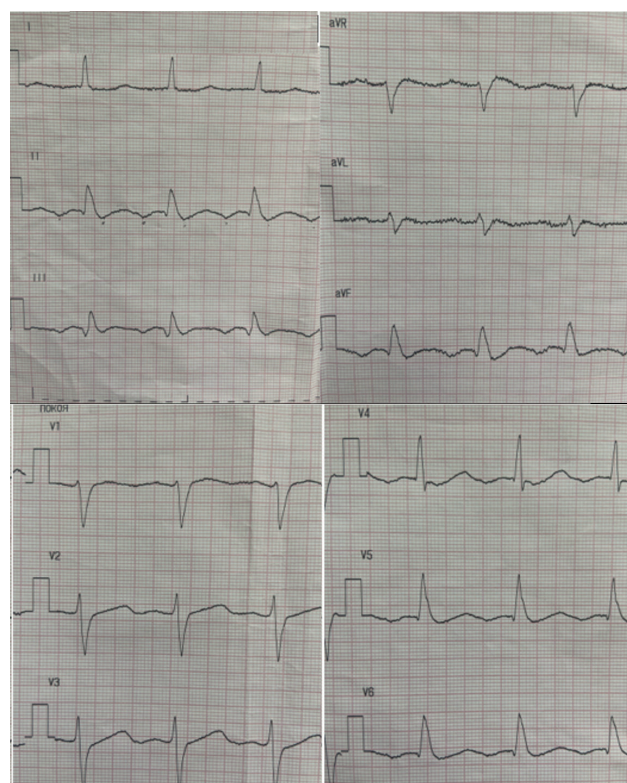


Рис. 1. ЭКГ пациентки с трепетанием предсердий.

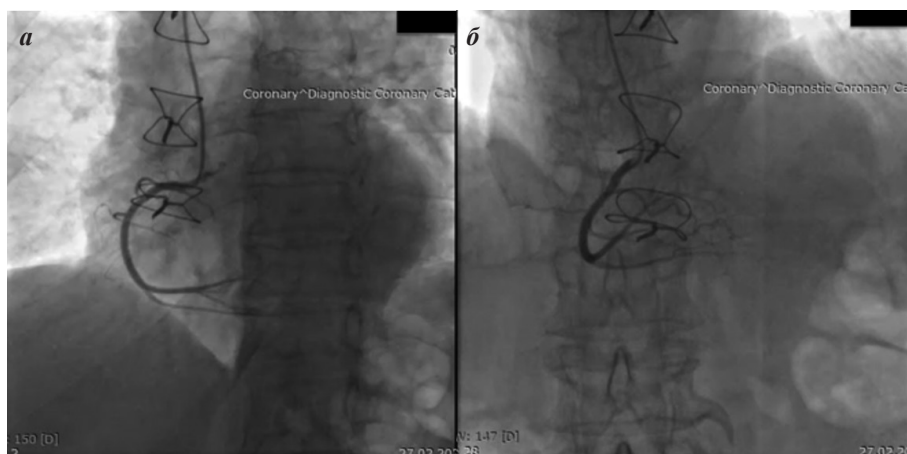


Рис. 2. Диагностическая коронарография правой коронарной артерии: а - проекция LAO 20, CAU 2, б - проекция RAO 6, CRA - 28.

ожидания тахикардия не индуцируется. Пациентка выписана на следующие сутки на синусовом ритме.

Через два года пациентка вновь ощутила характерное ритмичное сердцебиение и нарастание одышки при незначительной физической нагрузке, обратилась за медицинской помощью. При обследовании был диагностирован рецидив тахикардии и дисфункция биологического протеза МК в виде формирования митральной недостаточности на фоне дисфункции одной из створок (в основании створки, прилегающей к кольцу аортального клапана дефект ткани диаметром 0,4 см, створка с участками уплотнения; данных за парапротезную фистулу нет).

Принято решение о повторной РЧКА постинцизионной НЖТ. Учитывая наличие диффузных изменений КА, наличие гемодинамически незначимых стенозов передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии до 30-40% и миокардиального мостика, выявленных 2 годами ранее, с целью предоперационной подготовки выполнена плановая коронароангиография. Существенной отрицательной динамики не выявлено, однако, при селективном контрастировании правой коронарной артерии в проекции средней трети отмечается «сброс» контрастного вещества в правые отделы сердца - ПП. Таким

образом диагностирована коронарно-предсердная фистула (рис. 4). Консилиумом принято решение о консервативном ведении пациентки в отношении «находки» принимая во внимание отсутствие клинических и эхокардиографических изменений.

Пациентка взята в операционную для проведения РЧКА НЖТ. Нефлюороскопическая катетерная абляция выполнена в условиях навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, США), катетера с функцией контроля усилия давления SmartTouch (Biosense Webster, США), катетера высокоплотного картирования PENTARAY (Biosense Webster, США), модуля Ablation Index (Biosense Webster, США) и модуля COHERENT (Biosense Webster, США) (рис. 5а-в). При электроанатомической реконструкции ПП выявлена циркуляция волны re-entry в прежнем месте, но с более длительным циклом - 292 мс.

Перед проведением нефлюороскопической РЧКА были приняты меры предосторожности - катетеризована левая лучевая артерия для мониторингирования инвазивного артериального давления и, в случае необходимости, этот доступ мог быть использован для проведения интервенционного вмешательства на КА. Специалист отделения рентгенохирургических методов

диагностики и лечения со всем необходимым инструментарием находился у операционного стола. Принимая во внимание наличие области медленного проведения (данные модуля COHERENT при выполнении высокоплотного картирования ПП катетером PENTARAY) на расстоянии 8 мм от правого атриовентрикулярного кольца было принято решение нанести минимальное количество аппликаций радиочастотной энергии с мощностью 40 Вт и целевыми значениями AI 450 ед. (рис. 5в).

На абляции отмечается восстановление синусового ритма с замедлением цикла тахикардии до 342 мс. Во время абляции и в течение 40 минут наблюдения после изменений сегмента ST в 12 отведениях ЭКГ выявлено не было. Клинически болевых ощущений и дискомфорта за грудной клеткой пациентка не отмечала. Было принято решение выполнить контрольную коронарографию только в случае появления отрицательной динамики в клиническом статусе.

На серии ЭКГ, холтеровском мониторингировании на следующие сутки после операции, эхокардиографии отрицательной динамики выявлено не было.

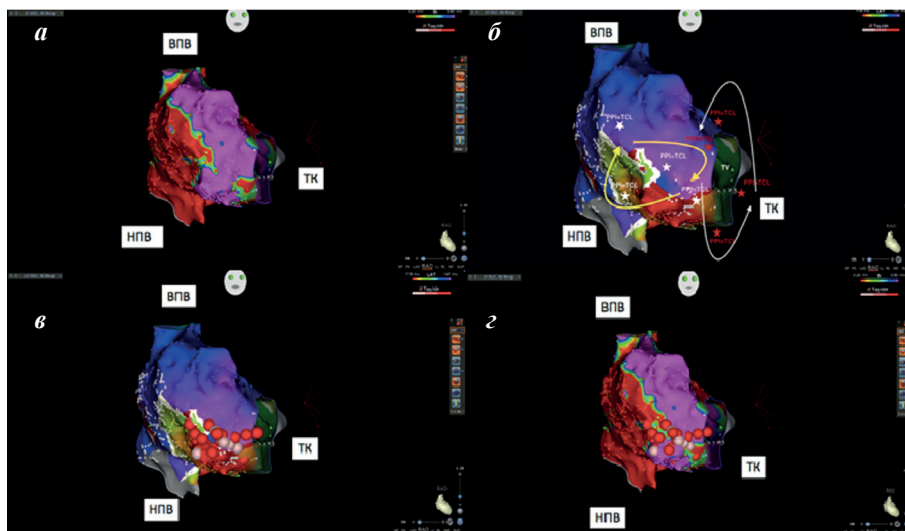


Рис. 3. Картирование правого предсердия (ПП): а - вольтажная карта ПП после ранее выполненной процедуры абляции атипичного правопредсердного трепетания; б - электроанатомическая (активационная) карта ПП; в - электроанатомическая карта с изображением линейного воздействия на свободной стенке ПП; з - вольтажная анатомическая карта с изображением линейного воздействия на свободной стенке ПП, здесь и далее ВПВ - верхняя полая вена, НПВ - нижняя полая вена, ТК - трикуспидальный клапан.

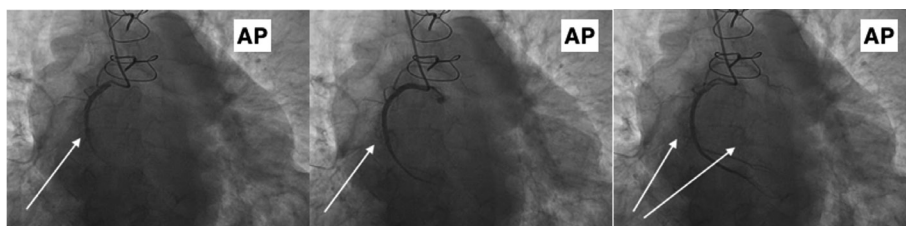


Рис. 4. Серия рентген снимков с контрастированием правой коронарной артерии в прямой проекции, где представлен «сброс» контрастного вещества из правой коронарной артерии в правое предсердие (указан стрелками).

Пациентка выписана через сутки после операции в удовлетворительном состоянии. За время наблюдения - 12 месяцев - пароксизмов тахикардии на ЭКГ зафиксировано не было. В клиническом статусе отмечаются улучшения в виде уменьшения одышки и повышения толерантности к физической нагрузке. Однако полностью данные проявления не купированы. Это может быть обусловлено сохраняющейся дисфункцией протеза МК.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно нашим данным в мировой литературе формирование коронарно-предсердной фистулы при выполнении абляции катетером с контролем усилия давления на ткани, использованием AI в правом предсердии описано еще не было. Формирование коронарно-предсердной фистулы в нашем случае произошло после повторной РЧКА в ПП с использованием коротких по времени воздействий с высокой мощностью 50 Вт и модуля Ablation Index. На селективной коронарографии правой коронарной артерии до проведения данного вмешательства сброса контрастного вещества в полость ПП выявлено не было.

В литературе широко освещен вопрос безопасного и эффективного использования подобных параметров абляции для выполнения линейных воздействий в левом предсердии [2, 3]. Более того, в одной из первых работ, где использовался модуль Ablation Index целевые значения AI были намного больше, чем описанные в данной работе и составили 550 ед. В настоящее время нет единого стандарта значений AI для проведения абляций в разных отделах предсердий. Поэтому в каждой клинике используется «собственный» стандарт. В нашем центре мы используем подход нанесения воздействий с минимальным показателем AI, обеспечивающим трансмуральное повреждение стенки предсердия. Более того, короткие воздействия с высокой мощностью могут снизить вероятность повреждения коллатеральных органов. Подобные параметры абляции рутинно используются в повседневной клинической практике в нашем центре для выполнения широкой антральной изоляции устьев легочных вен при лечении ФП. Использование данного подхода не увеличило количества осложнений или серьезных нежелательных явлений в сравнении со стандартным подходом.

При нанесении радиочастотных воздействий в правом предсердии были описаны случаи формирования стеноза правой коронарной артерии, например при катетерной абляции типичного трепетания предсердий [4-8]. Иногда это могло быть обусловлено анатомическими особенностями

ми - субэндокардиальным расположением правой КА; малой толщиной миокарда над КА в области нанесения радиочастотного воздействия, и т.д. В некоторых случаях это заканчивалось стентированием правой КА. Более того, в эксперименте на животных было показано, что прямое повреждение коронарной артерии и прилегающего миокарда встречалось у 8 из 10 свиней [9]. С другой стороны, Calkins с соавт., при выполнении РЧКА типичного ТП показали, что частота возникновения осложнений не превышает 2,7%, а о повреждении КА не было никаких упоминаний. В нашем случае произошло формирование несимптомной фистулы правой КА.

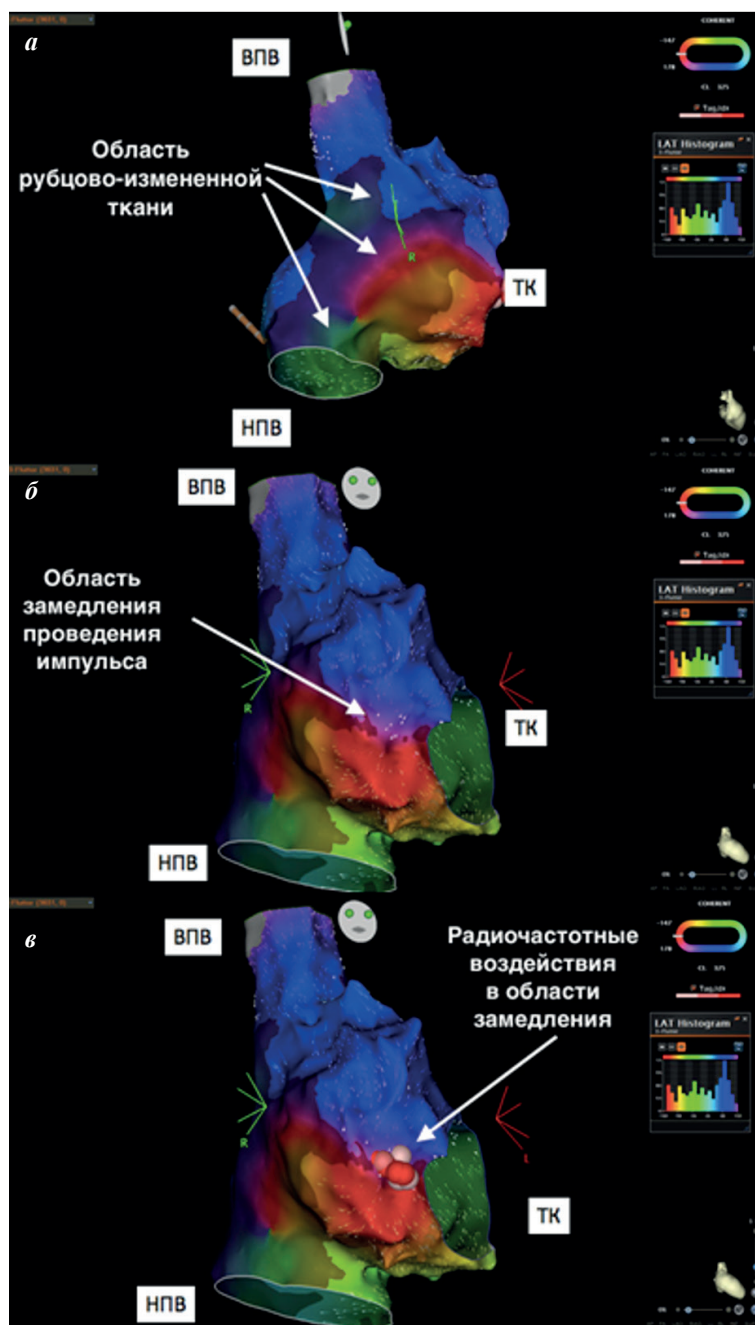


Рис. 5. Электроанатомическая реконструкция правого предсердия с использованием катетера PENTARAY и модуля COHERENT (а, б); электроанатомическая карта ПП после выполненных радиочастотных воздействий в области критического истмуса, где выявлено замедление проведения импульса (в).

Требуется дальнейшее проведение клинических исследований для оценки эффективности и безопасности радиочастотных воздействий с использованием ка-

тетера с контролем усилия давления на ткани и модуля Ablation Index в непосредственной близости от коронарных артерий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pfammatter JP, Wagner B, Berdat P, et al. Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital heart defects. 2002;123(2):258-62. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.119701>.
2. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Ablation Index guided 50 Watts ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: procedural data, lesion analysis and initial results from the FAFA AI High Power Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(12): 2724-2731. <https://doi.org/10.1111/jce.14219>.
3. Berte B, Hilfiker G, Russi I, et al. Pulmonary vein isolation using a Higher Power Shorter Duration CLOSE protocol with a surround flow ablation catheter. *Journal of Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(11): 2199-2204. <https://doi.org/10.1111/jce.14122>.
4. Al Aloul B, Sirdudsson G, Adabag S, et al. Atrial Flutter Ablation and Risk of Right Coronary Artery Injury. *Journal of Clinical Medicine Research.* 7. 270-273. <https://doi.org/10.14740/jocmr1986w>.
5. Weiss C, Becker J, Hoffman M, et al. Can radiofrequency current isthmus ablation damage the right coronary artery? Histopathological findings following the use of a long (8 mm) tip electrode. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(5): 860-862. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.00860.x>.
6. Ouali S, Anselme F, Savoure A, et al. Acute coronary occlusion during radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(10): 1047-1049. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.01047.x>.
7. Raio N, Cohen TJ, Daggubati R, et al. Acute right coronary artery occlusion following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. *J Invasive Cardiol.* 2005;17(2): 92-93.
8. Sassone B, Leone B, Martinelli GN, et al. Acute myocardial infarction after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter: histopathological findings and etiopathogenic hypothesis. *Ital Heart J.* 2004;5(5): 403-407.
9. Paul T, Bokenkamp R, Mahner B, et al. Coronary artery involvement early and late after radiofrequency current application in young pigs. *Am Heart J.* 1997;133(4): 436-440. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70185-6](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70185-6).

<https://doi.org/10.35336/VA-1379>

<https://elibrary.ru/WFADOJ>

# ФИБРОЗ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ПЕРЕД НАПРАВЛЕНИЕМ НА КАТЕТЕРНУЮ АБЛАЦИЮ

**А.В.Мамарина, Л.У.Мартьянова, Т.П.Гизатулина**

*Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский  
центр Российской академии наук, Россия, Томск, ул. Мельникайте, д. 111.*

*Статья посвящена роли фиброза левого предсердия (ЛП) при фибрилляции предсердий (ФП) как основы электроанатомического субстрата, определяющего не только устойчивость ФП, но и успех катетерной абляции (КА). В статье подробно рассмотрены молекулярно-клеточные аспекты формирования фиброза ЛП и возможные механизмы аритмогенных эффектов фиброзной ткани, продемонстрированы способы оценки размеров фиброза ЛП в контексте прогнозирования эффективности КА у пациентов с ФП. Представлены современные данные о возможностях использования циркулирующих биомаркеров фиброза в качестве предикторов выраженности фиброза и рецидивов ФП после КА.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; фиброз левого предсердия; катетерная абляция; циркулирующие биомаркеры

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 31.05.2024 **Исправленная версия получена:** 05.07.2024 **Принята к публикации:** 23.07.2024

**Ответственный за переписку:** Мамарина Александра Владиславовна, E-mail: [mamarinaav@infarkta.net](mailto:mamarinaav@infarkta.net)

А.В.Мамарина - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, Л.У.Мартьянова - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, Т.П.Гизатулина - ORCID ID 0000-0003-4472-8821

**Для цитирования:** Мамарина АВ, Мартьянова ЛУ, Гизатулина ТП. Фиброз левого предсердия как электроанатомический субстрат фибрилляции предсердий: возможности количественной оценки перед направлением на катетерную абляцию. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): 64-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1379>.

## LEFT ATRIAL FIBROSIS AS AN ELECTROANATOMIC SUBSTRATE OF ATRIAL FIBRILLATION: POSSIBILITIES FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT

**A.V.Mamarina, L.U.Martyanova, T.P.Gizatulina**

*Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk, 111 Melnikaite str.*

*The article focuses on the role of left atrial (LA) fibrosis as the basis of the electroanatomic substrate in atrial fibrillation (AF), which determines not only the stability of AF but also the success of catheter ablation (CA). In the article the molecular and cellular aspects of LA fibrosis formation and possible mechanisms of arrhythmogenic effects of fibrotic tissue are considered in details, the methods of estimation of LA fibrosis size determining the effectiveness of CA in patients with AF are demonstrated. Current data on the possibilities of using circulating fibrosis biomarkers as predictors of fibrosis severity and recurrence of AF after CA are presented.*

**Key words:** atrial fibrillation; left atrial fibrosis; catheter ablation; circulating biomarkers

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 31.05.2024 **Revision received:** 05.07.2024 **Accepted:** 23.07.2024

**Corresponding author:** Mamarina Alexandra, E-mail: [mamarinaav@infarkta.net](mailto:mamarinaav@infarkta.net)

A.V.Mamarina - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, L.U.Martyanova - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, T.P.Gizatulina - ORCID ID 0000-0003-4472-8821

**For citation:** Mamarina AV, Martyanova LU, Gizatulina TP. Left atrial fibrosis as an electroanatomic substrate of atrial fibrillation: possibilities for quantitative assessment. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 64-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1379>.

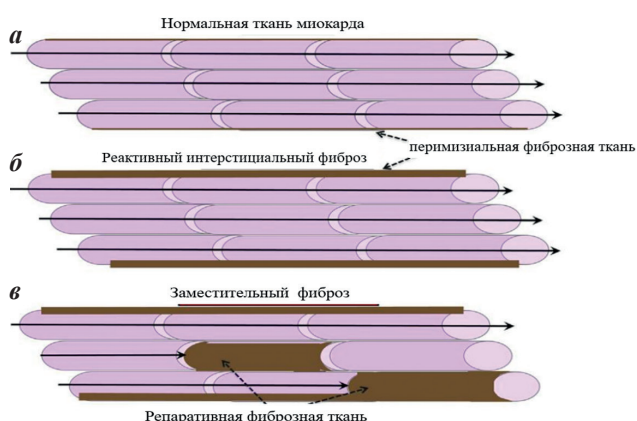
Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной сердечной аритмией и ассоциируется с повышенным риском инсульта и сердечной недостаточности, а также с увеличением смертности. Частота встречаемости ФП увеличивается с возрастом, и, по оценкам, к 2050 году число взрослых пациентов с ФП возрастет более чем в 2 раза [1].

Установлено, что фиброз предсердий является ключевым патогенетическим фактором в развитии и прогрессировании ФП [2], являясь драйвером для поддержания и прогрессирования ФП [3, 4]. Доказано, что эффективность катетерной аблации (КА) при ФП зависит от размеров фиброзного субстрата в левом предсердии (ЛП) [5, 6], поэтому проблема прогнозирования выраженности электроанатомического субстрата при отборе пациентов на КА является актуальной.

### ФИБРОЗ ЛП КАК ОСНОВА ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ФП

Фиброз предсердий характеризуется избыточной активацией, пролиферацией и дифференцировкой фибробластов - основным типом клеток фиброгенеза в миокарде, с последующим избыточным синтезом и накоплением белков внеклеточного матрикса (ВМ), в том числе коллагена I и III типа и фибронектина. Вновь образованные волокна соединительной ткани замещают поврежденные клетки миокарда, изменяя тканевой гемостаз, способствуя избыточному накоплению белков ВМ. В дальнейшем это приводит к нарушению архитектурной целостности сердца, тем самым способствуя развитию ремоделирования предсердий и их дисфункции.

Современная этиопатологическая классификация выделяет два вида фиброза: реактивный и репаративный (замещающий). Реактивный фиброз характеризуется накоплением в пространстве соеди-



**Рис. 1. Типы фиброза миокардиальной ткани (модифицировано из Nattel S. [8]): а - нормальный пучок сердечной ткани, состоящий из продольно расположенных кардиомиоцитов, окруженных перимизимальной оболочкой из фиброзной ткани; б - реактивный (интерстициальный) фиброз увеличивает количество перимизимальной фиброзной ткани, окружающей мышечные пучки; в - замещающий (репаративный) фиброз замещает мертвые кардиомиоциты и может препятствовать продольной проводимости. Стрелки указывают продольную проводимость.**

нительной ткани компонентов коллагена как между клетками (интерстициально), так и в периваскулярном пространстве и перимизии, что приводит к утолщению волокнистой соединительной ткани вокруг мышечных пучков, изолируя их друг от друга (рис. 1). Интерстициальный фиброз возникает на фоне хронического повреждения: перегрузка давлением (клапанные пороки, гипертония), воспаление сердца (миокардит) и метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет), а также старение. Интерстициальный фиброз способен ускорять продольную проводимость в миокарде, что, в свою очередь, ассоциируется с возникновением более устойчивых форм ФП [7].

Репаративный или замещающий фиброз запускается после некроза и апоптоза кардиомиоцитов, преобразуя некротические участки миокарда в фиброзную рубцовую ткань, преимущественно с преобладанием коллагена I типа (рис. 1). Возникшие зоны фиброза прерывают продольные пучки, создавая четкие барьеры продольной проводимости, гораздо сильнее нарушают электрическую проводимость и имеют более необратимый характер, чем реактивный фиброз.

В зависимости от структуры, размера и распределения фиброзной ткани гистологически выделяют следующие типы фиброза: интерстициальный, в виде утолщения и расширения ВМ; компактный, состоящий из плотных участков коллагена; диффузный, характеризующийся смешанными участками миокардиальных и коллагеновых волокон; пятнистый с наличием участков коллагеновых пучков и длинных коллагеновых нитей.

В одном предсердии могут сосуществовать различные паттерны и типы фиброза, а распределение фиброзной ткани влияет на электрические процессы в миокарде предсердий (рис. 2). Например, участки фиброза, разделяющие мышечные пучки миокарда друг от друга, препятствуя нормальной проводимости, способствуют повторному входу импульса из-за замедленной или «зигзагообразной» проводимости, а также формируют блоки однонаправленной проводимости. Повышение количества фибробластов изменяет такие свойства кардиомиоцитов, как проводимость, потенциал покоя, реполяризацию и возбудимость за счет вновь образованных гетероцеллюлярных соединений. Кроме того, фибробласты могут оказывать проаритмическое действие на кардиомиоциты «на расстоянии», посредством секреции паракринных факторов, что приводит к замедлению проводимости и изменению рефрактерности [9].

Электрофизиологическими предпосылками возникновения ФП являются механизмы аномального формирования импульса, такие как автоматизм или триггерная активность, возникающие за счет спонтанной диастолической деполяризации на фоне сверхпорогового входящего тока ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в 4 фазу потенциала действия (ПД), укорочения периода рефрактерности за счет избыточного выхода ионов  $\text{K}^+$ . Триггеры, возникающие в предсердиях, в устьях легочных вен, становятся хаотичными по мере столкновения с участками с различной скоростью проведения и периодом рефрактерности и формируют один или более макроскопических кругов re-entry в одном или обоих предсердиях, приводя к возникновению ФП. В ходе этого процесса у клеток

миокарда происходит укорочение ПД и периода рефрактерности, вследствие снижения, деполяризующего тока ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через каналы L-типа и повышения реполяризующего тока ионов  $\text{K}^+$ . Чем дольше предсердие находится в состоянии фибрилляции, тем выраженнее в нем процессы электрического ремоделирования, способные поддерживать ФП.

Согласно модели спиральных волн или роторов, волна re-entry имеет сходство со спиралью, которая продолжительно и быстро вращается вокруг центрального ядра. Устойчивость этого механизма объясняется высокой клеточной возбудимостью и коротким периодом предсердной рефрактерности. Было установлено, что особенности развития и устойчивость ФП зависят от структуры, размера и распределения фиброзной ткани. Например, компактный тип фиброза менее аритмогенен, в сравнении с другими формами фиброза, и способствует организованному вращению (трепетанию) импульсов вокруг области фиброза из-за односторонней блокады входа по типу re-entry [10]. Диффузный фиброз способствует поддержанию ФП из-за снижения скорости проведения по предсердиям, приводя к образованию спиральных волн [11].

J.M. De Bakker и соавт. установили, что пятнистый фиброз аритмогенен из-за развития зигзагообразной электрической проводимости между различными пучками и длинными тяжами [12]. Интерстициальный фиброз нарушает поперечную проводимость путем разделения пучков миокарда, и при этом не влияет на продольную проводимость. Именно такое расположение толстых интерстициальных нитей коллагена тесно связано с персистирующей и более устойчивыми формами ФП [7, 13].

Значительный вклад в понимание патофизиологии взаимосвязи фиброза предсердий и аритмогенеза внесли S.P.Krul и соавт. [14]. Они в своем исследовании указали на значимость качества, а не количества фиброзной ткани, в патогенезе формирования аритмогенного субстрата по типу re-entry, обеспечивающего поддержание ФП.

B.J.Hansen и соавт. провели одновременное картирование участков субэндокардиальной и субэпикардиальной активации предсердий, с последующим сопоставлением этих паттернов с моделью предсердий, полученной с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследователи подтвердили, что фиброз нарушает структуру миокарда, создавая преграды продольной и поперечной проводимости, создавая анатомический субстрат для поддержания ФП [15]. Таким образом, к настоящему времени сформировано понимание роли фиброза в качестве поддерживающего субстрата ФП.

### КЛЕТОЧНЫЕ И ПАРАКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА

Гибель кардиомиоцитов часто является начальным событием, ответственным за активацию фибротических процессов в миокарде. В других случаях повреждающие стимулы (такие как перегрузка давлением или воспаление миокарда) могут активировать фибротические пути при отсутствии гибели клеток. В фиброзном ремоделировании сердца участвуют несколько типов клеток; однако при всех состояниях, связанных

с фиброзом сердца, ключевым клеточным событием является трансдифференцировка фибробластов в секреторные и сократительные клетки, называемые миофибробластами.

Миофибробласты, возникающие из фибробластов и других эпителиоцитов путем эпителиально-мезенхимального перехода, имеют высокую чувствительность к профиброгенным и провоспалительным медиаторам, и способны к секреции специализированных белков ВМ: фибронектина, периостина, коллагенов I и III типа (данные типы являются характерными исключительно для фиброза сердца). Дополнительно миофибробласты обладают сократительной активностью из-за наличия в составе гладкомышечного актина  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) и механически воздействуют на межклеточное вещество.

Моноциты, макрофаги и тучные клетки способны продуцировать и секретировать большое количество провоспалительных медиаторов, таких как цитокины (интерлейкин-1 [IL-1 $\beta$ ], фактор некроза опухоли [TNF- $\alpha$ ] и интерлейкин-6 [IL-6]) и профибротические факторы роста - трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста фибробластов (FGF), тем самым участвуя в воспалительной и репаративной реакции после повреждения миокарда (рис. 3). Повышенные уровни химазы, триптазы, гистамина, полученные из тучных клеток, также стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, усиливают синтез фактора роста соединительной ткани (CTGF). Макрофаги в большом количестве продуцируют ренин и ангиотензинпревращающий фермент - молекулы, способствующие выработке ангиотензина II (АТII). Отмечено, что у пациентов с ФП отмечается повышенная инфильтрация макрофагами ушка левого предсердия в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [16]. В исследовании С.Н.Лiao и соавт. показано, что накопление тучных клеток в предсердиях патогенетически связано с фиброзом предсердий через экспрессию фактора роста PDGF-A и повышает восприимчивость миокарда к ФП [17].

T-клетки, располагающиеся в миокарде, выполняют различные функции: к примеру, Th1 и CD8+-клетки обладают антифибротическими функциями, поскольку они высвобождают медиаторы, ингибирующие действие профибротического TGF- $\beta$  (рис. 3). Цитотоксические T-клетки, Th2 проявляют значительную профибротическую активность путем секреции IL-4 и IL-13 - молекул, которые напрямую стимулируют секрецию коллагена, либо путем активации TGF- $\beta$ . Эндотелиальные клетки могут претерпевать эндотелиальный переход в мезенхимальный, непосредственно способствуя расширению пула фибробластов в фиброзированном сердце, что чревато возникновением периваскулярного фиброза.

Ряд исследований свидетельствует о том, что в условиях стресса жизнеспособные кардиомиоциты также могут способствовать развитию интерстициального фиброза путем активации интерстициальных фибробластов: при этом одним из ранних сигналов, активирующих реакции фибробластов после повреждения сердца, может быть высвобождение аденозинтрифосфата.

Среди различных факторов роста лучше всего изучены TGF $\beta$ , FGF, PDGF. Выяснение их роли и со-

путствующих биомаркеров, вовлеченных в сигнальные пути, является важной целью по выявлению механизмов, вызывающих фиброз сердца.

TGF- $\beta$  является ключевым регулятором фиброзного процесса. TGF- $\beta$  обнаружен в трех изоформах (TGF- $\beta$ 1, 2 и 3), кодируемых тремя различными генами. Наибольший интерес представляет TGF- $\beta$ 1 - провоспалительный цитокин, который играет центральную роль в превращении фибробластов в миофибробласты. TGF- $\beta$ 1 индуцирует экспрессию маркеров миофибробластов и профибротических факторов роста (таких как CTGF, FGF). Более того, TGF- $\beta$ 1 регулирует ремоделирование ВМ, способствуя дисбалансу между профибротическими и фибротическими ферментами матриксных металлопротеиназ (MMP/TIMP). Усиление эффекта TGF- $\beta$  возникает при высвобождении активных форм кислорода (ROS) по типу положительной обратной связи [19].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6) действуют на фибробласты сердца, усиливая выработку провоспалительных цитокинов и косвенно способствуют накоплению ВМ, регулируя выработку CTGF. Интерлейкин-33 (IL-33), представитель семейства интерлейкинов-1, реализует свои эффекты через рецепторы IL-1R4 (ST2). IL-33 высвобождается из поврежденных клеток сердца и связывается с трансмембранным рецептором ST2L,

предотвращая гибель кардиомиоцитов. В ответ на повреждение фибробласты сердца и кардиомиоциты в большом количестве продуцируют растворимую форму рецептора IL-33, названную sST2. При повышении уровня sST2, вследствие препятствия передаче сигналов через систему рецепторов IL-33/ST2L, ослабевают кардиопротекторные эффекты IL-33 и усиливается профибротический ответ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, катехоламины, эндотелин-1 стимулируют фиброз различными способами, как связанными с TGF- $\beta$ , так и независимыми от него. При классическом пути превращения ангиотензиногена в ангиотензин I с помощью ренина, следует дальнейшее превращение в АП II с помощью ангиотензин-превращающего фермента или химазы. АП II через рецептор 1-го типа усиливает секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$ ), свободнорадикальное окисление, способствует пролиферации фибробластов и их коллагенсинтетической активности посредством AT1-рецепторзависимых взаимодействий, за счет продукции TGF- $\beta$ , PDGF. Альдостерон также увеличивает синтез провоспалительных, прооксидантных молекул, TGF- $\beta$ .

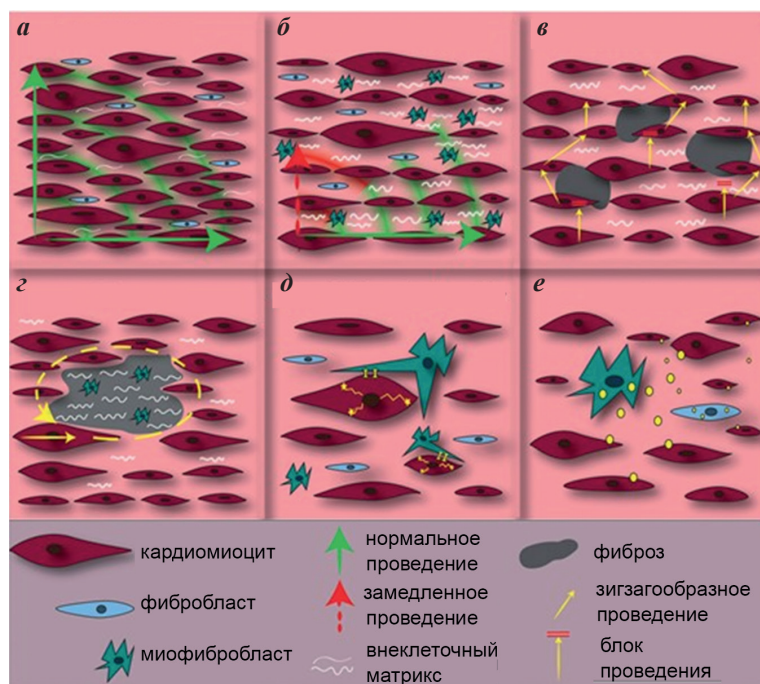
Активные формы кислорода (ROS) участвуют в профибротической дифференцировке фибробластов в миофибробласты, регулируя синтез коллагена и активность матриксной металлопротеиназы (MMPs) - основных ферментов деградации ВМ. Повышенный окислительный стресс активирует MMPs и снижает синтез фибриллярного коллагена в фибробластах сердца [8].

Фибробласты, которые были активированы ангиотензином-II, PDGF, TGF- $\beta$  и CTGF, сами синтезируют и высвобождают профибротические медиаторы, такие как PDGF, TGF- $\beta$ , самостоятельно поддерживая и потенцируя фибротический процесс. В этом процессе триада, основанная на АП II/TGF $\beta$ /CTGF, усиливает активацию фибробластов сердца [20].

Представляется, что фундаментальные исследования, направленные на изучение патогенеза формирования фиброза предсердий, могут помочь в разработке новых диагностических подходов и терапевтических мишеней у пациентов с ФП.

### СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПРЕДСЕРДИЙ

Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием гадолинием является признанным методом объемного анализа и визуализации для оценки ремоделирования ЛП и позволяет идентифицировать и количественно оценить фиброз предсердий. Контрастное усиление происходит из-за замедленного вымывания гадолиния из поврежденных тканей с нарушением структуры, в отличие от нормальной ткани предсердий.



**Рис. 2. Реализация проаритмогенных эффектов фиброзной ткани (адаптировано из статьи Xintarakou A. [9]), где а - неизменная сердечная ткань с нормальным распространением волнового фронта; б - замедленное распространение поперечного волнового фронта из-за интерстициальных коллагеновых нитей, которые нарушают межклеточные связи миоцитов; в - замедление зигзагообразной проводимости и блокада однонаправленной проводимости из-за «пятнистых» фиброзных барьеров; г - фиброз, способствующий механизму re-entry; д - гетероцеллюлярные целевые соединения между миофибробластами и кардиомиоцитами, что приводит к повышению автоматизма; е - паракринное действие фибробластов / миофибробластов.**

К настоящему времени разработан протокол МРТ для визуализации фиброза ЛП. В исследовании DECAAF использовалось программное обеспечение для обработки и анализа изображений Corview, разработанное и запатентованное в Университете штата УТАН [6]. Данное программное обеспечение позволяет произвести полный процесс сегментации стенки ЛП, идентификацию фиброза и экспорт окончательных 3D моделей, вручную отслеживая пул крови в легочных венах в каждом срезе объема МРТ, а также определяя эндокардиальные и эпикардиальные границы. Для оценки фиброза алгоритм автоматически выбирает пороги интенсивности, предлагая распределение интенсивности по Гауссу для фиброзной ткани (усиленные воксели) и здорового миокарда. Типичное пороговое значение находится в диапазоне от 2 до 4 SD.

Для трехмерной визуализации фиброза ЛП чаще используют цветовую кодировку, в которой синим цветом изображена здоровая ткань, зеленым и желтым цветом - ткань, насыщенная контрастом (т.е. фиброзная) (рис. 5). Группа N.F.Marrouche с соавт. предложила классификацию УТАН для количественного анализа фиброза по стадиям, основанную на увеличении содержания фиброза в стенке ЛП в процентах от общей площади стенки ЛП: стадия I определяется как <10%, стадия II - от 10 до 20%, стадия III - от 20 до 30% и стадия IV - >30% [6]. Было показано, что стадия тяжести фиброза ЛП коррелирует с результатами катетерной абляции ФП, независимо от наличия других сопутствующих заболеваний или характера ФП [21].

Трехмерное электроанатомическое картирование (ЭАК), включающее активационное и биполярное (вольтажное) картирование, позволяет оценить, помимо анатомии, неоднородность электрофизиологических свойств миокарда предсердий, имеющих отношение к аритмии, т.е. обнаружить аритмогенный электроанатомический субстрат. Биполярное картирование активно используется для определения низковольтажных зон (НВЗ) и рубцовых зон как суррогатных маркеров фиброза предсердий при ФП [22]. Отмечено, что НВЗ ассоциируются с фрагментированной передачей электрического импульса и замедленной проводимостью, что может способствовать формированию механизма re-entry. Усовершенствование картирования с появлением многополюсных картирующих электродов и дополнительных модулей в системах навигации способствовало более широкому применению данного метода.

R.S.Oakes и соавт. выявили, что НВЗ, зарегистрированные при биполярном ЭАК ЛП, тесно коррелируют с областями, задерживающими контраст в процессе проведения МРТ, и степенью тяжести фиброза ЛП (рис. 4) [23]. L.C.Malcolm-Lawes и соавт. при сравнении результатов МРТ с данными ЭАК у 50 пациентов с ФП, также обнаружили ассоциацию между зонами с повышенным накоплением гадолиния и НВЗ в ЛП [24].

В большинстве современных исследований области со сниженными вольтажными характеристиками используются в качестве суррогатного маркера аритмогенного фиброзного субстрата ФП [6, 21, 25, 27]. A.Verma и соавт. при исследовании 700 пациентов установили, что наличие обширных рубцовых зон, ре-

гистрируемых в процессе ЭАК в виде отсутствия напряжения или амплитуды биполярного сигнала  $\leq 0,05$  мВ, и области низкого напряжения с амплитудой сигнала  $\leq 0,5$  мВ, являются независимыми предикторами рецидива ФП после проведенной КА [26].

Z.Liu и соавт. обнаружили, что более высокий уровень общей площади НВЗ в % от площади ЛП является основным фактором риска развития длительно-персистирующей ФП, и указывает на связь НВЗ с сохранением и поддержанием ФП [27]. Распределение НВЗ различалось на разных стадиях ФП, с преимущественной локализацией по передней стенке при пароксизмальной ФП, с дальнейшим распространением на перегородку при персистирующей ФП и переходом на заднюю стенку и дно ЛП при длительно-персистирующей и постоянной формах ФП, что может иметь значение при проведении КА [27].

Эндомиокардиальная биопсия миокарда является наиболее достоверным методом выявления и уточнения степени фиброза ЛП, но, учитывая инвазивный характер, сопряженность с высоким риском развития осложнений, данный метод диагностики в рутинной практике не применяется. В рамках исследований HEAL-AF и HEAL-AF2 Y.Takahashi и соавт. обнаружили связь структурного ремоделирования предсердий, выявленного гистологически на основании биопсии предсердий, и наличия НВЗ, обнаруженных при ЭАК [28]. Такие гистологические факторы как диффузный интерстициальный фиброз без признаков замещающего фиброза, увеличение межклеточного пространства, потеря миофибрилл, были значимо связаны со снижением электроанатомических характеристик (снижение напряжения, фракционирование сигнала, замедление проводимости). Дополнительно было установлено, что процентное увеличение фиброза ЛП, увеличение межклеточного пространства и снижение плотности ядер кардиомиоцитов были более выраженными при персистирующей форме ФП, в сравнении с пароксизмальной [28]. Таким образом, инструментальные визуализирующие методы обладают большой диагностической ценностью, но являются инвазивными, трудоемкими и сложно воспроизводимыми, в связи с чем поиск более доступных маркеров фиброза предсердий является важной задачей.

## ОЦЕНКА РАЗМЕРОВ ЗОНЫ ФИБРОЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ КА

Было разработано несколько моделей для прогнозирования эффективности катетерной абляции у пациентов с ФП. В проспективном многоцентром исследовании J.Kosiuk и соавт. разработали прогностическую модель DR-FLASH, включающую следующие факторы рецидива ФП после КА: сахарный диабет, почечная дисфункция, персистирующая форма ФП, диаметр ЛП >45 мм, возраст >65 лет, женский пол, артериальная гипертензия. Модель DR-FLASH также эффективно предсказывала наличие зон фиброза ЛП: с каждым набранным баллом вероятность наличия зон фиброза ЛП увеличивалась в 2,2 раза. Кроме того, риск рецидива ФП после изоляции устьев легочных вен увеличивался в 1,3 раза с каждым баллом и был почти в 2 раза выше у пациентов с показателем DR-FLASH >3 баллов [29].

N.F.Marrouche и соавт. - одни из первых исследователей, доказавших связь рецидивов ФП после КА с выраженностью фиброза ЛП, выявленного с помощью МРТ сердца: получена прямая корреляция между площадью фиброза ЛП и вероятностью рецидива ФП; причем, взаимосвязь была значительно сильнее при более низкой стадии фиброза (<10%), чем при более высокой (>30%) [6]. Аналогичные результаты получили Akoum и соавт., которые обнаружили, что у пациентов с более высокой степенью фиброза, оцененного до КА, был более высокий шанс развития рецидива ФП после абляции [5].

Группа российских исследователей в проспективном обсервационном исследовании на 181 пациенте продемонстрировали, что увеличение % площади электроанатомического субстрата показало себя единственным независимым предиктором рецидива ФП как после первичной радиочастотной абляции устьев легочных вен, так и после повторной процедуры. Кроме площади субстрата, независимыми предикторами рецидива после повторной КА явились длительность анамнеза ФП и размер ЛП [30]. Результаты проспективного исследования Е.В.Дедух и соавт. 64-х пациентов после первичной изоляции устьев легочных вен показали, что наличие НВЗ >20% явилось независимым предиктором рецидива ФП [31].

G.A.Begg и соавт. изучали роль циркулирующих биомаркеров в качестве предикторов рецидивов ФП после КА, наряду с НВЗ, клиническими и эхокардиографическими показателями. Из изучаемых факторов, площадь НВЗ более 30% явилась единственной независимой переменной, предсказывающей рецидивы ФП после проведенной КА [32].

T.Yamaguchi и соавт. также подтвердили значимость увеличения НВЗ в качестве предиктора рецидивов персистирующей ФП; причем, рецидивы персистирующей ФП чаще встречались у пациентов с IV стадией фиброза по УТАН, в сравнении с I-III стадиями. Более высокую частоту рецидивов ФП при IV стадии фиброза авторы объясняли более выраженным остаточным фиброзом, который выступает анатомическим субстратом ФП [33].

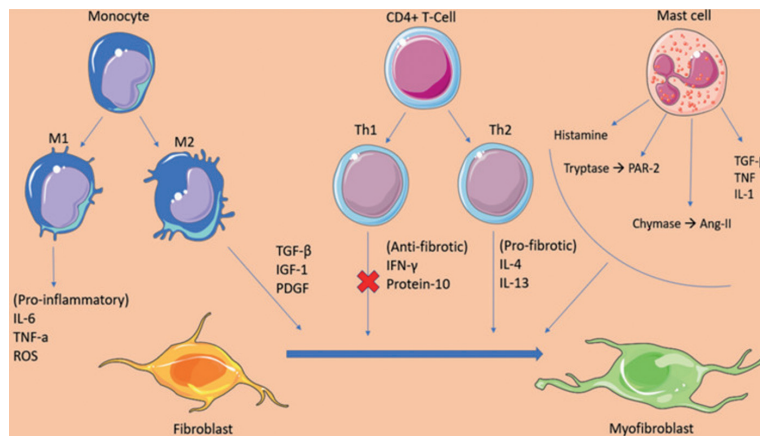
### ВОЗМОЖНОСТИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ БИОМАРКЕРОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ФИБРОЗА ЛП И РЕЦИДИВОВ КА

Концепция молекулярных биомаркеров в стратификации риска пациентов с ФП получила широкое развитие в последнее десятилетие [34], тем не менее применение циркулирующих маркеров фиброза в качестве возможных предикторов размеров фиброза и эффективности КА мало изучено и кажется многообещающим.

Мета-анализ Hui Jiang с соавт. включил 36 исследований, в котором суммированы данные по 11 маркерам крови. Часть биомаркеров убедительно продемонстрировали свою связь с рецидивами ФП после КА [35]. Исходно повышенный уровень таких биомаркеров, как предсердный натрийуретический пептид (ANP) (но только в отсутствие структурной патологии сердца), мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (NT-pro-BNP), интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок (только в азиатских исследованиях), липопротеин низкой плотности (LDL), тканевой ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP-2) ассоциировались с повышенным риском рецидива ФП после КА [35].

Натрийуретические пептиды (НУП) включают класс белков с диуретическим и натрийуретическим действием, а ANP и BNP являются двумя распространенными НУП в клинической практике. При объемном расширении или перегрузке давлением инициируется продукция NT-proBNP, он имеет более длительный период полувыведения в 6 раз больше BNP, благодаря чему его легче обнаружить в крови. BNP и NT-proBNP являются лучшими прогностическими показателями для оценки прогноза и мониторинга сердечной недостаточности (CH) и дополняют клинические факторы риска для оценки риска развития ФП у пациента.

Крупными когортными исследованиями (Cardiovascular Health Study, and the CHARGE-AF Consortium) подтверждена связь между концентрацией NT-proBNP и развитием ФП [36, 37]. Y.Yuan и соавт. обнаружили значимую связь между исходным уровнем NT-proBNP и рецидивом ФП после абляции [38]. G.A.Begg и соавт. в проспективном исследовании не получили подтверждения прогностической роли циркулирующих биомаркеров фиброза (N-терминальный пропептид проколлагена III типа, PIIINP, галектин-3, фактор роста фи-



**Рис. 3. Клеточные медиаторы фиброза предсердий (адаптировано из Sagris M. [18]).** Иммунные клетки, такие как моноциты, CD4+ Т-клетки и тучные клетки, способствуют фиброзу тканей, секретируя профибротические факторы и регуляторные молекулы, которые усиливают активацию и дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Показаны антифибротические медиаторы, которые секретируются Th1-клетками и которые постепенно заменяются продуктами профибротических Th2-клеток. TGFβ - трансформирующий фактор роста бета; TNFα - фактор некроза опухоли альфа; PDGF - фактор роста тромбоцитарного происхождения; IL-1 - интерлейкин 1; IL-4 - интерлейкин 4; IL-6 - интерлейкин 6; IL-10 - интерлейкин 10; ROS - активные формы кислорода; IFNγ - интерферон гамма; IGF-1 - инсулиноподобный фактор роста 1; Th1 - Т-хелперный тип 1; Th2 - т-хелперный тип 2; PAR-2 - рецептор 2, активируемый протеазой; Ang-II - ангиотензин.

бробластов 23, FGF-23, и С-концевой телопептид коллагена I типа, ICTP) в качестве предикторов рецидива ФП после абляции ФП, в отличие от площади НВЗ [32].

Наиболее изучаемыми в последние десятилетия биомаркерами у пациентов с хронической СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка являются биомаркеры воспаления и фиброза sST2 и GDF-15.

ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) - член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), играющих центральную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [39]. ST2 существует в двух формах: трансмембранный рецептор (ST2L), а также растворимая форма sST2, свободно циркулирующая в крови. ST2L представляет собой мембраносвязанный рецептор, для которого IL-33 является функциональным лигандом. IL-33 может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин. Считается, что в отношении сердца IL-33 оказывает кардиопротекторное действие, уменьшая фиброз и проявления гипертрофии в механически напряженных тканях. Растворимая форма ST2L - sST2, выделяется в кровь и действует как рецептор-ловушка для IL-33, ингибируя эффекты передачи сигналов IL-33/ST2L. Повышенные концентрации sST2, свободно циркулирующие в кровотоке, ослабляют системные биологические эффекты IL-33, таким образом избыток sST2 приводит к сердечному фиброзу. Имеются лишь единичные сообщения о связи концентрации sST2 с фиброзом ЛП и исходами КА при ФП.

Целью исследования, проведенного Z.Wang и соавт., было изучение возможностей уровней sST2 в сыворотке крови в предсказании протяженности НВЗ [40]. Результаты показали, что sST2 с пороговым значением 26,65 нг/мл явился единственным независимым предиктором площади НВЗ >20%. Кроме того, у пациентов с уровнем sST2 <26,65 нг/мл через 12 месяцев наблюдения достоверно реже регистрировали рецидив ФП, что, по мнению авторов, может быть использовано в качестве предиктора рецидивов ФП после КА [40].

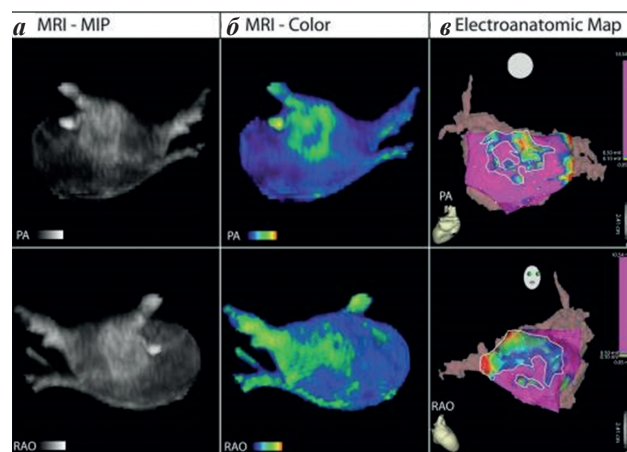
H.Liu и соавт. в 2020 г. опубликовали результаты проспективного исследования, в котором оценена роль sST2 в предсказании рецидива ФП на группе из 258 пациентов после выполнения КА. Было обнаружено, что предоперационный уровень sST2 у пациентов с рецидивом был достоверно выше, чем у пациентов без рецидива (31,3 нг/мл против 20,3 нг/мл,  $p < 0,001$ ). Часть пациентов в рамках исследования были подвергнуты повторной КА, с вновь проводимым эндокардиальным картированием. В итоге было получено, что уровень sST2 >26,9 нг/мл явился предиктором рецидива ФП с «новыми аномалиями» при эндокардиальном картировании с чувствительностью 100% и специфичностью 75,9% [41].

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15, MIC-1) является членом суперсемейства трансформирующих факторов роста  $\beta$ . GDF-15 вырабатывается кардиомиоцитами, адипоцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, экспрессия регулируется провоспалительными цитокинами, включая (TNF)- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и IL-6. GDF-15 оказывает противовоспалительное действие, приводя к ингибированию стимулируемой

липополисахаридами секреции TNF- $\alpha$  макрофагами. Установлено, что увеличенный уровень GDF-15 ассоциирован с повышением смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом, ишемической болезнью сердца, СН [42]. В крупных многоцентровых исследованиях ARISTOTLE и RE-LY GDF-15 проявил себя как фактор риска крупных кровотечений, смертности и инсульта при ФП [43]. Предполагается, что GDF-15 может быть задействован в структурном ремоделировании предсердий посредством усиления синтеза и трансформации коллагена, пролиферации фибробластов.

Нашей исследовательской группой была установлена прямая корреляционная связь уровня GDF-15 с площадью НВЗ и индексом объема ЛП. Также было получено, что уровень GDF-15 выше порогового уровня 840 пг/мл может являться независимым предиктором площади НВЗ >30%, что ассоциируется с выраженным фиброзом и ожидаемой низкой эффективностью КА [44]. Связь уровня GDF-15 с исходами КА исследовали Y.Wei и соавт.: обнаружено, что исходно повышенный уровень GDF-15 перед КА коррелировал со степенью ремоделирования ЛП и ассоциировался с возрастанием риска развития рецидива ФП [45].

В.А.Ионин и соавт. изучали у пациентов с ФП и метаболическим синдромом связь профиброгенных биомаркеров галектина-3 и GDF-15 с риском рецидива ФП в течение 12 месяцев после радиочастотной абляции. В качестве независимых предикторов рецидивов ФП после абляции были определены: толщина эпикардального жира, степень выраженности фиброза левого предсердия и концентрации галектина-3 и GDF-15 [46].



**Рис. 4. Взаимосвязь между данными магнитно-резонансной томографией и электроанатомического картирования левого предсердия в задней (РА) и правой передней косой (РАО) проекциях. Сегментированная МРТ (а) выявляет отдельные участки усиления в задней стенке ЛП и межпредсердной перегородке. Цветная 3D-модель (б) ЛП позволяет более четко выделить зоны усиления контрастирования. Низковольтажные зоны (ограничены белыми линиями), обнаруженные в процессе электроанатомического картирования (в), в области задней стенки ЛП и перегородки, коррелируют с областями усиления контраста, обнаруженными при проведении МРТ. Адаптировано из Oakes R.S. и соавт. [23].**

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований по изучению роли провоспалительных и профибротических биомаркеров в качестве предикторов выраженности фиброза у пациентов с ФП, направляемых на КА.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход, основанный на количественной оценке или предсказании выражен-

ности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий, является обоснованным в выборе оптимальной стратегии лечения пациентов. В настоящее время применение циркулирующих провоспалительных и профибротических биомаркеров, сигнализирующих о конкретных патогенетических механизмах на различных стадиях континуума фибрилляции предсердий, является многообещающим и требует дальнейшего изучения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. World-wide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129: 837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
2. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1: 62-73. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>
3. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012;23(7): 797-9. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02341>.
4. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:14-19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514>.
5. Akoum N, Morris A, Perry D, et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: An LGE-MRI Study. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;27(9): 25-31. <https://doi.org/10.4137/CMC.S22100>.
6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5): 498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>.
7. Kawamura M, Munetsugu Y, Kawasaki S, et al. Type III procollagen-N-peptide as a predictor of persistent atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Europace*. 2012;14(12): 1719-25. <https://doi.org/10.1093/europace/eus162>.
8. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5): 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>.
9. Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, et al. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace*. 2020;22(3): 342-351. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab009>.
10. Fast VG, Kléber AG. Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction block: Assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultures and in a computer model. *Cardiovasc Res*. 1995;29: 697-707. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(96\)88643-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(96)88643-3).
11. Ten Tusscher KH, Panfilov AV. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue. *Europace*. 2007;9 Suppl 6: vi38-45. <https://doi.org/10.1093/europace/eum206>.
12. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*. 1993;88(3): 915-26. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.3.915>.
13. Nezlobinsky T, Solovyova O, Panfilov AV. Anisotropic conduction in the myocardium due to fibrosis: The effect of texture on wave propagation. *Sci Rep*. 2020;10: 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57449-1>.
14. Krul SP, Berger WR, Smit NW, et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(2): 288-295. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001752>.
15. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36(35): 2390-401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
16. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4): 230-43. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2>.
17. Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, et al. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest*. 2010;120(1): 242-53. <https://doi.org/10.1172/JCI39942>.
18. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1): 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>.
19. Bertaud A, Joshkon A, Heim X, et al. Signaling Pathways and Potential Therapeutic Strategies in Cardiac Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2): 1756. <https://doi.org/10.3390/ijms24021756>.
20. Li CY, Zhang JR, Hu WN, et al. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3):9. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4842>.
21. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7: 1475-1481. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.06.030>.
22. Павлов АВ, Гизатулина ТП, Кузнецов ВА. Электроанатомическое биполярное картирование для выявления аритмогенного субстрата при катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2019;26 (4): 32-38. [Pavlov AV, Gizatulina TP, Kuznetsov VA. Electroanatomic bipolar mapping for detection of arrhythmogenic substrate in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4): 32-38. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-32-38>.
23. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13): 1758-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877>.

24. Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8): 1184-91. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.030>.
25. Sim I, Bishop M, O'Neill M, et al. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;56(3): 213-227. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00537-8>.
26. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2): 285-92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.035>.
27. Liu Z, Xia Y, Guo C, et al. Low-Voltage Zones as the Atrial Fibrillation Substrates: Relationship With Initiation, Perpetuation, and Termination. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8: 705510. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.705510>.
28. Takahashi Y, Yamaguchi T, Otsubo T, et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2023;44(35): 3339-3353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad396>.
29. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015;12(11): 2207-12. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.003>.
30. Оршанская ВС, Каменев АВ, Белякова ЛА, и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного обсервационного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2017;8(148): 82-89. [Orshanskaya VS, Kamenev AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. Observational prospective study results. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8): 82-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>.
31. Дедух ЕВ, Яшков МВ, Таймасова ИА, и др. Алгоритм определения степени фиброза при картировании высокой плотности. *Вестник аритмологии*. 2022;29(3): 29-36. [Dedukh EV, Yashkov MV, Taymasova IA, et al. Algorithm for determining the fibrosis stage using high-density mapping. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3):29-36. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-04>.
32. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1): e0189936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189936>.
33. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Fukui A, et al. Impact of the extent of low-voltage zone on outcomes after voltage-based catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2018;72(5): 427-433. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.04.010>.
34. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1): 152-64. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>.
35. Jiang H, Wang W, Wang C, et al. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2017;19(3): 392-400. <https://doi.org/10.1093/europace/euw088>.
36. Sinner MF, Stepas KA, Moser CB, et al. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies. *Europace*. 2014;16: 1426-33. <https://doi.org/10.1093/europace/euu175>.
37. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal proB-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009;120: 1768-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265>.
38. Yuan Y, Nie B, Gao B, et al. Natriuretic peptides as predictors for atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(19): e33704. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033704>.
39. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardio-protective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117: 1538-1549. <https://doi.org/10.1172/JCI30634>.
40. Wang Z, Cheng L, Zhang J, et al. Serum-Soluble ST2 Is a Novel Biomarker for Evaluating Left Atrial Low-Voltage Zone in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit*. 2020;26: e926221. <https://doi.org/10.12659/MSM.926221>.
41. Liu H, Wang K, Lin Y, et al. Role of sST2 in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(11): 1235-1241. <https://doi.org/10.1111/pace.14029>.
42. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1): 140-151. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255174>.
43. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130(21): 1847-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204>.
44. Гизатулина ТП, Мартыанова ЛУ, Белоногов ДВ, и др. Прогнозирование площади низковольтажных зон в левом предсердии у пациентов в неклапанной фибрилляцией предсердий с помощью неинвазивных маркеров. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 32-39. [Gizatulina TP, Martyanova LU, Mamarina AV, et al. Prediction of low-voltage areas in the left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation by non-invasive markers. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 32-39 (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-1161>.
45. Wei Y, Liu S, Yu H, et al. The Predictive Value of Growth Differentiation Factor-15 in Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *Mediators of Inflammation*. 2020;21: 8360936. <https://doi.org/10.1155/2020/8360936>.
46. Ионин ВА, Заславская ЕЛ, Барашкова ЕИ, и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S): 5184 [Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5184>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1397><https://elibrary.ru/XUKGRJ>

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФЛЕКАИНИДА ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА:  
КРАТКИЙ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Э.И.Кондори Леандро, Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов

ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2.

Флекаинид - антиаритмический препарат IC класса с историей применения за рубежом более 30 лет, используется для купирования и профилактики эпизодов фибрилляции предсердий, подавления желудочковых аритмий у пациентов без структурных заболеваний сердца. Следует отметить, что использование флекаинида возможно в отдельных клинических ситуациях при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, в качестве диагностического теста для синдрома Бругада, а также у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. В нашей стране флекаинид - новый препарат, поэтому клинический опыт использования флекаинида ограничен. В данной обзорной статье представлены результаты некоторых наиболее современных исследований применения флекаинида в лечении аритмий сердца.

**Ключевые слова:** флекаинид; IC класс; желудочковые аритмии; фибрилляция предсердий

**Конфликт интересов:** работа выполнена при поддержке ООО «Мир-Фарм».

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке ООО «Мир-Фарм».

**Рукопись получена:** 19.08.2024 **Принята к публикации:** 20.08.2024

**Ответственный автор:** Кондори Леандро Эбер Иван, E-mail: [ivan.condori.md@gmail.com](mailto:ivan.condori.md@gmail.com)

Э.И.Кондори Леандро - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, Е.Н.Михайлов - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

**Для цитирования:** Кондори Леандро ЭИ, Лебедев ДС, Михайлов ЕН. Терапевтические возможности флекаинида при нарушениях ритма сердца: краткий обзор исследований и клинических рекомендаций. *Вестник аритмологии*. 2024;31(3): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1397>.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF FLECAINIDE FOR CARDIAC ARRHYTHMIAS:  
A SHORT REVIEW OF STUDIES AND CLINICAL RECOMMENDATIONS

H.I.Condori Leandro, D.S.Lebedev, E.N.Mikhaylov

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

Flecainide is a IC antiarrhythmic drug with a history of more than 30 years, nowadays it is widely used for the management of acute episodes of atrial fibrillation and sinus rhythm maintenance, however, firstly was approved for the treatment of ventricular arrhythmia and later due to the results of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial was contraindicated in patients with ischemic structural heart disease. Of note, flecainide use is feasible in different clinical situations, such as catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, for unmasking Brugada syndrome, and for patients with long QT syndrome. In our country, flecainide is new for clinical use; therefore, the clinical experience with flecainide is limited. In this review article, we aim to describe the use of flecainide and its role in the management of cardiac arrhythmias.

**Key words:** flecainide; class IC antiarrhythmic drug; ventricular arrhythmias; atrial fibrillation

**Conflict of Interests:** the work was supported by Mir-Pharm LLC.

**Funding:** the work was supported by Mir-Pharm LLC.

**Received:** 19.08.2024 **Accepted:** 20.08.2024

**Corresponding author:** Heber Ivan Condori Leandro, E-mail: [ivan.condori.md@gmail.com](mailto:ivan.condori.md@gmail.com)

H.I.Condori Leandro - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N.Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

**For citation:** Condori Leandro HI, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Therapeutic potential of flecainide for cardiac arrhythmias: a short review of studies and clinical recommendations. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1397>.

В эпоху широкой доступности катетерной аблации аритмий антиаритмические препараты остаются краеугольным камнем терапии и поддержания синусового ритма [1, 2]. Среди антиаритмических препаратов IC класса - флекаинид - препарат, разработанный в 70-х годах и позднее одобренный для использования в ряде стран в 1980-х годах [3], является антиаритмическим средством, в основном используемым для профилактики рецидивов фибрилляции предсердий (ФП), желудочковых аритмий у некоторой категории пациентов, а также купирования и профилактики рецидивов наджелудочковых тахикардий (НЖТ). Хотя флекаинид имеет долгую историю и был изучен в ряде клинических исследований при широком спектре нарушений ритма [4-7], его рыночная доступность была ограничена некоторыми странами. За последние несколько лет география присутствия препарата значительно расширилась [8], и в 2024 году флекаинид стал доступен в России, расширяя возможности лекарственной терапии пациентов. Однако, при этом, он остается новым препаратом для практического врача (рис. 1). В данной обзорной статье представлены результаты некоторых современных исследований применения флекаинида в лечении аритмий сердца.

### ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ О ФАРМАКОКИНЕТИКЕ И ФАРМАКОДИНАМИКЕ

При приеме внутрь флекаинид хорошо всасывается, его биодоступность приближается к 90-95%, он не подвергается значительному системному метаболизму в печени. Флекаинид связывается с белками плазмы на 32-58%, проходит через плаценту и выделяется с грудным молоком. Флекаинид интенсивно метаболизируется изоферментом цитохрома P450 CYP2D6. Флекаинид и его метаболиты выводятся в основном с мочой, только 5% введенной дозы выводится с калом [9]. Скорость выведения флекаинида снижается при почечной недостаточности, заболеваниях печени, сердечной недостаточности и при повышении pH мочи (ощелачивании). Период полувыведения составляет 12-27 часов [10].

Флекаинид связывается с натриевыми каналами мембран кардиомиоцитов, вызывая мощное замедление проведения сердечного импульса и подавление спонтанных желудочковых экстрасистол. Флекаинид прочно связывается с быстрыми натриевыми каналами и, таким образом, замедляет скорость деполяризации и снижает проводимость в предсердиях, атриовентрикулярном узле, желудочках и волокнах Пуркинью. Наиболее выраженный эффект наблюдается в волокнах Пуркинью. Флекаинид также повышает рефрактерность антероградно проводящих и, особенно, ретроградно проводящих дополнительных атриовентрикулярных путей [11]. На ЭКГ действие флека-

инида проявляется удлинением интервала PR и расширением комплекса QRS, может сопровождаться удлинением интервала QT. Влияние на интервал JT незначительно [12]. Флекаинид обычно не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений. Прием флекаинида может сопровождаться снижением фракции выброса левого желудочка за счет отрицательного инотропного эффекта [13].

### ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

#### Купирование фибрилляции предсердий

В соответствии с рекомендациями по лечению ФП Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) 2020 г, использование флекаинида показано пациентам без значимой гипертрофии левого желудочка, систолической дисфункции левого желудочка или ишемической болезни сердца для конверсии в синусовый ритм [14]. Препарат может использоваться перорально (в т.ч. «таблетка в кармане»), либо внутривенно, что приводит к быстрому (3-5 часов) восстановлению синусового ритма у >50% пациентов (51% через 3 часа, 72% через 8 часов). Кроме того, целесообразно одновременно назначение препарата, замедляющего атриовентрикулярное проведение, для профилактики трансформации ФП в трепетание предсердий с проведением 1:1 на желудочки. Восстановление ритма с помощью внутривенного введения флекаинида обычно требует госпитализации и медицинского наблюдения. Для перорального применения препарата требуется медицинский контроль. К настоящему времени опубликована серия работ, оценивающих время до восстановления синусового ритма при ФП после введения флекаинида.

В рандомизированном исследовании G.Boriani и соавт. флекаинид использовался для купирования недавней ФП (<48 часов) [15]. Были госпитализированы 417 пациентов без сердечной недостаточности и рандомизированы в следующие группы: (1) плацебо у 121 пациента; (2) внутривенный амиодарон в дозе 5 мг/кг болюсом, затем 1,8 г/24 часа у 51 пациента; (3) пропафенон внутривенно, 2 мг/кг болюс, затем 0,0078 мг/кг/мин у 57 пациентов; (4) пропафенон перорально, 600 мг перорально однократно у 119 пациентов; (5) флекаинид 300 мг перорально однократно у 69 пациентов. Интересно, что в группе плацебо восстановление синусового ритма в течение 8 часов наблюдалось у 37%

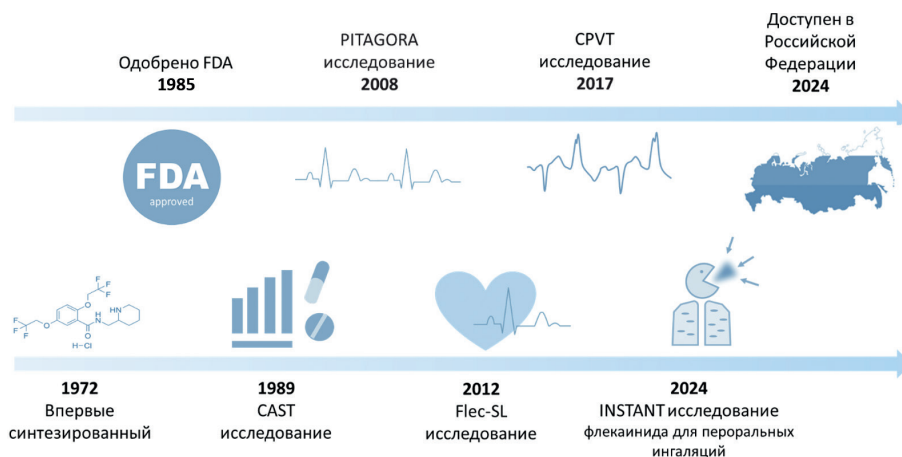


Рис. 1. Хронология внедрения и исследования флекаинида.

пациентов, в группе амиодарона частота купирования, хотя и была выше, достоверно не отличалась от группы плацебо (57%). В группах флекаинида и пропафенона частота купирования ФП была максимальной и сопоставимой (около 75%).

В другой работе, проспективном слепом исследовании, были рандомизированы 150 пациентов с симптомной недавней ФП (продолжительностью  $\leq 48$  часов) в следующие группы: внутривенного введения флекаинида, пропафенона или амиодарона. Флекаинид и пропафенон вводились в виде болюсной дозы 2 мг/кг в течение 20 минут [16]. Вторая болюсная доза 1 мг/кг вводилась в течение 20 минут, если купирование ФП не достигалось в течение 8 часов. Амиодарон вводился в виде болюса 5 мг/кг в течение 20 минут с последующей непрерывной инфузией 50 мг/час. К концу 12-часового периода наблюдения купирование ФП было достигнуто у 45 пациентов (90%) в группе флекаинида, 36 (72%) в группе пропафенона и 32 (64%) в группе амиодарона ( $p=0,008$  для общего сравнения,  $p=0,002$  для флекаинида против амиодарона,  $p=0,022$  для флекаинида против пропафенона и  $p=0,39$  для пропафенона против амиодарона). Медиана времени до восстановления синусового ритма была меньше в группах флекаинида (25 минут; диапазон от 4 до 660) и пропафенона (30 минут; диапазон от 10 до 660), чем в группе амиодарона (333 минуты; диапазон от 15 до 710;  $p<0,001$ ). Флекаинид был более эффективен, чем пропафенон и амиодарон, для конверсии недавней ФП.

В исследовании A.Kartalis и соавт. флекаинид вводился внутривенно в сочетании с пероральными бета-адреноблокаторами для купирования недавнего пароксизма ФП ( $\leq 48$  часов): у 121 пациента (73 мужчины и 48 женщин со средним возрастом 61,4 года) конверсия в синусовый ритм в течение 2 часов наблюдалась у 99 пациентов (81,8%), а среднее время до купирования ФП составило 11,7 минут (от 3 до 23 минут). Авторы отметили, это время конверсии было самым коротким в сравнении с другими работами и, вероятно, может быть связано с сопутствующим применением бета-адреноблокаторов [17]. В исследовании не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов.

В 2022 году H.J.G.M.Crijns и соавт. представили результаты открытого многоцентрового исследования, в котором применялась новая ингаляционная форма флекаинида [18]. Был включен 101 пациент с симптомной ФП (длительность эпизода ФП  $\leq 48$  часов), самостоятельно проводилась ингаляция раствора флекаинида ацетата с помощью небулайзера (30 мг [ $n=10$ ], 60 мг [ $n=22$ ], 90 мг [ $n=21$ ], 120 мг [ $n=19$ ] и 120 мг в составе, содержащем сахарин [ $n=29$ ]). Для регистрации эффектов применения препарата проводилась непрерывная регистрация ЭКГ в течение 4 часов и оценивалась концентрация флекаинида в плазме крови. Скорость конверсии ритма и концентрация в плазме увеличивались в зависимости от дозировки, при использовании самой высокой дозы у 48% пациентов в течение 90 минут наблюдалось восстановление синусового ритма. Среди пациентов с максимальной концентрацией препарата в плазме ( $>200$  нг/мл) доля конверсии ритма в течение 90 минут составила 50%; при концентрации

в плазме  $<200$  нг/мл, доля восстановления ритма составила 24%. Медианное время конверсии составило 8,1 минуты. Значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не было зарегистрировано, однако присутствовали преходящий кашель, боль в горле и раздражение горла. Это исследование показало, что пероральная ингаляция флекаинида эффективна и безопасна для купирования ФП.

В 2024 году опубликованы результаты второй фазы этого исследования. Была выбрана доза 120 мг для купирования ФП у 90 пациентов. В течение 90 минут у 48% пациентов после ингаляции восстанавливался синусовый ритм [19]. Общая доля конверсии ритма составила 42,6% в течение 90 минут после завершения ингаляции, причем большинство (75,0%) конверсий произошло в течение первых 30 минут (медиана 14,6 минут). Также было отмечено, что вероятность конверсии была существенно ниже у пациентов с наличием флекаинида в плазме до момента ингаляции по сравнению с теми, у кого не было предшествующего приема флекаинида (15,3% и 46,9% соответственно).

#### **Долгосрочная профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий**

Антиаритмические препараты IC класса рекомендуются для долгосрочного контроля ритма у пациентов с ФП без структурного заболевания сердца [20]. Наиболее обновленный обзор научных данных применения флекаинида опубликован в 2019 году L.Valembais и соавт. [21]. Эта статья является обновлением ранее опубликованных в 2006, 2012 и 2015 годах обзоров из базы данных Кокрейн с анализом четырех рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством более 500 пациентов. Было показано, что длительный прием флекаинида существенно эффективнее предупреждает повторные эпизоды ФП в сравнении с контролем (группа отсутствия лечения или группа плацебо) с относительным риском возврата аритмии 0,65.

Результаты проспективного рандомизированного слепого исследования PITAGORA были представлены в 2008 году [22]. Целью работы была оценка антиаритмических препаратов IC класса, пропафенона и флекаинида, в сравнении с препаратами III класса (амиодарон или соталол) в качестве профилактики рецидивов ФП у пациентов после имплантации кардиостимулятора. Первичная конечная точка была комбинированной и включала смерть, постоянную ФП, госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоверсию по поводу предсердной аритмии и смену антиаритмического препарата. Всего было набрано 176 пациентов ( $72\pm 8$  лет) из 27 медицинских учреждений. Рандомизация была проведена в соотношении 3:2 для препарата III класса или IC класса, соответственно. Дозировки пероральных препаратов были следующими: 200 мг для флекаинида, 450-600 мг для пропафенона и 160-240 мг для соталола. Амиодарон назначался в дозировке 600 мг в течение 10 дней, затем 400 мг, после чего использовалась ежедневная поддерживающая доза 200 мг/день. Средний период наблюдения составил  $20\pm 9$  месяцев. Сравнивая флекаинид, пропафенон и соталол отдельно, только флекаинид про-

демонстрировал критерий не меньшей эффективности с амиодароном с абсолютной разницей в -10,3% и 95% доверительный интервал между 5,4% и -25,9% ( $p=0,01$ ). Свобода от первичной конечной точки через 1 год составила 68% для амиодарона, 77% для флекаинида, 66% для соталола и 72% для пропафенона. Одним из основных ограничений этого исследования было небольшое количество пациентов в каждой группе, экстраполяция результатов ограничена пациентами после имплантации кардиостимулятора и отсутствием значимого структурного заболевания сердца.

Другим важным исследованием было исследование Flec-SL - проспективное, рандомизированное, открытое, слепое исследование, в котором приняли участие 44 кардиологических центра [23]. Для этого исследования были выбраны пациенты с персистирующей ФП, которым проводилась плановая кардиоверсия, после которой проводилась рандомизация в одну из двух групп: группа лечения флекаинидом (200-300 мг/день) в течение 4 недель (короткий курс лечения), группа лечения флекаинидом в течение 6 месяцев (длительный курс лечения), группа контроля. Первичная конечная точка была комбинированной и включала рецидив персистирующей ФП или смерть. По результатам 4-недельного наблюдения у 242 пациентов, в группе флекаинида отсутствие достижения первичной конечной точки наблюдалось у 70,2% пациентов против 52,5% в группе контроля ( $P=0,016$ ). Рецидивы ФП наблюдались у 120 (46%) из 261 пациентов, получавших короткий курс, и у 103 (39%) из 263 пациентов, получавших длительный курс терапии флекаинидом. Авторы заключили, что короткий курс терапии флекаинидом существенно снижает риск рецидива ФП, при этом, длительный курс показывает лучшие результаты терапии. Необходимо отметить, что эти результаты основаны на ограниченном периоде наблюдения.

#### **Антиаритмическая терапия при катетерной абляции фибрилляции предсердий**

В эпоху катетерного лечения пациентов с ФП длительное ожидание абляции может быть серьезным ограничением и важным фактором прогрессирования заболевания, учитывая неэффективность некоторых антиаритмических препаратов [24].

В недавнем канадском исследовании проводилась оценка времени от направления на процедуру абляции до ее выполнения [25]. Было продемонстрировано увеличение времени ожидания с 211 дней до 244 дней в сравнении с предыдущим регистром. Каждый пятый пациент в листе ожидания умер, был госпитализирован или ему оказывалась неотложная помощь из-за ухудшения состояния и появления/прогрессирования сердечной недостаточности. Эти нежелательные явления чаще наблюдались у пациентов в листе ожидания с пароксизмальной ФП.

В другом исследовании показано, что время от диагностики ФП до проведения абляции является фактором, независимо ассоциированным с рецидивом аритмии и необходимостью повторной абляции [26]. Периоперационное лечение антиаритмическими препаратами имеет важное значение для поддержания си-

нусового ритма и сохранения качества жизни пациентов, при этом оптимальная антиаритмическая терапия перед аблацией остается малоизученной [27].

По данным регистра EHRA-ESC на российской популяции, антиаритмические препараты IC класса получают 28% пациентов до изоляции легочных вен, тогда как антиаритмические препараты III класса получают 53% [28]. Учитывая появление новых препаратов для применения при ФП, в ближайшее время вероятно изменение устоявшихся схем предоперационной и периоперационной терапии пациентов с показаниями к катетерной абляции ФП.

### **ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ**

С 1984 года флекаинид стал широко применяться для лечения не только ФП, но и других нарушений ритма сердца. В наблюдательных исследованиях демонстрировалась высокая эффективность подавления желудочковых тахикардий. Однако в 1991 году были представлены результаты многоцентрового рандомизированного исследования CAST, в котором использование флекаинида у пациентов со сниженной фракцией выброса и частыми желудочковыми экстрасистолами после инфаркта миокарда было ассоциировано с высокой частотой неблагоприятных событий и смертью [4]. В результате, использование флекаинида при желудочковых аритмиях было ограничено определенными группами пациентов, где проаритмогенный риск его применения минимален.

#### **Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия**

В 2023 году A.T.Bergeman и соавт. опубликовали результаты многоцентрового перекрестного исследования, оценивающего возможности флекаинида в снижении количества аритмических событий при добавлении к исходной терапии бета-адреноблокатором при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) [29]. В исследование было включено 247 пациентов (получали среднюю дозу флекаинида 2,2 мг/кг в день). Исходно все пациенты получали бета-адреноблокатор, у 70 (28%) был ранее имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, а у 21 (9%) была выполнена левосторонняя симпатическая денервация сердца. До начала приема флекаинида (медиана периода 2,1 года) у 41 пациента (17%) было 58 эпизодов желудочков тахикардии (ЖТ). После начала терапии флекаинидом (медиана наблюдения 2,9 года) у 23 пациентов (9%) зарегистрировано 38 эпизодов ЖТ. Таким образом, авторы предположили, что комбинированная терапия флекаинидом с бета-адреноблокаторами ассоциирована со снижением частоты желудочковых аритмий.

В других работах флекаинид предлагался в качестве монотерапии у пациентов с КПЖТ при плохой переносимости бета-адреноблокаторов. G.J.Padfield и соавт. описали серию случаев, когда флекаинид лучше переносился пациентами, и его назначение было ассоциировано с тенденцией к увеличению частоты сердечных сокращений и повышению толерантности к физической нагрузке [30].

### Синдром удлиненного интервала QT

Е. Chorin и соавт. оценивали долгосрочную безопасность и эффективность терапии флекаинидом у пациентов с синдромом удлиненного QT (СУИQT) типа 3 с мутацией D1790G SCN5A. В это исследование было включено 30 пациентов, получавших флекаинид и наблюдавшихся в течение 1-215 месяцев (в среднем,  $145 \pm 54$  месяцев, медиана 140 месяцев). Во время терапии флекаинидом QTc значительно сокращался, в среднем на 53 мс (10%;  $P < 0,01$ ). Укорочение QTc было связано с клиническим улучшением: у всех пациентов, приверженных к назначенной терапии, не наблюдалось аритмических событий в течение  $83 \pm 73$  месяцев. У 6 из 20 пациентов, прекративших прием флекаинида, наблюдались аритмические события по прошествии 1-11 месяцев. Важной находкой работы явилось то, что у 6 пациентов инициация терапии флекаинидом привела к появлению Бругада-подобных изменений на ЭКГ. Несмотря на такие ограничения, как отсутствие мониторинга уровня флекаинида в плазме и неполная приверженность лечению, результаты исследования свидетельствуют о возможной целесообразности применения флекаинида у пациентов с СУИQT на фоне носительства мутации D1790G SCN5A [31].

### Синдром Бругада

Некоторыми исследователями флекаинид при пероральном или внутривенном введении использовался для диагностики («демаскировки») синдрома Бругада. В 2005 году С. Wolpert и соавт. сравнили возможности внутривенного флекаинида и аймалина в провокации ЭКГ-паттерна синдрома Бругада [32]. Включено 22 пациента, у всех из них введение аймалина в дозе 1 мг/кг веса тела в течение 10 минут провоцировало или усиливало подъем сегмента ST в правых грудных отведениях. При введении флекаинида в дозе 2,0 мг/кг массы тела (максимум 150 мг) в течение 10 минут провокационный тест оказался положительным только у 15 из 22 пациентов. Несмотря на вероятно меньшую эффективность флекаинида в диагностике синдрома Бругада, его применение может быть оправдано при недоступности аймалина.

Применение перорального флекаинида в дозе 400 мг с целью провокации Бругада-подобных изменений ЭКГ было описано в отдельных наблюдениях. В 2022 году опубликованы результаты применения низкой дозы перорального флекаинида для диагностики синдрома Бругада: через 30 минут после приема 300 мг флекаинида у 2 пациентов выявлялись изменения ЭКГ 1-го типа, характерные для синдрома Бругада [6]. При этом максимальные проявления на ЭКГ были обнаружены через 3-4 часа.

### Другие каналопатии

Использование флекаинида было протестировано у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила, редким генетическим заболеванием, характеризующимся частыми желудочковыми тахикардиями (двунаправленная желудочковая тахикардия), дисморфологиями и периодическим параличом. К. Miyamoto и соавт. оценили эффективность флекаинида при желудочковых аритмиях у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила с мутацией KCNJ2 [33]. В исследование включено 10

пациентов, у всех была ранее зарегистрирована двунаправленная желудочковая тахикардия, несмотря на лечение бета-адреноблокаторами. Холтеровское мониторирование и стресс-тест проводились исходно и после перорального приема флекаинида ( $150 \pm 46$  мг/день). Флекаинид снижал количество эпизодов желудочковой аритмии с  $38407 \pm 19956$  до  $11196 \pm 14773$  в день. У пациентов, со стресс-индуцированными неустойчивыми желудочковыми тахикардиями применение флекаинида подавляло эпизоды аритмии. В течение среднего периода терапии  $23 \pm 11$  месяцев ни у одного из пациентов не было обмороков или остановки сердца. Авторы предположили, что пероральная терапия флекаинидом эффективна для подавления желудочковой аритмии при синдроме Андерсена-Тавила.

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Поскольку флекаинид получил регистрацию на клиническое применение в России только в апреле 2024 года, препарат не упоминается в текущих клинических рекомендациях по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями [34], фибрилляцией предсердий [20] и наджелудочковыми тахикардиями [35], утвержденных экспертным советом Минздрава в 2020 году.

В то же время, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2020 года по ведению пациентов с ФП рекомендовано применение флекаинида (наряду с некоторыми другими препаратами IC класса) в следующих ситуациях: для фармакологической кардиоверсии недавно возникшей ФП (за исключением пациентов с тяжелым структурным заболеванием сердца); для долгосрочного контроля ритма у пациентов с ФП с нормальной функцией левого желудочка и без структурного заболевания сердца, включая значимую гипертрофию левого желудочка и ишемию миокарда; в качестве предварительной терапии для повышения успеха электрической кардиоверсии при ФП; в отдельных случаях при нечастых эпизодах недавно возникшей ФП у лиц без значимой структурной или ишемической болезни сердца - в виде однократного самостоятельного перорального приема («таблетка в кармане») с целью кардиоверсии, но только после предварительной оценки эффективности и безопасности применения препарата у конкретного пациента. Целесообразно одновременное использование флекаинида с препаратом, замедляющим атриовентрикулярное проведение (при хорошей переносимости) [36].

Согласно рекомендациям ЕОК 2022 года по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти [37], флекаинид может применяться для подавления идиопатических желудочковых аритмий (экстрасистол и желудочковых тахикардий). Также рекомендуется рассмотрение терапии флекаинидом, когда катетерная абляция субстрата аритмии недоступна, нежелательна или особенно рискованна у пациентов с симптомными идиопатическими желудочковыми аритмиями из выводного тракта правого желудочка, левожелудочковыми фасцикулярными аритмиями. В рекомендациях включено применение флекаинида при синдроме Андерсена-Тавила и КПЖТ. Флекаинид может быть использован для купирования мономорфной желудочковой тахикардии без

нарушения гемодинамики у пациентов без структурных заболеваний миокарда.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флекаинид является важным для клинического применения членом семейства антиаритмических пре-

паратов IC класса, обладающим способностью конверсии фибрилляции предсердий, профилактики рецидивов фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий при отсутствии структурных заболеваний сердца, при некоторых каналопатиях, а также средством диагностики синдрома Бругада.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Um KJ, McIntyre WF, Mendoza PA, et al. Pre-treatment with antiarrhythmic drugs for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Europace*. 2022 ;24(10): 1548-59. <https://doi.org/10.1093/europace/eaac063>.
2. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Cardiol*. 2021;6(6): 697. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0852>.
3. Hudak JM, Banitt EH, Schmid JR. Discovery and development of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B17-20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90495-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90495-8).
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12): 781-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241201>.
5. Romano S, Fattore L, Toscano G, et al. Effectiveness and side effects of the treatment with propafenone and flecainide for recent-onset atrial fibrillation. *Ital Heart J Suppl*. 2001;2(1).
6. Amir M, Kabo P, Rahma I. Provocative testing using low dose oral flecainide for diagnosis of Brugada syndrome: a report of two cases. *Eur Heart J Case Rep*. 202;6(12). <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytac460>.
7. Crozier I. Flecainide in the Wolff-Parkinson-white syndrome. *Am J Cardiol*. 1992;70(5): A26-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91074-e](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91074-e).
8. Basza M, Maciejewski C, Bojanowicz W, et al. Flecainide in clinical practice. *Cardiol J*. 2023;30(3): 473-82. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2023.0018>.
9. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B41-51. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90501-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90501-0).
10. Johnston A, Warrington S, Turner P. Flecainide pharmacokinetics in healthy volunteers: the influence of urinary pH. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(4): 333-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05073.x>.
11. Josephson MA, Ikeda N, Singh BN. Effects of flecainide on ventricular function: Clinical and experimental correlations. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B95-100. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90510-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90510-1).
12. Platia EV, Estes NAM, Heine DL, et al. Flecainide: Electrophysiologic and antiarrhythmic properties in refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1985;55(8): 956-62. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90726-x](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90726-x).
13. Muhiddin KA, Turner P, Blackett A. Effect of flecainide on cardiac output. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(3): 260-3. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.37>.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
15. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: Effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(11): 2470-4. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01203.x>.
16. Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2000;86(9): 950-3. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01128-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01128-0).
17. Kartalis A, Afendoulis D, Voutas P, et al. Acute management of paroxysmal atrial fibrillation with intravenous flecainide plus oral beta-blockers. *International Journal of Translational Medicine*. 2024;4(2): 334-41. <https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0267>.
18. Crijns HJGM, Elvan A, Al-Windy N, et al. Open-label, multicenter study of flecainide acetate oral inhalation solution for acute conversion of recent-onset, symptomatic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(3). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010204>.
19. Ruskin JN, Camm AJ, Dufton C, et al. Orally inhaled flecainide for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(6): 1021-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.02.021>.
20. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
21. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Libr*. 2019;2019(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub5>.
22. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, et al. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: The Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1): 100.e1-100.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.033>.
23. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838): 238-46. <https://doi.org/10.1016/>

S0140-6736(12)60570-4.

24. Gunawardene MA, Willems S. Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes. *Europace*. 2022;24(Supplement\_2): ii22-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euab257>.
25. Qeska D, Singh SM, Qiu F, Manoragavan R, et al. Variation and clinical consequences of wait-times for atrial fibrillation ablation: population level study in Ontario, Canada. *Europace*. 2023;25(5). <https://doi.org/10.1093/europace/euad074>.
26. Pranata R, Chintya V, Raharjo SB, et al. Longer diagnosis-to-ablation time is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation-Systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2020;36(2): 289-94. <https://doi.org/10.1002/joa3.12294>.
27. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024;26(4). <https://doi.org/10.1093/europace/euae043>.
28. Коробченко ЛЕ, Байрамова СА, Харац ВЕ, и др. Динамика антиаритмической терапии после катетерной абляции фибрилляции предсердий: данные российской клинической практики в регистре ESC-EHRA. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(5): 3874. [Korobchenko LE, Bayramova SA, Kharats VE, et al. Antiarrhythmic drug therapy after atrial fibrillation ablation: data of the ESC-EHRA registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5): 3874 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3874>.
29. Bergeman AT, Lieve KVV, Kallas D, et al. Flecainide is associated with a lower incidence of arrhythmic events in a large cohort of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2023;148(25): 2029-37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064786>.
30. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KVV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of  $\beta$ -blockade. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 609-13. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.027>.
31. Chorin E, Taub R, Medina A, et al. Long-term flecainide therapy in type 3 long QT syndrome. *Europace*. 2018;20(2): 370-6. <https://doi.org/10.1093/europace/euw439>.
32. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2(3): 254-60. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2004.11.025>.
33. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm*. 2015;12(3): 596-603. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.12.009>.
34. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ, и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
35. Бокерия АЛ, Голухова ЕЗ, Попов СВ, и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5): 4484 [Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5): 4484. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4484>.
36. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, et al. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(11): 1698-704. <https://doi.org/10.1093/europace/euv462>.
37. 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;43(40): 3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.

НОВОСТИ ЖУРНАЛА  
Е.Н.Михайлов, Н.З.Гасимова, М.М.Медведев

**Технологии с использованием искусственного интеллекта**

В современном мире скорость обновления информации беспрецедентно растет, а количество клинических и фундаментальных исследований, научных и образовательных публикаций исчисляется трехзначными цифрами еженедельно. Неудивительно, что технологии искусственного интеллекта (ИИ), изначально применяемые в обработке больших данных клинических баз, стали проникать и в сферу подготовки научных работ, и в экспертную оценку статей. Регулирование, а не запрет на использование прогрессивных технологий, способствует развитию науки, в том числе в сфере медицины. В связи с этим, «Вестник аритмологии» предлагает авторам, читателям и рецензентам ознакомиться с новой информацией в разделе «Этика публикаций» Журнала.

При направлении статьи в журнал необходимо указать информацию об использовании технологий с поддержкой ИИ (например, большие языковые модели, чат-боты или создатели изображений), если таковые использовались при её подготовке.

- Необходимо указать, использовался ли ИИ или технологии с поддержкой ИИ при подготовке рукописи. Информация указывается в свободной форме в сопроводительном письме при подаче рукописи в Журнал.
- В разделе рукописи «Материалы и методы исследования» авторам следует детально описать, каким образом и с какой целью использовался ИИ или технологии с поддержкой ИИ при исследовании и/или подготовке рукописи.
- ИИ или технологии с поддержкой ИИ не считаются авторами и не должны быть указаны авторами или соавторами в рукописи. Аналогичным образом, они не должны быть указаны как авторы или соавторы в ссылках.
- Авторы должны заявить и подтвердить, что никакая часть направляемого материала в Журнал, созданный или отрецензированный с помощью ИИ или технологий с поддержкой ИИ, не находится на рассмотрении или не была направлена в другой журнал на рассмотрение к публикации, и что никакой элемент ее представления, включая любой контент, сформированный с помощью ИИ или технологий с поддержкой ИИ, не является плагиатом и не нарушает правила Журнала.

При проведении рецензирования рецензенты не должны загружать направленные им на экспертизу рукописи в программное обеспечение или другие технологии ИИ, где конфиденциальность не может быть гарантирована. В случае использования ИИ или тех-

нологий с поддержкой ИИ с целью экспертизы статей, рецензентам следует сообщить об этом редакции Журнала. В частности, необходимо указать, как использовалась технология ИИ в процессе оценки рукописи или при написании комментариев / заключения.

Внимание! Результаты, полученные с помощью инструментов ИИ, могут казаться убедительными и авторитетными. Однако сами инструменты ИИ не могут отличить истинную информацию от ложной, что означает, что их результаты могут быть неверными или вводящими в заблуждение, или предоставлять неполный или предвзятый результат.

**«Вестник аритмологии» в аудиоформате**

Другая новость Журнала будет важной, в первую очередь, специалистам, желающим быть в курсе самых свежих публикаций, но не имеющим достаточно свободного времени для прочтения полных текстов статей. «АудиоРитм» - так называется новый раздел Журнала, размещающего «подкасты», то есть аудиопередачи в виде диалога с авторами статей. Каждая запись длительностью 8-15 минут позволяет погрузиться в мир научной аритмологии, не отрываясь от дороги (в общественном транспорте, личном автомобиле) или обеденного перерыва на работе.

В подкастах вы узнаете о последних научных исследованиях и передовой клинической практике в области нарушений ритма сердца, профилактики внезапной сердечной смерти, диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений сердечного ритма, электрокардиостимуляции и многих других направлений инвазивного, хирургического и медикаментозного лечения пациентов с аритмиями.

Важно отметить, что подкасты «АудиоРитм», как и публикуемые научные статьи, предназначены для специалистов в области здравоохранения. Информация в аудиопередачах может отличаться от материала опубликованной статьи по обсуждаемой теме, не рецензируется и не может быть врачебной рекомендацией. Авторы могут озвучивать личное мнение касательно научных и образовательных аспектов, информация может отличаться от политики работодателя участника аудиопередачи, от действующих клинических рекомендаций.

Для удобства читателей и слушателей журнала каждый подкаст будет размещаться на странице с аннотацией конкретной статьи, на отдельной странице интернет-сайта Журнала (<https://vestar.elpub.ru/>), а также в телеграм-канале Журнала (<https://t.me/vestnikaritmologii>).

<https://doi.org/10.35336/VA-1309>

# COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ENDOVASCULAR OCCLUSION AND THORACOSCOPIC AMPUTATION OF LEFT ATRIAL APPENDAGE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Z.Z.Khalimov<sup>1</sup>, S.E.Mamchur<sup>1</sup>, I.N.Mamchur<sup>1</sup>, K.A.Kozyrin<sup>2</sup>, N.S.Bohan<sup>1</sup>, I.N.Sizova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBSI "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Russia, Kemerovo, 6 Sosnovy blvd;

<sup>2</sup>FSBI "NVRC named after A.V. Vishnevsky" MH RF, Russia, Moscow, 27 Bolshaya Serpukhovskaya str.

**Aim.** To compare the effectiveness and safety of endovascular occlusion and thoracoscopic amputation of the left atrial appendage (LAA) in patients with atrial fibrillation (AF).

**Methods.** We present a retrospective single-center study with a prospective component including 25 patients with AF who underwent thoracoscopic amputation of the LAA and 31 patients on prospective part who underwent endovascular occlusion of the LAA. All patients signed voluntary informed consent for medical intervention and participation in the study. The criteria for selecting patients for thoracoscopic amputation of the LAA were the impossibility of performing an endovascular technique, features of its anatomy and increased trabecularity.

**Results.** In the group of patients with thoracoscopic amputation of the LAA, 2 cases of embologenic stump of the LAA with a depth of 1.6 cm (8%) were identified; these patients were recommended to continue taking anticoagulant therapy. Among patients who underwent thoracoscopic amputation, no complications were identified in the first 30 days after surgery, including mortality, bleeding, phrenic nerve paresis, acute cerebrovascular accident, pleurisy, pneumothorax, hemothorax. In 3 patients who underwent endovascular occlusion of the LAA, hematomas were detected at the site of puncture of the great vessels (9.7%), in 2 patients thrombus were detected on the occlusion device according to the results of transesophageal echocardiography (6.5%), which required the prescription of warfarin in these patients. Also, in 2 patients (6.5%) during implantation of the occluder into the LAA, as a result of the incorrect diameter of the disk of the occluding device, a residual cavity with a depth of 0.7 cm was formed between the ridge and the occluder. No significant differences in the frequency of non-severe complications were found in the groups,  $p=0.139$ . During the year of postoperative observation, thromboembolic complications were absent in the operated patients of both groups.

**Conclusion.** When comparing two methods of LAA isolation, no severe complications were identified, either in the perioperative or in the early or late postoperative period. There were no significant differences in the incidence of non-severe complications in the early postoperative period. Thus, the effectiveness and safety of thoracoscopic amputation and endovascular occlusion of the left atrial appendage are comparable.

**Key words:** atrial fibrillation; the left atrial appendage; thoracoscopic amputation; endovascular occlusion; complications

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.11.2023 **Revision received:** 16.05.2024 **Accepted:** 04.07.2024

**Corresponding author:** Khalimov Zakir Zakhirovich, E-mail: [khalimovzakir@yandex.ru](mailto:khalimovzakir@yandex.ru)

Z.Z.Khalimov - ORCID ID 0000-0002-7785-9230, S.E.Mamchur - ORCID ID 0000-0002-8277-5584, I.N.Mamchur - ORCID ID 0000-0001-5244-2976, I.N.Sizova - ORCID ID 0000-0001-8076-8746

**For citation:** Khalimov ZZ, Mamchur SE, Mamchur IN, Kozyrin KA, Bohan NS, Sizova IN. Comparative characteristics of endovascular occlusion and thoracoscopic amputation of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 5-11. <https://doi.org/10.35336/VA-1309>.

Atrial fibrillation (AF) has become a critical public health problem over the past decades, and its prevalence has been increasing due to greater ability to treat chronic cardiac and non-cardiac diseases, as well as improved ability to diagnose AF [1, 2]. AF remains the most common arrhythmia, occurring in the general population in 2% of cases and associated with an increased risk of thromboembolic complications (TEC) [1, 3-5]. AF has been found to result in a fivefold, and according to some reports, a sixfold increase in the risk of TEC and stroke and a twofold increase in mortality among patients [6, 7]. In patients with AF, thrombi form in the left atrial appendage (LAA) in 90% of cases, which can embolize the

main vessels [8, 9]. The LAA has a multitude of functions, including modulating sympathetic and parasympathetic tone, regulating the balance of natriuretic peptides, managing pressure and volume in the left atrium, and contributing to left ventricular diastolic filling [10, 11]. The architecture of the left atrial appendage is complex, characterized by heterogeneous wall thickness and consisting of endocardial and epicardial fibers arranged in various orientations [8]. Anatomical features of the left atrial appendage, such as its long, tubular shape and narrow atrial-appendage junction, predispose it to blood stasis and thrombus formation. This risk is particularly pronounced in the context of AF, where the absence of effective atrial contraction results in decreased blood flow velocity within the LAA [8, 12-14].

It is the alterations in blood flow velocity within the left atrial appendage and the structural remodeling of its endothelium that are associated with an increased risk of thrombus formation in patients with AF [8]. Traditionally, anticoagulants are prescribed to patients with AF for prevention of TEC, but such therapy is associated with the risk of hemorrhagic complications, in particular hemorrhagic strokes. Moreover, in some patients it is impossible to prescribe anticoagulants due to contraindications. Given the critical role of the LAA in thrombus formation and migration in patients with AF, surgical or transcatheter methods of LAA exclusion are emerging as viable alternatives to anticoagulant therapy. These methods can help reduce the risk of thrombosis and prevent cardioembolic ischemic events in patients with AF [12]. To date, there are two main techniques to exclude LAA, thoracoscopic amputation (TA) and endovascular occlusion (EO).

LAA TA has certain advantages compared to EO: firstly, additional risk of thrombosis can be avoided without implantation of foreign materials, and secondly, there is no endothelialization of the implant, which does not require prescription of antithrombotic therapy [15]. Despite this, there remains a risk of a residual cavity (stump) of the LAA following the TA procedure. The presence of such a residual cavity in a patient precludes the discontinuation of anticoagulant therapy [15]. With LAA EO, there is a risk of residual blood flow around the implant and thrombosis on the device itself, which has a significant impact on prognosis. However, with the improvement of this technique and the use of new-generation occluders, the risks of these complications are also decreasing [10, 15]. Virtually all previous studies have focused on comparing the efficacy of traditional methods (such as anticoagulant therapy) and alternative methods (such as LAA EO and TA) for thromboembolism prophylaxis in patients with AF. However, there is a notable paucity of research comparing the efficacy of the two surgical techniques for LAA closure. This is what prompted this study.

The aim of the study was to compare the efficacy and safety of endovascular occlusion and thoracoscopic LAA amputation in patients with atrial fibrillation.

## METHODS

The study was approved by the local ethical committee, protocol No.8 dated 10.10.2022. All patients signed an informed consent form for surgical intervention and participation in the study.

We present a retrospective single-center study with a prospective component that included 56 patients with AF who had established contraindications for ongoing anticoagulant therapy: high risk of bleeding on anticoagulants (HASBLED > 1 point) and ischemic events (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc in men > 1 point, in women > 2 points), as well as a history of bleeding and stroke, and inability to take anticoagulant therapy. 25 patients underwent LAA

TA due to impossibility of endovascular technique due to various factors (anatomical anomalies, increased trabecularity of LAA according to the results of transesophageal echocardiography (TE Echo), inferior vena cava occlusion); 31 patients underwent LAA EO. Before occluder implantation, patients underwent visualization of the LAA by TE Echo and contrast angiography to determine the optimal size of the occluding device (Table 1).

The sample size of patients with atrial fibrillation who underwent left atrial appendage exclusion and transcatheter LAA occlusion was not calculated, as there is a lack of literature providing data on the expected outcome

**Table 1.**  
*Assessment of left atrial appendage (LAA) size in patients in the endovascular occlusion group by transesophageal echocardiography (TE Echo) and contrast angiography (CA) methods*

| #   | LAA size according to TE Echo data, mm |     |     |      | LAA size, mm, according to CA |     |
|-----|----------------------------------------|-----|-----|------|-------------------------------|-----|
|     | 0°                                     | 45° | 90° | 135° | ЛКП                           | ПКП |
| 1.  | 21                                     | 19  | 22  | 21   | 22                            | 18  |
| 2.  | 23                                     | 23  | 24  | 24   | 26                            | 26  |
| 3.  | 20                                     | 16  | 18  | 22   | 24                            | 23  |
| 4.  | 18                                     | 17  | 20  | 16   | 20                            | 18  |
| 5.  | 19                                     | 19  | 20  | 20   | 17                            | 16  |
| 6.  | 15                                     | 14  | 16  | 20   | 19                            | 17  |
| 7.  | 21                                     | 19  | 21  | 20   | 19                            | 20  |
| 8.  | 19                                     | 19  | 16  | 19   | 22                            | 19  |
| 9.  | 17                                     | 16  | 17  | 19   | 23                            | 18  |
| 10. | 25                                     | 22  | 22  | 23   | 25                            | 22  |
| 11. | 21                                     | 17  | 18  | 20   | 20                            | 19  |
| 12. | 16                                     | 20  | 20  | 16   | 19                            | 17  |
| 13. | 23                                     | 18  | 20  | 20   | 23                            | 19  |
| 14. | 20                                     | 23  | 23  | 23   | 21                            | 23  |
| 15. | 15                                     | 14  | 17  | 15   | 16                            | 14  |
| 16. | 24                                     | 19  | 17  | 16   | 22                            | 18  |
| 17. | 17                                     | 15  | 18  | 18   | 19                            | 18  |
| 18. | 15                                     | 13  | 13  | 13   | 15                            | 14  |
| 19. | 18                                     | 17  | 18  | 18   | 19                            | 20  |
| 20. | 15                                     | 16  | 16  | 17   | 20                            | 15  |
| 21. | 22                                     | 19  | 22  | 23   | 23                            | 19  |
| 22. | 20                                     | 20  | 19  | 18   | 21                            | 18  |
| 23. | 20                                     | 20  | 19  | 18   | 21                            | 18  |
| 24. | 19                                     | 17  | 17  | 18   | 17                            | 17  |
| 25. | 23                                     | 25  | 26  | 24   | 24                            | 25  |
| 26. | 23                                     | 20  | 17  | 15   | 21                            | 18  |
| 27. | 18                                     | 16  | 18  | 19   | 18                            | 18  |
| 28. | 18                                     | 17  | 16  | 18   | 19                            | 17  |
| 29. | 15                                     | 16  | 16  | 18   | 20                            | 15  |
| 30. | 22                                     | 20  | 22  | 23   | 23                            | 19  |
| 31. | 20                                     | 20  | 19  | 20   | 20                            | 18  |

Note: LCP - left caudal projection; RCP - right cranial projection

rates for these patient categories. The group of patients undergoing LAA TA was represented by a continuous retrospective sample of all patients operated on between

2018 and 2022. The LAA EO group was formed by pseudorandomization from 170 patients operated on in 2023, observed prospectively.

The following outcomes were analyzed in the comparison groups: mortality, hemorrhage, diaphragmatic nerve paresis, acute cerebral circulatory failure, pleurisy, pneumo- and hemothorax, hematomas at the site of main vessels puncture, embolized stumps of the LAA, thromboses on the occluding device according to the results of TE Echo.

#### Technique of LAA thoracoscopic amputation

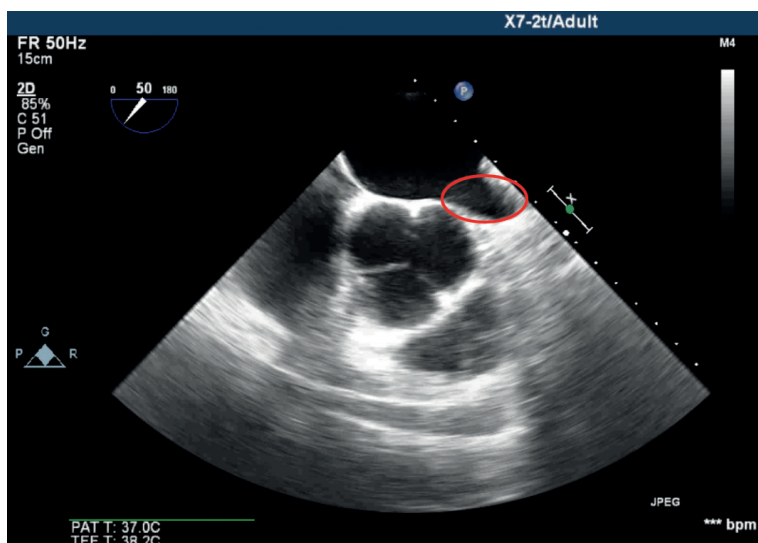
LAA TA was performed under general anesthesia. Separate lung intubation facilitated single-lung ventilation, alternating between the left and right lungs. Thoracoscopic ports were placed at the 4th, 5th, and 6th intercostal spaces along the left mid axillary and posterior axillary lines. Thoracoscopy was performed under conditions of positive pressure in the pleural cavity (CO<sub>2</sub> insufflation at a flow rate of 8-10 L/min until intrapleural pressure of 8-13 mmHg was achieved). During thoracoscopy, the pleural cavity was examined for changes. Pericardial dissection was performed with a coagulator. The Endo GIA™ stapler was placed on the left, which was used to amputate the LAA. For LAA amputation in patients, 60 mm long cassettes with 4.2 mm high staples were used. After revision of the LAA amputation line, the left pleural cavity was drained through the contraperitoneum for the stapling device, followed by thoracoport extraction and suturing of the postoperative wounds.

#### Technique of LAA X-ray endovascular occlusion

Catheterization of the right femoral vein was performed under endotracheal anesthesia. Mid-inferior interatrial septal puncture was performed using the Brockebrough TE Echo technique. A super rigid guidewire was used to guide the delivery introducer and Pig-tail catheter and to perform LAA contrast. Based on angiography and TE Echo data, the choice of the optimal occluder size was performed. The Amulet occluder (Abbott) was delivered to the LAA, and sequential opening of the lobe and disk of the occluder was performed. The occluder lobe deployed behind the envelope artery, and the disc did not impinge upon the mitral valve. A positive tension test was performed. The delivery device was detached from the occluder, with careful monitoring of its stable position and the absence of blood flow through the occluder. Subsequently, the introducer was removed.

#### Statistical analysis

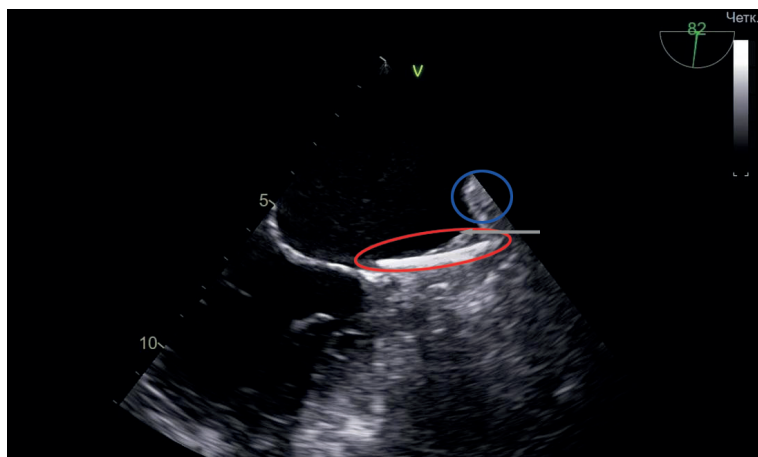
Statistical processing was performed in Statistica 12.0 program (Statsoft) and included presentation of absolute values and their



**Fig. 1.** Transesophageal echocardiography after thoracoscopic left atrial appendage amputation. There is an embologenic left atrial appendage stump with a depth of more than 1 cm, its cavity is highlighted by an oval.



**Fig. 2.** Transesophageal echocardiography after endovascular occlusion of the left atrial appendage. The thrombus (red oval) on the occluding device (blue oval) is visualized.



**Fig. 3.** Transesophageal echocardiography after endovascular occlusion of the left atrial appendage. Residual cavity (gray arrow) between the ridge (blue oval) and the occluder (red oval).

percentages, medians, 1st and 3rd quartiles (25th and 75th percentiles), and interquartile range [Me (25;75)]. Nonparametric criteria were used to evaluate and analyze the obtained data: two independent groups were compared quantitatively using the Mann-Whitney U-criterion. The significance of differences between nominal traits was analyzed using Pearson's chi square criterion with Yates' correction. Differences were considered statistically significant when the level of first-order error was less than 0.05.

## RESULTS

In terms of age, the compared groups were similar: the median age of patients in the LAA TA group was 59 years (interquartile range: 52 to 67 years), while in the LAA EO group it was 62 years (interquartile range: 50 to 67 years), with a p-value of 0.499. The groups also did not differ in gender composition. There were 6 females (24%) in the TA group and the rest were males 19 (76%), while in the EO group there were 9 females (29%) and 22 males (71%),  $p=0.673$ . Patients in the TA group had in 14 cases persistent form of AF (56%), in 11 cases paroxysmal form of AF (44%). There were 15 cases of persistent AF (48.4%), 6 cases of paroxysmal AF (19.4%), and 10 cases of persistent AF (32.2%) in the EO group.

During the examination, all patients in both groups were confirmed to be at high risk of TE and bleeding: median risk of TO CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc was 4 points (3; 5); median risk of bleeding HASBLED was 3 points (3; 5). Thromboembolic events in the anamnesis that occurred against the background of anticoagulant drugs were observed in 10 people (17.8%).

Among patients who underwent LAA TA, no complications were detected within 30 days after surgery, including no cases of death, bleeding, diaphragmatic nerve paresis, acute cerebral circulatory failure, pleurisy, pneumo- and hemothorax. After 1.5 months after LAA TA, residual cavities - embolized LAA stumps 1.6 cm deep were detected according to TE Echo in 2 patients (8%) (Fig. 1). These patients were advised to continue anticoagulant therapy. The remaining patients ( $n=23$ ) were discontinued anticoagulants in the postoperative period.

In the LAA EO group, 3 patients had hematomas at the site of puncture of the main vessels (9.7%). In 2 patients of the LAA EO group thrombi were found on the occluding device according to the results of TE Echo (6.5%) (Fig. 2). These 2 patients were prescribed warfarin with a TE Echo 1.5 months later to monitor thrombus status. After 1.5 months of warfarin therapy, no thrombotic masses at the occluding device were detected on control TE Echo and anticoagulant therapy was discontinued. The remaining patients ( $n=29$ ) were discontinued anticoagulant therapy in the postoperative period. In 2 patients (6.5%) during occluder implantation in the LAA, a residual cavity between the ridge and the occluder with a depth of 0.7 cm was formed because of incorrect selection of the occluder disk diameter (Fig. 3).

There was a total of 2 complications in the LAA TA group and 7 complications in the LAA EO group. There were no significant differences in the frequency of non-serious complications between the groups,  $p=0.139$ . During

one year of postoperative follow-up, TE and mortality were absent in operated patients of both groups.

## DISCUSSION

According to our results, comparing the two methods of LAA isolation showed no severe complications, incidences of thromboembolic and fatal events among patients in both groups. No significant differences were also found in the incidence of non-serious complications in the early postoperative period.

Most of the previously published materials cover comparative evaluation of the efficacy of LAA EO and anticoagulant therapy, as well as studies of the efficacy of LAA TA alone and in comparison, with anticoagulants. According to one literature report, LAA EO results in lower rates of hemorrhagic stroke, cardiovascular and total mortality, and non-procedural bleeding compared to warfarin [16], while other data suggest that LA EO is comparable to anticoagulants in terms of stroke and all-cause mortality with lower rates of bleeding [17, 18]. The efficacy and safety of TA LAA in stroke prevention in patients with AF when anticoagulant therapy is not available has also been established [19, 20]. Moreover, it was found that LAA TA was even superior to warfarin with respect to stroke prevention in patients with non-valvular AF [21].

However, the issue of comparative characterization of the efficacy and safety of LAA TA and EO is poorly studied, and only a few studies have been devoted to this problem. Jian-Long Wang et al. conducted a study of 209 patients with non-valvular AF. The authors monitored patients starting from the first day after surgery and evaluated efficacy endpoints, including stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, and death. They also assessed safety endpoints, such as bleeding events, and recorded perioperative complications. It was concluded that LAA TA and EO had similar efficacy in preventing stroke, but there were fewer bleeding events in the LAA TA group [15]. Our data about stroke are consistent with Jian-Long Wang et al, but our results showed no differences in the incidence of bleeding during LAA TA and EO.

According to a large meta-analysis by Shijie Zhang, including 19 studies and more than 1,500 patients, which evaluated primary endpoints (incidence of stroke during a follow-up period of at least 12 months) and secondary endpoints (incidence of successful complete closure of LAA with EO or TA and post-procedural mortality and complications, and all-cause mortality during a follow-up period of at least 12 months), the authors found no significant differences in stroke and all-cause mortality in patients of both groups after 12-month follow-up [22]. When comparing the two techniques of LAA closure, our results also showed no differences in stroke incidence and all-cause mortality according to our results. In our study, there were no cases of stroke and all-cause mortality in both groups.

A.Yoshimoto et al. in their study found no significant differences in the number of intraoperative and postoperative bleeding or the incidence of intraoperative massive bleeding and postoperative thrombosis of the LAA stump with 100% successful LAA closure when comparing LAA TA and EO. In terms of feasibility and efficacy about stroke prevention, the two methods had no significant differences [23]. We found

no differences in the incidence of bleeding in the perioperative period and in the incidence of stroke among patients in both groups. In 2 cases of stump formation after LAA TA, no cases of thrombosis were detected. Two cases of thrombosis at the occluding device recorded in the LAA EO group were successfully eliminated after a course of warfarin therapy followed by withdrawal of anticoagulant therapy.

L.Raman et al. performed a study among patients with AF who underwent LAA TA or EO due to inability or refusal to take anticoagulant therapy. The authors demonstrated the feasibility and comparable clinical outcomes of both techniques without significant periprocedural or postprocedural complications. The authors pointed out that 1 patient in the TA group with hypertrophic cardiomyopathy had a wall thrombus at successful closure of LAA at 4 months of follow-up, and 1 patient after EO had a thrombus on the occluding device at 6 months of follow-up. The authors noted that these patients resumed anticoagulants with follow-up TE Echo showing resolution of thrombus in both cases [24]. In our study, we also found no significant differences in the sum of periprocedural complications in both groups (LAA TA group had a total of 2 complications, LAA EO group had 7 compli-

cations,  $p=0.139$ ). In our study, there were also isolated cases of device-related thrombosis in the LAA EO group ( $n=2$ ), which were undetectable after 1.5 months of anticoagulant therapy.

Thus, our findings are consistent with the few previously published data by other authors and indicate that there are no significant differences in efficacy and safety between LAA TA and EO. The absence of differences in the incidence of mortality, stroke and the number of non-serious periprocedural complications in the compared groups proves that the efficacy and safety of LAA TA and EO are comparable. Thus, both techniques of LAA closure are comparable and can be recommended as an alternative to anticoagulant therapy in patients with various forms of AF for the prevention of cardioembolic complications.

## CONCLUSION

Thoracoscopic amputation and endovascular occlusion of the LAA are comparable in efficacy and safety and are worthy alternatives for the prevention of cardioembolic complications in patients with AF and inability or contraindications for anticoagulant therapy.

## REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;00: 1-126.
2. Massimo ZB, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology*. 2014;6: 213-220.
3. Vizzardi E, Curnis A, Latini M et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)*. 2014;15(3): 235-253. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328358554b>.
4. Alvaro A, Zakaria A, Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? *Trends Cardiovascular Medicine*. 2021;31(8): 469-473. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.010>.
5. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;(4): 4-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-4-85>.
6. Migdady I, Russman A, Buletko A. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Seminars in Neurology*. 2021;41(4): 348-364. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726332>.
7. Grigoryan SV, Azarapetyan L., Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9): 71-76. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>.
8. Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, et al. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000;17(6): 718-22. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(00\)00419-x](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00419-x).
9. Zhigalkovich AS. Surgical isolation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation: problem analysis. *Annals of Arrhythmology*, 2018; 15(2): 76-83. (In Russ.).
10. Yamamoto T, Endo D, Matsushita S. Evidence and Challenges in Left Atrial Appendage Management. *Annals of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2022;28(1): 1-17. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.21-00040>.
11. Karim N, Ho YS, Nicol E. The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis. *Europace*. 2020;1: 5-18. <https://doi.org/10.1093/europace/euz212>.
12. D'Abramo M, Romiti S, Saltarocchi S, et al. Different Techniques of Surgical Left Atrial Appendage Closure and Their Efficacy: A Systematic Review. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24(6): 184. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2406184>.
13. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, et al. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Research International*. 2015; 13 <http://doi.org/10.1155/2015/205013>.
14. Beigel R, Wunderlich N, Ho S, et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;7(12): 1251-1265.
15. Wang JL, Zhou K, Qin Zh, et al. Minimally invasive thoracoscopic left atrial appendage occlusion compared with transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in recurrent nonvalvular atrial fibrillation patients after radiofrequency ablation: a prospective cohort study. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2021;18(11): 877-885. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.11.001>.
16. Holmes DR, Doshi ShK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(24): 2614-2623.
17. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial

- Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(25): 3122-313.
18. Price MJ, Saw J. Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion in the DOAC Era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(25): 3136-3139. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.019>.
19. Ohtsuka T, Ninomiya M, Nonaka T, et al. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(2): 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.017>.
20. Cartledge R, Suwalski G, Witkowska A, et al. Stand-alone epicardial left atrial appendage exclusion for thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2022;34(4): 548-555. <https://doi.org/1093/icvts/ivab334>.
21. Fu M, Qin Zh, Zheng Sh, et al. Thoracoscopic Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention Compared with Long-Term Warfarin Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(1): 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.025>.
22. Zhang Shi, Cui Yu, Li J, et al. Concomitant transcatheter occlusion versus thoracoscopic surgical clipping for left atrial appendage in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;6(9): 970847. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.970847>.
23. Yoshimoto A, Suematsu Y, Kurahashi K, et al. A comparison between stand-alone left atrial appendage occlusion and resection as a method of preventing cardiogenic thromboembolic stroke. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;72: 157-163.
24. Raman LM, Gasper P, Herbert B, et al. Left atrial appendage occlusion: long-term follow up of Watchman vs. stand-alone thoracoscopic atri-clip in an elderly population. *Heart Rhythm*. 2022;19(5): 496. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.03.1169>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1310>

# CLINICAL EFFICIENCY AND SAFETY OF HIGH-POWER SHORT-DURATION RADIOFREQUENCY ABLATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

A.Fayez<sup>1,2</sup>, N.V.Safonov<sup>2,3</sup>, A.S.Steklov<sup>2</sup>, A.G.Faybushevich<sup>1</sup>, A.F.Farzutdinov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*FSAEI HE "Peoples' Friendship, University of Russia", Russia, Moscow, 21 Bryusov lane;* <sup>2</sup>*City Clinical Hospital No. 1 named after N.I.Pirogov, Russia, Moscow, 8 Leninsky ave;* <sup>3</sup>*Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, 16 1<sup>st</sup> Leonov str.*

**Aim.** Evaluation of the clinical efficacy and safety of a high-power short-duration (HPSD) strategy for ablation index (AI) - guided pulmonary vein isolation (PVI) using different power settings.

**Methods.** 185 patients were scheduled for AI guided ablation. Patients were randomized into 2 groups and every group was divided into two subgroups. First group (n=95) PVI was performed with 50W. Second group (n=90) with 45 W. In Ia and IIa AI was 400-450 au (arbitrary unit) in posterior wall and 500-550 au. in the anterior wall. In Ib and IIb AI was 400-450 au in posterior wall and 450-500 au in the anterior wall.

**Results.** Efficacy of the PVI was 100% in all patients. Within 6 months, atrial fibrillation recurred in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups were 5/55 (9.0%), 4/40 (10%), 6/50 (12%) и 5/40 (12.5%)  $p>0,05$ . First-pass PVI in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups were 53/55 (96.36%), 37/40 (92.5%), 46/50 (92%), 36/40 (90.5%) ( $p>0,05$ ). There was no significant intra operative complications. The total procedure time was  $55\pm 10$  min,  $50\pm 8$  min,  $60\pm 10$  min,  $56\pm 9$  min ( $p>0.05$ ).

**Conclusions.** HPSD ablation in patients with atrial fibrillation significantly reduces the procedure time, does not increase the incidence of intraoperative complications and is effective in the short term results.

**Key words:** atrial fibrillation; ablation index; high power short duration; catheter ablation; ablation index; pulmonary vein isolation; procedure time

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 11.12.2023 **Revision received:** 07.03.2024 **Accepted:** 10.05.2024

**Corresponding author:** Fayez Afsoon, E-mail: [afsoonfayez@gmail.com](mailto:afsoonfayez@gmail.com)

A.Fayez - ORCID ID 0000-0003-1540-1192, N.V.Safonov - ORCID ID 0000-0003-3485-3936, A.S.Steklov - ORCID ID 0000-0001-7687-3201, A.G.Faybushevich - ORCID ID 0000-0001-7998-3051, A.F.Farzutdinov - ORCID ID 0000-0002-7439-8280

**For citation:** Fayez A, Safonov NV, Steklov AS, Faybushevich AG, Farzutdinov AF. Clinical efficiency and safety of high-power short-duration radiofrequency ablation in treatment of patients with atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 12-18. <https://doi.org/10.35336/VA-1310>.

Atrial fibrillation (AF) stands as the most common type of cardiac arrhythmia [1]. The frequency of AF in the overall population is 1-2%, with the incidence rate increasing with age from 0.5% in the 40-50 years old to 5-15% in those aged 80 [2]. According to current recommendations for catheter ablation (CA) in patients with AF, the isolation of the pulmonary veins (PV) is a pivotal aspect of treating this arrhythmia [1]. Despite recent advancements, 20-45% of patients experience recurrences after PV isolation (PVI) [3]. According to the study by Wasmer K. et al., it was demonstrated that most patients with recurrent AF after PVI showed at least one reconnected vein during redo procedures. The primary cause of recurrences is the restoration of conduction, attributed to durable isolation (non-transmural, intermittent radiofrequency application) [4]. Numerous approaches have been presented to enhance the outcomes of surgical treatment for AF, such as the CLOSE protocol [5] and Ablation Index (AI) [6]. CLOSE protocol represents an approach aimed at isolating the PV ostia through precise continuous (distance between points  $\leq 6$  mm) radiofre-

quency intervention, achieving target ablation index values of  $\geq 400$  au for the posterior wall and  $\geq 500$  au for the anterior wall. The Ablation Index is a marker of quality lesion formation, providing a visual representation of the lesion based on the integration of power, contact force, and time parameters, which is displayed on the CARTO® 3 system (Biosense Webster).

Throughout radiofrequency ablation (RFA), electromagnetic energy undergoes conversion into thermal energy, leading to tissue damage and temperature elevation. The temperature elevation process encompasses two stages: resistive heating, impacting surface tissues (1-2mm), and conductive heating, which facilitates the transfer of heat from surface tissues to underlying tissues [7].

In the presence of good catheter-endocardium contact (25%), only 9% of the power is effectively delivered to the endocardium. For instance, at a power level of 30 watts and optimal contact (25%) with the endocardium, merely 2.7 watts are transferred to the endocardial tissue. When applying 30 watts of power for 30 seconds, a total energy delivery of 900 joules occurs, with only 90 joules

being imparted to the endocardium. Similarly, at 50 watts for 10 seconds, only 45 joules of energy are transmitted to the endocardium. When operating at 10 watts, the catheter temperature elevates by 13°C. Consequently, at 30 watts, the temperature reaches 39°C, and at 50 watts, it rises to 65°C. The formation of an irreversible lesion necessitates a temperature exceeding 50°C [8].

During standard RFA procedures with power settings ranging from 20 to 45 watts and a duration of 20 to 60 seconds, the formation of ablation points predominantly occurs during the conductive heating phase.

High power short duration ablation (HPSD) is an approach that reduces the conductive heating phase while increasing the resistive heating phase. This results in an expanded area of lesion, facilitating the formation of transmural lesions in the atrial myocardium with irreversible tissue damage and reduced risk to surrounding structures, such as thermal injury to the esophagus [9].

### Patients characteristics

|                                        | I group 50 W (n=95) |           | II group 45 W (n=90) |           |
|----------------------------------------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
|                                        | a (n=55)            | b (n=40)  | a (n=50)             | b (n=40)  |
| Age                                    | 62.6±7.8            | 62.45±9.8 | 63.5±10.1            | 63.1±7.44 |
| Female, n (%)                          | 34 (61.81)          | 25 (62.5) | 27 (54)              | 22 (55)   |
| Male, n (%)                            | 21 (38.18)          | 15 (37.5) | 23 (46)              | 18 (45)   |
| HTN, n (%)                             | 32 (58.18)          | 21 (52.5) | 31 (58)              | 23 (57.5) |
| Dyslipidemia, n (%)                    | 10 (18.18)          | 2 (5)     | 7 (14)               | 3 (7.5)   |
| BMI > 25, n (%)                        | 53 (96.36)          | 39 (97.5) | 48 (96)              | 39 (97.5) |
| Smoking, n (%)                         | 37 (67.27)          | 26 (65)   | 33 (66)              | 24 (60)   |
| DM, n (%)                              | 6 (10.09)           | 3 (7.5)   | 5 (10)               | 5 (12.5)  |
| CAD, n (%)                             | 10 (18.18)          | 7 (17.5)  | 9 (18)               | 8 (20)    |
| Stroke / TIA, n (%)                    | 1 (1.8)             | 0         | 0                    | 0         |
| Hypothyroidism, n (%)                  | 14 (25.45)          | 9 (22.5)  | 10 (20)              | 7 (17.5)  |
| Hyperthyroidism, n (%)                 | 3 (5.45)            | 1 (2.5)   | 2 (4)                | 0         |
| Thyroid cancer, n (%)                  | 1 (1.8)             | 0         | 0                    | 0         |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc | 4.13±1.25           | 3.63±1.19 | 4± 1.51              | 3.75±1.28 |

Note: HTN – hypertension, BMI - body mass index, DM - diabetes mellitus, CAD - coronary artery disease, TIA - transient ischemic attack

### Morpho-functional characteristics

|                         | I group 50 W (n=95) |          | II group 45 W (n=90) |          |
|-------------------------|---------------------|----------|----------------------|----------|
|                         | a (n=55)            | b (n=40) | a (n=50)             | b (n=40) |
| LA size, mm             | 40±3.5              | 43±9.5   | 39.3±3.9             | 42±10    |
| EF, %                   | 59±9                | 58±8.5   | 55±10                | 55±9.5   |
| ESV, ml                 | 34.4±9.1            | 34±10    | 35.2±8.3             | 35±11    |
| EDV, ml                 | 80.3±12.1           | 90±9     | 89.3±11.2            | 98±8.5   |
| RA size, mm             | 30±6                | 33±9.1   | 32±7                 | 32±10    |
| LAVI, ml/m <sup>2</sup> | 42.3±11.1           | 41±8.4   | 40.0±12              | 39±12.1  |
| PASP, mmHg              | 26.8±7.4            | 25±6.5   | 27.3±9.7             | 27.5±6.5 |

Note: LA - left atrium; EF - ejection fraction; ESV - end systolic volume; EDV - end diastolic volume; RA - right atrium; LAVI - left atrium volume index; PASP - pulmonary artery systolic pressure.

The strategy of HPSD ablation was developed to overcome limitations of the traditional approach. However, much remains unknown regarding the safety and effectiveness of this approach. Additionally, the question for the optimal interventional treatment method for AF and the selection of the optimal RF energy for pulmonary vein isolation still require confirmation. This forms the basis for our research objective.

Aims. Evaluation of the clinical efficacy and safety of a HPSD strategy for ablation index (AI) - guided ablation using different power settings (45 and 50 watts).

## METHODS

The research was a multi-center retrospective blind randomized controlled trial between 2021 and 2023. A comprehensive sample of 185 participants was enrolled in the study and categorized into 2 cohorts, each of which was further subdivided into two subgroups. Patients were enrolled in the study after providing informed consent.

**Table 1.**

Patients were enrolled in the study after providing informed consent.

In the first group (n=95), PVI was performed with power of 50 watts in Ia subgroup (n=55) AI was 400-450 arbitrary units (au) for the posterior wall and 500-550 au for the anterior wall, in Ib (n=40) AI was 400-450 au for the posterior wall and 450-500 au for the anterior wall. In the second group (n=90), PVI was performed at a power of 45 watts, in IIa (n=50) with target AI of 400-450 au for the posterior wall and 500-550 au for the anterior wall in IIb (n=40) AI of 400-450 au for the posterior wall and 450-500 au for the anterior wall.

Inclusion criteria: Symptomatic AF or resistance to at least one antiarrhythmic drug from the first or third group of antiarrhythmic drugs.

Exclusion criteria: Left atrial thrombosis, significant coronary artery disease requiring revascularization, valvular heart disease requiring surgical correction, acute infectious diseases, severe heart failure (NYHA class IV) or left ventricular ejection fraction (LVEF) <35%, and history of stroke within the past 3 months.

Mean age of the patients in the Ia, Ib, IIa and IIb subgroups was 62,6±7,8, 62,45 ± 9,28, 63,45± 10,1 and 63,09 ± 7,44 respectively. All patients were receiving anticoagulants. Paroxysmal atrial fibrillation (AF) was present in 72,72% (n=40), 70% (n=28), 74% (n=37) and 80% (n=32) patients in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups respectively. Persistent atrial fibrillation (AF) was present in 27,27% (n=15), 30% (n=12), 26% (n=13) and 20% (n=8) patients in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in the Ia,

Ib, IIa and IIb subgroups was  $4,13 \pm 1,25$ ,  $3,63 \pm 1,19$ ,  $4 \pm 1,51$  и  $3,75 \pm 1,28$ . Patient characteristics are presented in Table 1. LA diameter in PLAX view in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups averaged ( $40 \pm 3,5$ ) mm, ( $40 \pm 4,9$ ) mm, ( $39,3 \pm 3,9$ ) mm, ( $41 \pm 3$ ) mm. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $59 \pm 9\%$ ,  $55 \pm 10$ ,  $58 \pm 8,5$ , и  $55 \pm 9,5$  in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups. The morpho-functional characteristics of the patients are presented in Table 2.

Before the procedure, all patients underwent trans-esophageal echocardiography to exclude structural heart disease and left atrial thrombosis.

### Procedure

All operations were performed using the CARTO® 3 version 7 navigation system. Double transseptal puncture was performed under intracardiac echocardiography guidance. To achieve intraoperative hypocoagulation, a solution of sodium heparin was administered. Reference values of activated clotting time (ACT) were 330-350 seconds. After the septal puncture, general anesthesia was initiated. General anesthesia was preferred to reduce the risk of map disruption from patient's movement, to control respiratory movements and to prevent respiratory movements for a better catheter stability. The operation was performed without the use of X-ray equipment. Isolation performed according to CLOSE protocol standards (Figure 1) by ablation catheter (THERMOCOOL SMARTTOUCH™ Webster, USA) at 50 W and 45 W. Saline infusion was performed at a rate of 15 ml/min during RFA. Linear ablations were not performed in the left atrium. During isolation of the left pulmonary vein posterior wall (PW), RF energy was applied at each lesion until AI reached 400-450 au for a maximum of 10 seconds. On the anterior wall (AW), RF energy was applied at each point until AI reached 450-500 au or 500-550 au for a maximum of 20 seconds. If the targeted AI didn't reach at a lesion a new lesion added with a distance less than 4mm to the last lesion.

PVI was evaluated based on the following parameters: a decrease in signal amplitude from the diagnostic electrode by more than 5 times, absence of impulse conduction (entrance block and exit block). A diagnostic 20-pole electrode (Lasso, Biosense Webster, USA) used to evaluate the isolation.

The observation period was 6 months. Patients were examined 24 hours after the operation and all patients underwent ECG monitoring. Anticoagulation therapy resumed 6 hours after the operation. In 12 days after operation if patients presented with symptoms of chest pain, dysphagia, odynophagia, colicky abdominal pain, fever, neurologic symptoms hematemesis, and melena. Patients underwent for urgent chest CT scan with intravenous contrast for ex-

clusion of atrio-esophageal fistula and then esophago-gastroscopy was performed. In patients with recurrent AF within 3 months after RFA, cardioversion was performed, and antiarrhythmic therapy was prescribed as indicated. Antiarrhythmic therapy was discontinued after 3 months if patients did not have atrial tachycardia on Holter monitoring or ECG. Repeat ablation was performed if symptomatic AF recurred after 6 months.

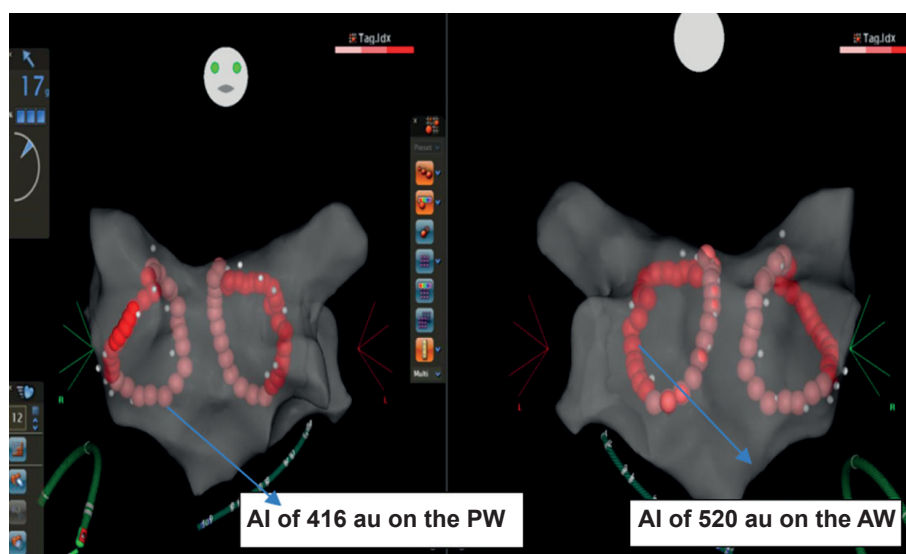
### RESULTS

In all patients, PVI achieved intraoperatively. Mean operation time was  $55 \pm 10$  min,  $50 \pm 8$  min,  $60 \pm 10$  min,  $56 \pm 9$  min in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups. The first pass isolation was 53/55 (96, 36%), 37/40 (92,5%), 46/50 (92%), 36/40 (90,5%) in Ia, Ib, IIa and IIb subgroups. The PVI was confirmed 100% in all patients in all groups with a waiting time of 20 min after last RF application.

During the blinded period (3 months), AF episodes recurred in Ia 5/55 (9, 0%), Ib 3/40 (7,5%), IIa 5/50 (10%) and IIb 5/40 (12,5%) ( $p = 0.931$ ). During the 6-month follow-up, AF recurred in one more patient from Ib and IIa subgroups. The success rate during 6 months in I (a,b) and II (a,b) groups was 50/55 (90,90%), 36/40 (90%), 44/50 (88%) and 35/40 (87,5%). The electrophysiological parameters are presented in Table 3 and 4.

Contact force didn't have statistically significant difference in first and second groups. The AI was in I (a,b) and II (a,b) was 429 (424; 430) au, 416 (413; 420) au, 422 (420; 425) au, 419 (413; 424) au for posterior wall and 514 (511; 519) au, 461 (447; 465) au, 523 (518; 530) au, и 455 (453; 460) au for anterior wall. The total energy was 76325,28 J, 68440 J and 91599,48 J, 72262,89 J ( $P < 0,001$ ) in I (a,b) and II (a,b) subgroups.

The follow-up period was 6 months, repeat RFA performed in 10 patients with AF, 3 patients from the Ia, 2 patients from the Ib, 3 patients from the IIa, and 4 patients from the IIb subgroups. No intraoperative complications were detected, except for one case in the Ia subgroup with the "steam pops" phenomenon, without hemopericardium. 1/55 (1,8%).



**Fig. 1.** Point-by-point continuous ablation according to the CLOSE protocol with distances between points <6mm, AI of 400-450 au on the posterior wall (PW) and 500-550 au on the anterior wall (AW).

Table 3.

Electrophysiological parameters

| Parameters                                      | Posterior wall          |                         |                         |                         |           | Anterior wall           |                         |                        |                         |           |
|-------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
|                                                 | Ia n=55                 | Ib n=40                 | IIa n=50                | IIb n=40                | p         | Ia n=55                 | Ib n=40                 | IIa n=50               | IIb n=40                | p         |
| Force (g), M ± SD                               | 13.36±2.42<br>(424;430) | 12.34±2.48<br>(413;420) | 13.36±2.74<br>(420;425) | 12.29±1.85<br>(413;424) | 0.45*     | 12.41±2.70<br>(511;519) | 12.78±1.52<br>(447;465) | 11.0±2.19<br>(518;530) | 13.23±1.66<br>(453;460) | 0.040*    |
| AI (au), Me (Q1; Q3)                            | 429<br>(424;430)        | 416<br>(413;420)        | 422<br>(420;425)        | 419<br>(413;424)        | 0.009**   | 514<br>(511;519)        | 461<br>(447;465)        | 523<br>(518;530)       | 455<br>(453;460)        | <0.0001** |
| Application ime (sec.), Me (Q1; Q3)             | 10.0<br>(10.0;12.2)     | 10.6<br>(10.3;11.3)     | 13.1<br>(11.7;13.7)     | 12.4<br>(11.8;13.1)     | <0.0001** | 18.8<br>(17.5;18.9)     | 13.7<br>(12.8;14.9)     | 20.8<br>(20.6;21.1)    | 15.8<br>(14.7;16.5)     | <0.0001** |
| Max temperature (°C), M ± SD                    | 40.1±1.0                | 40.2±1.7                | 39.9±1.2                | 42.1±1.4                | 0.0001*   | 40.7±0.8                | 40.2±1.2                | 40.7±0.8               | 42.6±1.4                | <0.0001*  |
| Impedance drop (Ω), M ± SD                      | 10.6±1.0                | 9.9±2.5                 | 8.1±1.5                 | 10.0±1.8                | 0.017*    | 11.0±1.9                | 10.3±2.4                | 11.0±1.9               | 10.7±1.6                | 0.9*      |
| Energy (J), Me (Q1; Q3)                         | 502<br>(501;610)        | 559<br>(533;581)        | 588<br>(527;615)        | 562<br>(535;588)        | 0.8**     | 938<br>(876;945)        | 705<br>(656;728)        | 935<br>(926;947)       | 709<br>(662;744)        | <0.0001** |
| Total lesion points (n), Me (Q1; Q3)            | 23 (22;25)              | 29 (26;34)              | 25 (22;27)              | 27 (24;29)              | 0.07**    | 24 (22;25)              | 27 (26;30)              | 25 (22;27)             | 27 (24;30)              | 0.1**     |
| Total ineffective lesion points(n), Me (Q1; Q3) | 2 (2;3)                 | 2 (2;2)                 | 2 (1;2)                 | 2 (1;2)                 | 0.6**     | 2 (1;2)                 | 2 (1;2)                 | 3 (1;3)                | 2 (2;3)                 | 0.2**     |

Note: \* - analysis of variance is used for comparing multiple groups, and the t-Student criterion is used for pairwise comparisons; \*\* - the Kruskal-Wallis H test is used when comparing multiple groups, and the Wilcoxon rank sum criterion is used for pairwise comparisons

Ablation lesions studied in all patients after first RF ablation. The mean number of effective lesion points was  $50 \pm 4$ . The ineffective lesions in thirteen patients located in the region where the posterior wall transitions to the anterior wall, which was thought to be due to anatomical variation. Recurrences occurred in 20 patients, of whom 10 underwent repeat ablation.

In patients with recurrent AF, these lesions were usually pair or groups. Not all patients with ineffective lesions had AF recurrence and PV reconnection. During repeat procedures, activation mapping performed for all patients. Recurrences were identified in the pulmonary veins in only 3/10 (30%) patients, while in other patients, areas with fractionated potentials and dispersion were found outside the PV, mainly in the roof 1/10 (10%), posterior wall 2/10 (20%), and anterior wall 4/10 (40%).

Steam pops. Sometimes during the application of energy, despite careful control of the parameters, a peculiar popping sound occurs, which can lead to rupture of the heart wall with subsequent development of hemopericardium.

## DISCUSSIONS

The aim of our study was to evaluate the safety and efficacy of HPSD ablation using the CLOSE protocol and AI. HPSD ablation is safe and effective, with a reduced duration and time of ablation, and overall procedure time when using 50 and 45 W. With 50 W of RF power, first pass isolation was achieved in most patients. In our study, in the first group, a contact force  $\geq 10$  g for up to 20 seconds was required to form an effective ablation point (reaching the required AI values) on the anterior wall, and up to 10 seconds on the posterior wall. In the second group, more time was required to achieve the required AI values. In the Ib and IIb group, as the target AI values on the anterior wall were 450-500 au, lower time was required. There was no statistically significant difference between groups in contact force and total lesions point.

On average, 57 effective ablation points (reached the required AI values) were required to achieve conduction block. In our study, the total energy was 76325,28 J, 68440 J and 91599,48 J, 72262,89 J ( $P < 0,001$ ) in I (a,b) and II (a,b) groups. The delivered energy was lower in the Ib and IIb group, which can be related to a lower risk of thrombosis.

In meta-analysis Liu et al. [10] in 2021 compared the effectiveness of HPSD ablation with standard ablation. They concluded that the duration, fluoroscopy time, and

overall procedure time were reduced when using HPSD. Isolation was achieved after first pass isolation in most patients. The recurrence rate of AF after isolation was lower, and the recurrence rate within 12 months was also lower.

According to the meta-analysis by Ravi et al. in 2021 [11], the effectiveness of HPSD found to be 9% higher than standard ablation (25-35 watts). In our study, recurrences of AF occurred in 20 patients. Complications such as esophageal injury, hemopericardium, or tamponade were not observed when using high power.

Bhaskaran et al. [12] noted that the use of 50 watts for 5 seconds with an irrigated catheter resulted in in vitro and in vivo lesion depths of  $2.2 \pm 0.0$  mm and  $2.3 \pm 0.5$  mm. This was compared to lesion depths of  $2.7 \pm 0.1$  mm and  $2.4 \pm 0.8$  mm when using 40 watts for 30 seconds. Both power settings led to transmural lesions in vivo, but the use of 40 watts for 30 seconds resulted in "steam pops" in 10.5% of cases. In our study, steam pops were only observed in one case in the Ia subgroup, without tamponade or hemopericardium.

According to the study by Winkle et al [13], complications of 13,974 ablations were analysed and the authors demonstrated that atrio-esophageal fistula occurs in 0.0087% ( $n = 1$ ) among 11,436 ablations at a power of 45-50 watts, and 0.12% ( $n = 3$ ) among 2538 ablations at a power of 35 watts over a longer time ( $P=0.021$ ). The results of our study are consistent with previously published results on the effectiveness and safety of HPSD [14-19].

## CONCLUSIONS

1. HPSD ablation in patients with atrial fibrillation reduces the duration and time of RFA to  $55 \pm 10$  min in the Ia and  $50 \pm 8$  min in the Ib,  $60 \pm 10$  min and  $56 \pm 9$  min in the IIa and IIb subgroups.
2. High-power isolation is effective in the short term: The effectiveness of the procedure over 6 months in I (a,b) and II (a,b) groups was 50/55 (90,90%), 36/40 (90%), 44/50 (88%) and 35/40 (87,5%) ( $p > 0.05$ ).
3. High-power isolation is safe and not associated with a risk of intraoperative complications. Steam pops 1,8% ( $n=1$ ) in Ia subgroup.
4. Ib subgroup presents optimal settings for achieving durable PVI with AI 450-500 au for anterior wall, 400-450 au for posterior wall and 50-Watts power. Less ablation time ( $50 \pm 8$  min) was observed in Ib compared to other subgroups with less amount of energy delivery to myocardium (PW = 510J and AW = 650J). Ib subgroup presented similar effectiveness and safety for PVI in period of 6 months follow up compared with other subgroups.

## REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;00: 1-126.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5): 516-21. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.516>
3. Darby AE. Recurrent Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: Considerations For Repeat Ablation And Strategies To Optimize Success. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(1): 1427. <https://doi.org/10.4022/jafib.1427>.
4. Wasmer K, Decherer DG, Köbe J, et al. Pulmonary vein reconnection and arrhythmia progression after antral linear catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9): 738-43. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0980-2>.
5. Philips T, Taghji P, El Haddad M, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guid-

- ed pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace*. 2018;20. <https://doi.org/10.1093/europace/eux376>.
6. Taghji P, El Haddad M, Philips T, et al. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins with Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(1): 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.06.023>.
  7. Stabile G, Schillaci V, Strisciuglio T, et al. In vivo biophysical characterization of very high power, short duration, temperature-controlled lesions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(10): 1717-1723. <https://doi.org/10.1111/pace.14358>.
  8. Wittkampf FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(11): 1285-97. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00533.x>.
  9. K Khaykin Y, Oosthuizen R, Zarnett L, et al. CARTO-guided vs. NavX-guided pulmonary vein antrum isolation and pulmonary vein antrum isolation performed without 3-D mapping: effect of the 3-D mapping system on procedure duration and fluoroscopy time. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;30(3): 233-40. <https://doi.org/10.1007/s10840-010-9538-9>.
  10. Liu X, Gui C, Wen W, et al. Safety and Efficacy of High Power Shorter Duration Ablation Guided by Ablation Index or Lesion Size Index in Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Interv Cardiol*. 2021;2021: 5591590. <https://doi.org/10.1155/2021/5591590>.
  11. Ravi V, Poudyal A, Abid QU, et al. High-power short duration vs. conventional radiofrequency ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2021;23(5): 710-721. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab327>.
  12. Bhaskaran A, Chik W, Pouliopoulos J, et al. Five seconds of 50-60 W radio frequency atrial ablations were transmural and safe: an in vitro mechanistic assessment and force-controlled in vivo validation. *Europace*. 2017;19(5): 874-880. <https://doi.org/10.1093/europace/euw077>.
  13. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, et al. Low complication rates using high power (45-50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations. *Heart Rhythm*. 2019;16(2): 165-169. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.031>.
  14. Kotadia ID, Williams SE, O'Neill M. High-power, Short-duration Radiofrequency Ablation for the Treatment of AF. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;8(4): 265-272. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.09>.
  15. Rozen G, Ptaszek LM, Zilberman I, et al. Safety and efficacy of delivering high-power short-duration radiofrequency ablation lesions utilizing a novel temperature sensing technology. *Europace*. 2018;20(FI\_3): f444-f450. <https://doi.org/10.1093/europace/euy031>.
  16. Ali-Ahmed F, Goyal V, Patel M, et al. High-power, low-flow, short-ablation duration-the key to avoid collateral injury? *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(1): 9-16. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0473-5>.
  17. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, et al. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation: Biophysical Characterization. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4): 467-479. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.11.018>.
  18. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, et al. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(7): 778-786. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.04.009>.
  19. Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Leshem E, et al. High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: Safety, efficacy, and long-term durability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(9): 1287-1296. <https://doi.org/10.1111/jce.13651>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1327>

THE CHANGE IN THE POSITION OF THE ESOPHAGUS DURING RADIOFREQUENCY ABLATION  
OF THE PULMONARY VEINS IS MINIMAL ACCORDING TO ESOPHAGOGRAPHY  
WITH WATER-SOLUBLE CONTRAST

V.V.Bazylev, A.V.Kozlov, S.S.Durmanov

*Federal Center for Cardiovascular Surgery the MH RF, Russia, Penza, 6 Stasova str.*

**Aim.** To study the change in the position of the esophagus during radiofrequency ablation of the pulmonary veins (RFA PV) using esophagography

**Methods.** The period of the study is from August 2022 to January 2023 inclusive. The study is a single-center observational non-randomized study. The study included 191 patients. RFA PV were performed under conscious sedation with dexmedetomidine and fentanyl. The patients were available for verbal contact throughout the operation. After performing a transeptal puncture, esophagography was performed in the LAO 30° projection using 10 ml of Omnipac water-soluble contrast agent (GE Healthcare Ireland). At the end of the operation, esophagography was performed repeatedly. The position of the esophagus was determined relative to the shadow of the spine. Measurements were carried out at three levels: the upper one at the intersection of the esophagus and the roof of the left atrium, the lower one at the intersection with the ring of the mitral valve; the middle level at the middle of the distance between the upper and lower measurements. The width of the contrasted lumen of the esophagus was measured at the same levels. Lateral displacement of the esophagus was defined as the difference in the values of measurements of the position of the lateral and medial boundaries of the esophageal shadow on esophagograms obtained at the beginning and end of the operation.

**Results.** The average lateral displacement of the esophagus was  $2.0 \pm 1.9$  mm at the upper level,  $3.4 \pm 1.6$  mm at the middle level and  $1.4 \pm 1.2$  mm at the lower level of the left atrium. There was no significant statistically difference in the change in the position of the esophagus at the beginning and end of the operation ( $p=0.251$ ,  $p=0.558$ ,  $p=0.824$ , respectively, for the upper, middle and lower measurement levels). The most significant displacement of the esophageal shadow was 5.3 mm. The maximum change in the width of the contrasted lumen of the esophagus was 5.5 mm.

**Conclusions.** According to esophagography with water-soluble contrast, the position of the esophagus during RFA PV does not experience clinically significant changes.

**Key words:** atrial fibrillation; pulmonary veins; radiofrequency ablation; esophagus; esophagography; complications

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 25.01.2024 **Revision received:** 03.06.2024 **Accepted:** 23.07.2024

**Corresponding author:** Kozlov Aleksander. E-mail: [kozlov3619@yandex.ru](mailto:kozlov3619@yandex.ru)

V.V.Bazylev - ORCID ID 0000-0001-6089-9722, A.V.Kozlov - ORCID ID 0000-0002-0529-0081, S.S.Durmanov - ORCID ID 0000-0002-4973-510X

**For citation:** Bazylev VV, Kozlov AV, Durmanov SS. The change in the position of the esophagus during radiofrequency ablation of the pulmonary veins is minimal according to esophagography. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 19-24. <https://doi.org/10.35336/VA-1327>.

Currently, catheter ablation is a routine operation in the treatment of atrial fibrillation [1]. Although the procedure is minimally invasive, it entails certain risks. One of the most serious potential complications is thermal injury to the esophagus, which can lead to the formation of an atrial-esophageal fistula [2]. The use of radiofrequency energy in proximity to the esophagus is an independent predictor of esophageal injury [3, 4]. The anatomical position of the esophagus relative to the left atrium (LA) varies for each patient [5]. Additionally, early studies have indicated that the position of the esophagus relative to the LA can shift significantly within a short period of time, by as much as several centimeters [6, 7]. At the same time, some studies have reported no significant changes in the position of the esophagus during the operation [8, 9]. Thus, it remains unclear whether the esophagus can

significantly change its location during radiofrequency ablation (RFA) of pulmonary vein (PV). One method of visualizing the esophagus is esophagography with water-soluble contrast. By performing imaging at the beginning and end of the operation, it is possible to compare the obtained images and assess the extent of esophageal displacement during RFA procedure.

The aim of the study is to investigate the changes in esophageal position during PV RFA using esophagography.

## METHODS

The study period spanned from August 2022 to January 2023, inclusive. Single-center observational nonrandomized study. A total of 243 PV RFA were performed during this period, and 191 patients were included in the study.

## Inclusion criteria:

- indications for performing PV RFA (from expert agreement [10]),
- patient consent.

## Exclusion criteria:

- allergy to iodine,
- need for general anesthesia,
- changes in the patient's body position during surgery according to the neofluoroscopic mapping system,
- need to perform electrical cardioversion during surgery.

Patient characteristics are summarized in Table 1.

The surgeries were performed using intravenous sedation with dexmedetomidine and fentanyl. Patients were available for verbal contact throughout the surgery. The coronary sinus was catheterized using multipolar catheters from subclavian or femoral access, depending on operator preference. After performing one or two transseptal punctures under fluoroscopy control, one or two unguided introducers were inserted into the LA cavity, respectively. Anticoagulation was accomplished by bolus administration of a loading dose of heparin. Patients taking direct oral anticoagulants received a higher dose compared to patients taking warfarin [11]. Esophagography was performed in the LAO 30° projection using 10 ml of Omnipac water-soluble contrast agent (GE Healthcare Ireland). The use of this drug for oral administration is authorized by the manufacturer [12]. The nurse anesthetist used a syringe to inject a contrast agent into the patient's oral cavity. The operator then gave the command to swallow the contrast and fluorography was performed simultaneously. Passage of the contrast agent through the esophagus took approximately 5-7 seconds. CARTO 3 3D mapping system (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA) was used to build an anatomical map of the LA. The position of the esophageal shadow edges was marked on the posterior wall of the LA with dots, using the comparison of esophagography and anatomical mapping data.

PV RFA was performed using the «CLOSE» protocol technique [13] with bidirectional irrigated EZ Steer Nav SmartTouch electrodes (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA). Stockert RF energy generator (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA) was used in power control mode. A CoolFlow roller pump (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA) was used to deliver saline solution, with an irrigation rate of 30 ml/min. For impacts on the anterior wall of the LA, the power of the applied energy was 40 W. During RFA on the posterior wall of the LA in the projection of the esophagus, a power of 30 W was used, with the duration of exposure at any single point limited to no more than 10 seconds.

After isolation of the right and left PVs, esophagography was repeated using the same protocol and in the same projection as at the beginning of the operation (Fig. 1). The time elapsed between esophagographies was recorded in the surgical protocol. If a change in the patient's body position was recorded during the intervention according to the CARTO 3 system, repeated esophagography was not performed, and the patient was excluded from the study.

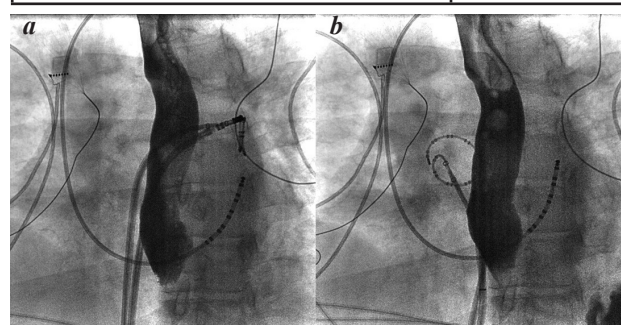
Fluoroscopic images were stored in an electronic medical record. The DICOM file viewer Vidar Dicom

Viewer 3 (Vidar Software LLC) was used for image analysis. The position of the esophagus was determined relative to the shadow of the spine during maximal deviation.

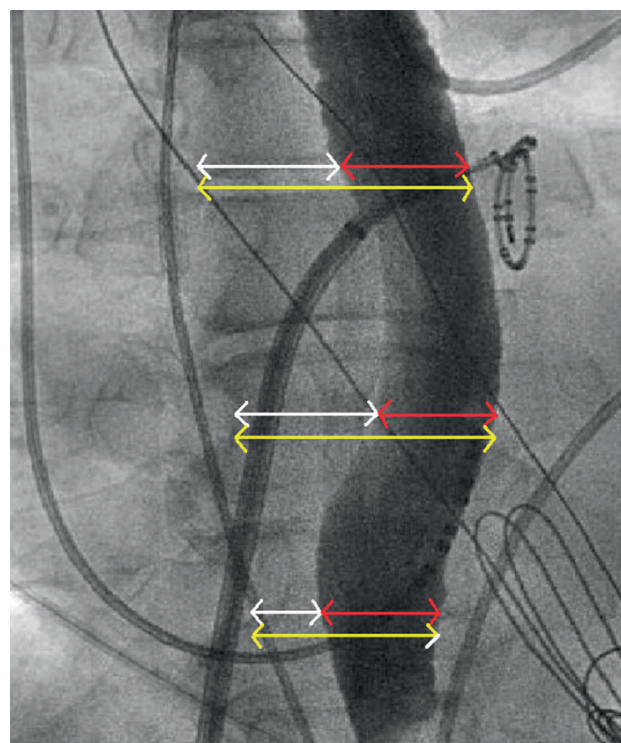
**Table 1.**

**Main characteristics of patients (n=191)**

|                                       |                  |
|---------------------------------------|------------------|
| Age (years)                           | 63.9±7.8         |
| Male gender, n (%)                    | 91 (47.6)        |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>    | 31.3±4.5         |
| Left ventricular ejection fraction, % | 64.8±5.6         |
| Left atrial volume, ml                | 98.2±23.2        |
| Left atrial diameter, mm              | 42.3±4.6         |
| Arrhythmic history, months            | 54.0 (22.0;86.0) |
| Diabetes mellitus, n (%)              | 21 (11.0)        |
| Arterial hypertension, n (%)          | 171 (89.5)       |
| Coronary heart disease, n (%)         | 19 (9.9)         |



**Fig. 1. Esophageal position before (a) and after (b) radiofrequency ablation of pulmonary veins.**



**Fig. 2. Measurement of esophageal position relative to the spine shadow, where white arrows indicate the distance between the spine shadow and the medial edge of the esophagus, yellow arrows indicate the distance between the spine shadow and the lateral edge of the esophagus, and red arrows indicate the width of the esophagus.**

Measurements were taken from the lateral and medial borders of the esophageal lumen to the vertebral body perpendicularly at three levels: the upper level at the intersection of the esophagus and the roof of the left atrium, with the Lasso catheter in the upper left pulmonary vein as a reference point; the lower level at the intersection with the mitral valve ring, with the catheter position in the coronary sinus as a reference point; and the middle level at the midpoint between the upper and lower measurements (Fig. 2).

The width of the contrasted esophageal lumen was measured at the same levels. The point on the vertebral border from which measurements were taken was selected individually for each case, based on optimal visualization. Repeated measurements were performed similarly, from the same anatomical structures as the primary measurements. Lateral displacement of the esophagus was defined as the difference between measurements of the lateral and medial borders of the esophageal shadow on esophagograms obtained at the beginning and end of the operation. The maximum value of this lateral displacement was recorded and assessed. All measurements were performed after calibration by coronary sinus catheter.

Three variants of esophageal position relative to the spinal shadow were distinguished: central, when the esophagus was aligned with the spinal column; left-sided, when the esophagus was closer to the left border of the spine; and right-sided, when the esophagus was closer to the right border of the spine (Fig. 3).

#### Statistical analysis

Statistical processing of the study results was carried out using IBM® SPSS® Statistics (Version 20, 2011) system software package. If the distribution was normal, results were expressed as arithmetic mean  $\pm$  standard deviation ( $M \pm SD$ ). In case of asymmetric distribution, results were expressed as median and interquartile range. Frequencies and fractions (in %) were used to describe qualitative data, with 95% CI calculated using Wilson's method. In case of symmetric distribution, paired Student's *t* test was used to compare the mean values. Wilcoxon's criterion for related samples was used for asymmetric distribution. The critical level of statistical significance for testing statistical hypotheses was taken as 0.05.

### RESULTS

The main characteristics of the performed operations are given in Table 2. The most common location was left-sided esophagus found in 112 patients (58.6%), the

second most common was central location in 73 patients (38.2%), and the rarest location was right-sided which was found in 6 patients (3.2%).

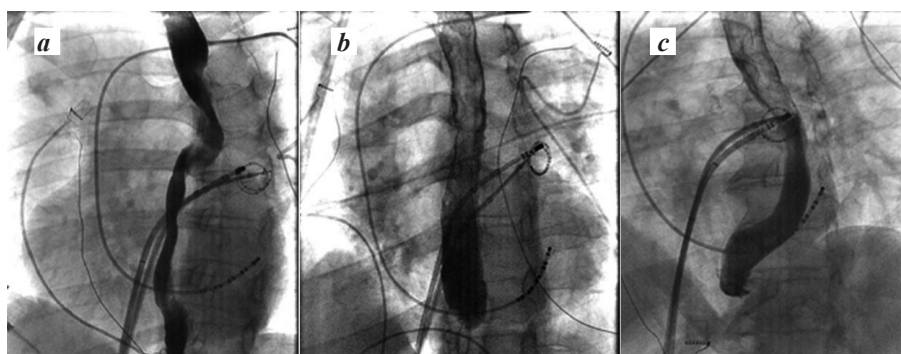
The mean lateral esophageal displacement was  $2.0 \pm 1.9$  mm at the superior level,  $3.4 \pm 1.6$  mm at the midline level, and  $1.4 \pm 1.2$  mm at the inferior level of the left atrium. There was no statistically significant difference in esophageal position changes between the beginning and end of the surgery ( $p = 0.251$ ,  $p = 0.558$ ,  $p = 0.824$  for the upper, middle, and lower measurement levels, respectively). In 79.1% of patients, the maximum lateral displacement of the esophagus did not exceed 3 mm; in 20.9% of patients, the maximum displacement was greater than 3 mm. The most significant displacement of the esophageal shadow was 5.3 mm.

At the beginning of surgery, the width of the contrasted esophageal lumen was  $18.2 \pm 4.1$  mm at the upper level,  $19.3 \pm 4.5$  mm at the middle level, and  $16.2 \pm 2.1$  mm at the lower level. At repeated esophagography, the width of the contrasted esophageal lumen at the upper level was  $18.4 \pm 4.2$  mm, at the middle level  $19.5 \pm 4.1$  mm, at the lower level  $16.1 \pm 2.3$  mm and was not significantly statistically different from the values obtained at the first measurement (Table 3). The maximum change in the width of the contrasted esophageal lumen was 5.5 mm. No cases of vomiting or aspiration have been noted.

### DISCUSSION

The data on esophageal location obtained in the study coincide with the literature, which indicates that central and left-sided location is the most frequent [8]. The position of the esophagus relative to the LA may vary [14]. Z. Stárek et al. showed in their study that the esophagus can change its location within significant limits over a long period of time (20-30 days) [15]. Thus, it is not always possible to use data on esophageal position obtained at the outpatient stage during surgery. As noted above, several authors have reported that the esophagus may also experience a significant change in its location during PV RFA (based on the results of esophagography with barium paste as a contrast agent) [6, 7]. Thus, the authors concluded that due to esophageal mobility, esophagography during PV RFA does not provide reliable information about esophageal position throughout the procedure.

The standard barium suspension has good adhesive properties and its progression through the esophagus is ensured by peristalsis. Water-soluble contrast agents in esophagography create a less intense shadow, pass through the esophagus faster, have fewer adhesive properties due to their fluidity. However, there were no differences in the degree of filling of the esophageal lumen compared to barium sulfate; on the contrary, the use of water-soluble contrast agent allowed to reveal anatomical features of the esophageal structure that were not visible when barium sulfate was used [16]. Our results indi-



**Fig. 3.** Variants of esophagus location relative to the spine shadow: a) right-sided, b) central, c) left-sided.

cated that the position of the esophagus remains relatively stable, with patients showing no significant changes in its position during the surgical intervention. The discrepancy with the findings of previous studies may be attributed to the use of barium paste as a contrast agent, which has a thicker consistency compared to the water-soluble contrast agents used in our study. Therefore, barium paste may have caused more active esophageal peristalsis, which contributed to the change in esophageal location.

Thermal injury of the esophagus during PV RFA according to the OPERA study occurs with an incidence of up to 10% [17]. This complication occurs when the zone of tissue heating during RFA on the posterior wall of the LA captures extracardiac structures, including the esophagus, and is a prerequisite for atrial-esophageal fistula [4].

There are several techniques to reduce the risk of thermal injury to the esophagus during PV RFA. Measurement of esophageal lumen temperature during PV RFA is a widely used method to minimize thermal injury [10]. However, there are several studies that question the effectiveness of this technique [18], and moreover, the presence of a foreign body in the esophageal lumen itself may increase the risk of thermal injury [19]. In addition, in most cases, the esophageal transducer requires general

anesthesia, but its use under medication sedation is also possible [20]. Changing the position of the esophagus during PV RFA using special devices [21] or a transducer for transesophageal ultrasound [22] can minimize the risks of thermal injury. However, these techniques are invasive and require general anesthesia. There are techniques for cooling the esophagus during ablation [23], but they have the same disadvantages - invasiveness and the need for general anesthesia.

Esophageal imaging techniques include intracardiac ultrasound, computed tomography combined with nephluoroscopic mapping systems, and esophagography. Intracardiac ultrasound is considered to be one of the useful tools because of the real-time assessment of esophageal location, but it is quite expensive, besides requiring separate vascular access [24]. Computed tomography can accurately determine the position of the esophagus relative to the posterior wall of the LA [25]. Modern nephluoroscopic mapping systems have the capability to integrate the acquired image into the LA map constructed during surgery. However, this method requires additional time and increases the radiation exposure of the patient.

Esophagography using water-soluble contrast agent is a simple way to obtain information about the location of the esophagus, which does not require special material and time costs. As shown in our study, the esophagus does not experience more than a few millimeters of displacement during surgery. This displacement does not result in a change in esophageal location (e.g., from left-sided to right-sided) and, therefore, is not clinically significant. Thus, performing esophagography at the beginning of the operation provides information on the esophageal position, allowing us to avoid aggressive interventions in that area and thereby reduce the risk of thermal damage.

#### Limitations of the study

The limitations of our study are that during esophagography we only see the esophageal lumen but cannot assess the thickness of the esophageal wall.

#### CONCLUSION

According to esophagography with water-soluble contrast, the esophagus does not experience clinically significant displacement during PV RFA.

**Table 2.**

#### Main characteristics of the performed operations (n=191)

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| Procedure time, min                | 98.9±26.4  |
| Time between esophagographies, min | 88.9±20.0  |
| Fluoroscopy time, s                | 131.0±90.7 |
| Radiofrequency ablation time, min  | 18.0±7.0   |

**Table 3.**

#### Width of the contrasted esophageal lumen at the beginning and end of surgery

| Measurement level | Start    | End      | P     |
|-------------------|----------|----------|-------|
| Upper (mm)        | 18.2±4.1 | 18.4±4.2 | 0.162 |
| Medium (mm)       | 19.3±4.5 | 19.5±4.1 | 0.435 |
| Bottom (mm)       | 16.2±2.1 | 16.1±2.3 | 0.766 |

#### REFERENCES

1. Kozlov AV, Durmanov SS, Bazylev VV. The posterior wall of the left atrium as a target for catheter ablation of atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2020;14(4): 368-76 (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-4-368-376>.
2. Han H, Ha F, Sanders P, et al. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(11): e005579. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005579>.
3. Zhang P, Zhang YY, Ye Q, et al. Characteristics of Atrial Fibrillation Patients Suffering Esophageal Injury Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Sci Rep*. 2020;10(1): 2751. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59539-6>.
4. Ye Y, Chen Sq, Lu Yf, et al. PV isolation guided by esophageal visualization with a tailored ablation strategy for the avoidance of esophageal thermal injury: a randomized trial. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;58(2): 219-227. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00572-5>.
5. Bahnson T. Strategies to minimize the risk of esophageal injury during catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(2): 248-60. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02210.x>.
6. Good E, Oral H, Lemola, et al. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:2107-2110. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.042>.
7. Daoud E, Hummel J, Houmsse M, et al. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(7): 975-80. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.03.058>.

8. Zdenek S, Frantisek L, Jiri J, et al. Esophageal positions relative to the left atrium; data from 293 patients before catheter ablation of atrial fibrillation. *Indian Heart Journal*. 2018;70(1): 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.06.013>.
9. Sherzer A, Feigenblum D, Kulkarni S, et al. Continuous nonfluoroscopic localization of the esophagus during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(2): 157-60. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00674.x>.
10. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2017;14(10): e445-e494. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.009>.
11. Popylkova OV, Durmanov SS, Bazylev VV, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants: how the degree of coagulation differs during catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3): 13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-02>.
12. Доступно из: <https://www.rlsnet.ru/drugs/omnipak-2313>. [Available from: <https://www.rlsnet.ru/drugs/omnipak-2313>].
13. Thomas Ph, Milad E, Duytschaever M, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of inter-lesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace*. 2018;1;20(FI\_3): f419-f427. <https://doi.org/10.1093/europace/eux376>.
14. Krishnan S, Salazar M, Narula N. Anatomical basis for the mobility of the esophagus: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008;8(1): 66-68.
15. Stárek Z, Lehar F, Jež J, et al. Long-term mobility of the esophagus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: data from computer tomography and 3D rotational angiography of the left atrium. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(2): 81-87. <https://doi.org/10.1007/s10840-016-0121-x>.
16. Harris JA, Bartelt D, Champion M, et al. The use of low-osmolar water-soluble contrast in videofluoroscopic swallowing exams. *Dysphagia*. 2013;28(4): 520-527. <https://doi.org/10.1007/s00455-013-9462-0>.
17. Schoene K., Arya A, Grashoff F, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace*. 2020;22(10):1487-1494. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa209>.
18. Schoene K, Arya A, Grashoff F, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace*. 2020;22(10):1487-1494. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa209>.
19. Müller P, Dietrich J, Halbfass P, et al. Higher incidence of esophageal lesions after ablation of atrial fibrillation related to the use of esophageal temperature probes. *Heart Rhythm*. 2015;12(7): 1464-1469. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.04.005>.
20. Rachkova II, Sergeeva OA, Rzaev FG, et al. Additional left atrial lesions improve the effect of cryoballoon pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): 27-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-04>.
21. Koruth J, Reddy V, Miller M, et al. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23(2):147-154. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02162.x>.
22. Mateos J, Lobo T, Vargas R, et al. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation-prospective study of 704 cases. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2015;30(2): 139-147. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150009>.
23. John J, Garg L, Orosey M, et al. The effect esophagus cooling on esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;58(1): 43-50. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00566-3>.
24. Calvert P, Lip G, Gupta D. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A review of techniques. *Trends Cardiovasc Med*. 2023;33(7): 405-415. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.04.002>.
25. Kobza R, Schoenenberger A, Erne P. Esophagus imaging for catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of two methods with showing of esophageal movement. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2009;26(3): 159-164. <https://doi.org/10.1007/s10840-009-9434-3>.
26. Harris JA, Bartelt D, Champion M. The use of low-osmolar water-soluble contrast in videofluoroscopic swallowing exams. *Dysphagia*. 2013;28(4):520-527.
27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00455-013-9462-0>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1334>

# FIRST EXPERIENCE OF HIS BUNDLE PACING IN PEDIATRIC PATIENTS

**O.Yu.Dzhaffarova, L.I.Svintsova, S.N.Krivolapov, Yu.E.Perevoznikova, A.V.Smorgon, E.O.Kartofeleva**  
*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
Russia, Tomsk, 5 Kooperativny lane.*

**Aim.** To present our clinic's experience of His bundle pacing in pediatric patients.

**Methods.** Six patients underwent endocardial pacemaker implantation with a ventricular lead in the Hisian position. A standard diagnostic examination was carried out, including routine general clinical and laboratory examinations, an ECG with an assessment of QRS width, Holter monitoring, echocardiography (Echo) with an assessment of the sizes, volumes of the heart chambers, left ventricle (LV) contractile function and Speckle-tracking Echo with an assessment of LV global longitudinal strain (LV GLS). To assess dynamic control ECG, Holter monitoring, Echo and Speckle-tracking Echo were performed.

**Results.** Selective His bundle pacing (isolated capture of the His-Purkinje system) was achieved in only one patient; non-selective His bundle pacing was performed in the remaining 5 patients. With His bundle selective and non-selective pacing, a significant normalization of the LV electromechanical dyssynchrony index (GLS) was noted from -17 [-15; -19] to -21.4 [-21; -22] ( $p = 0.013$ ). The most significant normalization of LV longitudinal strain was recorded in a patient with previous epicardial stimulation of the right ventricle (RV).

**Conclusion.** Physiological His bundle pacing favours ventricular synchronization, providing the most physiological myocardium pacing, both during primary pacemaker implantation and in patients with previous long-term RV pacing, accompanied by ventricular dyssynchrony.

**Key words:** cardiac pacing; His bundle pacing; ventricular dyssynchrony; complete atrioventricular block; children

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 07.02.2024 **Revision received:** 29.04.2024 **Accepted:** 16.05.2024

**Corresponding author:** Svintsova Liliya, E-mail: [lis@cardio-tomsk.ru](mailto:lis@cardio-tomsk.ru)

O.Yu.Dzhaffarova - ORCID ID 0000-0002-3947-4903, L.I.Svintsova - ORCID ID 0000-0002-2056-4060, S.N.Krivolapov - ORCID ID 0000-0001-8121-8287, Yu.E.Perevoznikova - ORCID ID 0000-0002-5352-1323, A.V.Smorgon - ORCID ID 0000-0002-6531-7223, E.O.Kartofeleva - ORCID ID 0000-0003-2469-8098

**For citation:** Dzhaffarova OYu, Svintsova LI, Krivolapov SN, Perevoznikova YuE, Smorgon AV, Kartofeleva EO. First experience of His bundle pacing in pediatric patients. *Journal of arrhythmology*. 2024;2024;31(3): 25-32. <https://doi.org/10.35336/VA-1334>.

The only treatment for symptomatic bradycardia in children with complete atrioventricular block (AVB) is pacemaker implantation [1]. The choice of the optimal pacemaker system for a child requires a clear understanding of the main characteristics of modern devices and indications for continuous stimulation, advantages and disadvantages of epicardial and endocardial electrodes, intensive physical development of the child and possible complications [2, 3]. Stimulation electrodes can be placed transvenously or epicardially. Given the high risk of venous occlusion, in children with a body weight of less than 25 kg, it is safest to place the electrodes for cardiac pacing epicardially at the apex of the left ventricle (LV) [4, 5]. In children weighing more than 25 kg, endocardial stimulation is used, in which the common place of electrode localization is the apex of the right ventricle (RV) [4]. However, the onset of propagation of the stimulated electrical impulse from the apical region promotes paradoxical septal motion, causing electrical and mechanical asynchronous ventricular contraction, leading to the development of pacing-induced dyssynchronous cardiomyopathy (PIC) [6-8].

Research indicates that stimulating the His-Purkinje system via endocardial access can prevent the development of both interventricular and intraventricular dyssynchrony. This approach promotes physiological ventricular depolarization, thereby maintaining synchronous ventricular contraction kinetics [9].

Stimulation of the His bundle can be achieved either through direct activation of the His bundle itself, referred to as selective His bundle pacing, or by stimulating both the His bundle and the surrounding ventricular myocardium, known as non-selective His bundle pacing [10]. Published criteria exist to differentiate between the two types of His bundle stimulation. Selective His bundle pacing is characterized by the capture of the His bundle at low thresholds, without stimulating the ventricular myocardium. This occurs because the His bundle is in direct contact solely with the membranous portion of the interventricular septum (IVS), rather than with the surrounding myocardial tissue. In contrast, non-selective His bundle pacing typically requires higher power, resulting in a higher stimulation threshold. This approach involves ventricular capture be-

cause the electrode is positioned closer to the myocardium, thereby stimulating both the His bundle and the adjacent myocardial tissue. Both methods of His bundle stimulation result in a narrower QRS complex compared to conventional ventricular myocardial stimulation [9, 11-13].

Given that a high percentage of ventricular stimulation is usually required in the pediatric population [5], as well as the known complications of chronic RV stimulation [6, 7], physiologic His bundle stimulation has become of interest in this age group. In this article, we present our experience with His bundle stimulation in children in our clinic.

## METHODS

### Patient characteristics

Between June 2020 and October 2022, six patients underwent endocardial cardiac pacing with ventricular electrode implantation in the His bundle position. All surgeries were performed by a single surgeon with 20 years of experience in pacemaker implantation in adults and children. The clinical data of the patients are summarized in Table 1. The mean age of the children was 12.5 years [11.25;14.5]; mean weight 49 kg [41.8;64.5];

all patients were girls. Two patients underwent a change from epicardial to endocardial stimulation; in one case the change of system was due to exhaustion of the pacemaker battery, in the other due to dysfunction of the epicardial electrodes. In the remaining four cases, primary endocardial stimulation was performed. In three patients the reason for pacemaker implantation was congenital complete AVB, in one of them in combination with congenital heart disease (CHD) - atrial septal defect. In two patients, complete AVB was a complication of cardiac surgical correction of CHD - Fallot's tetrad in one case and an interventricular septum defect in the other. Another patient, after a history of infection, suffered from frequent presyncopal states accompanied by long pauses of rhythm up to 6.5 sec registered during daily Holter monitoring of electrocardiogram (HM ECG), the cause of which turned out to be transient AVB of 2-3 degree with Wenckebach's periodicity of 6:1.

Indications for cardiac pacing were determined based on current recommendations, considering the child's weight at the time of pacemaker implantation or reimplantation, prognosis of function, and integrity of primary epicardial electrodes [1].

**Table 1.**

### Clinical and instrumental characteristics of patients

|                                   | № пациента          |               |             |                    |                 |                  |
|-----------------------------------|---------------------|---------------|-------------|--------------------|-----------------|------------------|
|                                   | 1                   | 2             | 3           | 4                  | 5               | 6                |
| Age*, years                       | 11                  | 12            | 13          | 17                 | 15              | 8                |
| Weight*, kg                       | 71                  | 47            | 40          | 69                 | 51              | 27               |
| Principal diagnosis               | conAVB 3, CHD       | secAVB 3, CHD | conAVB 3    | conAVB 3           | secAVB 1-3, CHD | acAVB 1-3        |
| Primary stimulation               | RVES DDD, 10 years  | -             | -           | RVES DDD, 7 years  | -               | -                |
| Reason for changing the pacemaker | Electrode fractures | -             | -           | Electrode ruptures | -               | -                |
| Pacemaker device                  | Adapta ADDR01       | Enitra 6 DR   | Enitra 6 DR | Estella DR-T P1D50 | Adapta ADDR01   | Sorin SR 1CV1125 |
| Mode of operation                 | DDD                 | DDD           | DDD         | DDD                | AAI-DDD         | VVI              |
| Atrial threshold, V               | 0.25                | 0.5           | 0.6         | 0.6                | 0.375           | -                |
| Ventricular threshold, V          | 0.5                 | 0.7           | 1.1         | 0.5                | 0.375           | 1.25             |
| QRS complex width**, ms           | 100/100             | 100/80        | 80/100      | 100/90             | 140/140         | 80/100           |
| LV EDV**, %                       | 111/114             | 127/97.6      | 125/90.1    | 131/125            | 145/122         | 81.3/102         |
| LVEF in B-mode**, %               | 65/62               | 65/66         | 71/66       | 63/70              | 71/61           | 63/63            |
| GLS LV**, %                       | -18/-21             | -15/-23       | -19/-22     | -15/-21.2          | -16/-17         | -19/-21.6        |
| IVS thickness, mm                 | 9                   | 8             | 7           | 9.2                | 7.9             | 6                |
| POP, months                       | 6                   | 12            | 3           | n/a                | 24              | 3                |
| LVEF***, %                        | 63                  | 67            | 67          | n/a                | 61              | 66               |
| QRS complex width***, ms          | 100                 | 80            | 100         | n/a                | 100             | 80               |
| LV GLS***, %                      | -21                 | -23           | -22         | n/a                | -17             | -22              |
| STVE***, V                        | 1.0                 | 1.9           | 1.0         | n/a                | 0.625           | 2.5              |

Note: \* - at the time of implantation; conAVB, secAVB and acAVB - congenital, secondary and acquired atrioventricular block, respectively; CHD - corrected congenital heart disease; RVES - right ventricular epicardial stimulation; \*\* - before/after; LV EDV - left ventricular end-diastolic volume; LVEF - LV ejection fraction; LV GLS - left ventricular global longitudinal strain; POP - prospective observation period; STVE - stimulation threshold of ventricular electrode; \*\*\* - during POP; n/a - no data.

On admission to the hospital all patients underwent standard diagnostic examination including routine general clinical and laboratory examinations, ECG with QRS width estimation, HM ECG, echocardiography (Echo) with estimation of the size, volumes of heart chambers and LV contractile function and Speckle-tracking echocardiography with estimation of global longitudinal LV deformation (GLS LV). ECG, HM ECG, Echo and Speckle-tracking Echo were performed at dynamic follow-up.

In each clinical case, patients underwent detailed analysis of the electrocardiogram by recording in 12 leads at a recording speed of 50 mm/s according to a generally accepted protocol. HM ECG was performed using the Schiller 300 ECG daily monitoring system according to the generally accepted methodology. Echo in M- and B-mode and Doppler ultrasound were performed to assess intracardiac hemodynamics. Affinity 70 ultrasound systems (Philips, USA) were used. Standard methods and positions were used to measure the main sizes and volumes of heart chambers, indicators of intracardiac hemodynamics. The indices were determined automatically, according to the study protocol. LV end-diastolic diameter and intraventricular septum (IVS) thickness were measured by parasternal long-axis echo in M-mode. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using Simpson's biplane method. LV systolic function was considered low if LVEF was below 55%. In addition to standard measurements of chamber volumes, the deviation of LV end-diastolic volume from individually predicted anthropometric norms, expressed as a percentage, was assessed. This approach is associated with age and anthropometric heterogeneity of patients, and is also necessary for dynamic evaluation of echo 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» [14].

To assess LV wall deformation, all patients underwent Echo using Speckle-tracking Echo and measurement of LV GLS according to the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC), European Association of Cardiovascular Imaging Techniques (EACVI) and American Society of Echocardiography (ASE) [15]. Reduction of global LV deformation in the longitudinal direction detected by Speckle-tracking Echo has a higher sensitivity with respect to LV dysfunction than PV and allows to detect «subclinical» myocardial contractility abnormalities that cannot be detected by standard Echo protocol [16].

### Implant procedure

The intervention was performed under mixed anesthesia, which included local infiltrative and intravenous anesthesia on spontaneous respiration (a combination of propofol and fentanyl was used). For successful implantation of the system, it is important to have the heart's own rhythm, which allows mapping and recording of conduction system signals, since it is difficult to detect conduction system signals against the background of ventricular stimulation. Therefore, in patients on ventricular pacing the pacemaker was switched to VVI mode at 30 imp/min until a replacement rhythm appeared. The first step was a Seldinger puncture of the right femoral vein with placement of a 7 French intraducer, through which a Mariner

electrophysiologic electrode (Medtronic plc, Dublin, Ireland) was passed to record the conduction system and as an x-ray guide. The second step was to make a 3-4 cm incision in the left subclavian region, the outer third of the incision should cross the deltoid-chest sulcus. Further, v.cephalica sinistra was isolated, a ventricular electrode was passed into the lumen of the vein by venesection, and if the lumen of the vein was sufficient, an atrial electrode was also passed into it. If the lumen diameter was insufficient for the atrial electrode, the v.subclavia sinistra was punctured according to Seldinger and the electrode was inserted into the right heart.

The atrial electrode was positioned in the upper portions of the right atrium using a preformed J-stiletto and fixed. The radiographic anatomic target for the ventricular electrode was the distal tip of the electrophysiology catheter, where the highest amplitude His signal was recorded. Due to the unavailability of specialized delivery systems at the time of implantation, the stylet approach was used for electrode positioning. For this purpose, a stiletto curvature in the direction of the RV and an additional septal bend for perpendicular positioning of the electrode relative to the IVS were formed by hand. In the monopolar configuration, the signal from the implanted electrode was recorded for detection of the His bundle and estimation of the lesion current when the electrode was screwed in. A ventricular electrode loop was formed in the right atrial cavity to compensate for future growth. The electrodes were fixed in the wound, connected to the body of the pacemaker, which was placed in a bed in the subcutaneous tissue. The wound was sutured with absorbable thread and intradermal sutures. Removal of the previously implanted stimulator housing was performed immediately after endocardial implantation. The criteria of successful selective His bundle stimulation on ECG were the presence of an isoline after the applied stimulus and complete correspondence of the morphology of the stimulated QRS complex to the native one. The criterion of successful non-selective His bundle stimulation was a narrow QRS complex repeating all directions of native vectors; activation started immediately after the electrical stimulus and imitated pre-excitation as in Wolf-Parkinson-White syndrome.

### Statistical analysis

Statistical processing of the obtained data was performed using STATISTICA 10 program. Qualitative data are presented as absolute and relative values. Quantitative data were analyzed for conformity to the normal distribution law using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov criteria. With normal distribution, results were presented as mean and standard error of the mean ( $M \pm Sd$ ). Quantitative data not conforming to the normal distribution law are presented as median and interquartile range ( $Me [Q25; 75]$ ). The Wilcoxon test was used to compare quantitative data in two dependent samples in the case of a distribution other than normal. In the case of normal distribution - paired Student's T-criterion. The critical level of significance for testing statistical hypotheses was 0.05 ( $p$  - achieved level of significance).

### RESULTS

Table 1 presents the clinical characteristics of the examined children. All patients successfully underwent a His

bundle stimulation procedure. The mean operative time was 94 min (60 to 135 min). The mean time of radioscopy was 9 min 43 s (range 5 min to 18 min 27 s). Five patients underwent permanent cardiac pacing system in DDDR mode. One patient with transient AVB grade 3 who did not require continuous ventricular stimulation was placed on a single-chamber VVI system with a baseline HR of 50 min as a safety net for significant pauses in rhythm, with a low percentage of ventricular stimulation during the day. Selective stimulation of the His bundle (isolated seizure of the His-Purkinje system) was achieved in only one patient; the remaining 5 patients had nonselective His stimulation. There were no intraoperative complications except for the sixth clinical case: an incomplete blockade of the right bundle branch of the His bundle, which was transient in nature, occurred in an 8-year-old girl at the time of electrode implantation. In the third clinical case, a 13-year-old child presented with atrial electrode dislocation in the early postoperative period. The patient was re-admitted to the operating room to correct the electrode localization.

Initially, in two patients (clinical cases 3 and 6) with structurally normal hearts undergoing primary pacemaker implantation, the QRS complex duration was within normal limits and was 80 ms. In three patients, a slight widening of the QRS complex up to 100 ms was registered, associated with intraventricular conduction disturbance in the form of right bundle branch blockade after cardiac surgical correction of CHD and in one patient with congenital AVB on the background of primary epicardial RV stimulation. After implantation of pacemaker in the His bundle position, in one patient (with surgical correction of IVS defect complicated by progressive AVB), a narrowing of QRS duration from 100 ms to 80 ms was noted (2 clinical cases). In the sixth case, in the early postoperative period the patient had incomplete right bundle branch block with QRS complex extension up to 100 ms; by the time of discharge in 7 days, normalization of ventricular conduction with restoration of the initial QRS complex duration was recorded. In the remaining patients QRS duration on the background of stimulation did not change.

In all patients before implantation or change of pacemaker system LVEF (B-mode) was within the normal range and ranged from 63% to 71%. After the His stimulation LV EF remained in the previous normal values. Initially, LV end-diastolic volume in three patients was higher than normal values - in one patient on the background of prolonged stimulation of RV, and in two patients after surgical correction of CHD. Normalization of LV volume was observed in all three patients against the background of the His bundle stimulation. In addition, all patients underwent an extended Echo study before and after performing His bundle stimulation, including Speckle Tracking Echo in 2-D Strain mode with measurement of longitudinal LV deformation to assess LV dyssynchrony. Prior to the His bundle stimulation, all patients had a decrease in LV longitudinal strain  $Me - 17\%$  [-15; -19]. Low rates of LV longitudinal deformation were noted in the first, second, fourth, and fifth clinical cases, two patients with a previously implanted epicardial stimulation system, and patients after surgical correction of the IS defect and tetrad of Fallot with secondary complete

AVB. Statistically significant normalization of LV longitudinal deformation from -17 [-15; -19] to -21,4 [-21; -22] ( $p=0,013$ ) was registered in all patients on the background of the His bundle stimulation (Fig. 1).

Stimulation parameters were measured intraoperatively and 1-2 days after surgery. The stimulation threshold for the atrial electrode ranged from 0,5, to 0,7 V. For the ventricular electrode, 0,6-1,4 V. The follow-up period was 6 months [3; 12] (range 3 to 24 months). In the postoperative period, HM ECG, echocardiogram, chest X-ray, and pacemaker function control were performed. During prospective observation, three patients had an increase in the stimulation threshold at the ventricular electrode - two patients with secondary postoperative AVB and one patient with AVB diagnosed after an infection, while the values of the stimulation threshold remained within normal limits. QRS complex duration, and hemodynamic parameters did not change during follow-up.

## DISCUSSION

A few clinical studies have demonstrated the adverse effects of prolonged RV stimulation, which can cause electrical and mechanical interventricular and intraventricular dyssynchrony, leading to LV remodeling and the development of PIC. It is known that septal stimulation provides more synchronous contraction and narrow QRS complex with preserved LV function; therefore, the choice of pacing site should be oriented to narrowing of the stimulated QRS complex, improvement of LV synchrony and preservation of LV systolic function. Stimulation of the His-Purkinje conduction system directly causes physiological ventricular depolarization, excluding the development of interventricular and intraventricular dyssynchrony, providing synchronous kinetics [17]. Consequently, patients who are indicated for endocardial stimulation and those with prolonged epicardial stimulation of the RV who are at risk of developing PIC may be considered candidates for the His stimulation.

Continuous stimulation of the His bundle was first described in 2000. P.Deshmukh et al [18]. The authors described stimulation of the bundle of His in 18 adult patients with chronic atrial fibrillation and dilated cardiomyopathy. Successful stimulation of the His bundle was achieved in most patients, and improvement in LV function was seen in nine of those who maintained adequate His bundle stimulation [10]. Results from other studies of adult patients have also demonstrated improved ventricular function, and better quality of life compared to RV stimulation [11]. In pediatric patients, physiologic His bundle stimulation can be technically challenging because of the small size of the heart and the peculiarities of the conduction system, especially in children with CHD.

In the available literature, experience with pediatric His bundle stimulation is limited to single observations or clinical case series [19]. Thus, E. Jimenez et al. presented a successful experience of His bundle stimulation in eight patients aged 8 to 18 years (mean age was 11.5 years) and weighing 21.5 to 81.6 kg (mean weight 40 kg) with and without structural heart disease who underwent selective and nonselective Hisial stimulation without perioperative complications. Improvement of LV contractile func-

tion in a patient with baseline PIC has been demonstrated. Selective stimulation of the His bundle was achieved in all patients without cardiac defects and in one patient with a small muscle defect of the IVS. The authors also indicated that there were no complications related to electrode dislocation or increased stimulation threshold during 5 months of follow-up (range 2-6 months) [20]. All our patients underwent successful endocardial implantation of the pacemaker system in the His bundle position; however, selective stimulation was achieved only in one patient with congenital AVB grade 3 with prior primary epicardial stimulation. In the remaining patients it was not possible to place the electrode in the position for selective stimulation of the His bundle. In three cases, this was probably due to the presence of a patch in the region of the IS in patients with corrected CHD. In the remaining two cases, these were patients with low weight, a sufficiently thin part of the IVS in whom the electrode could not be placed without muscle entrapment.

The problems of His bundle stimulation that concern most arrhythmologists are intraoperative difficulties of electrode positioning, long-term electrode stability, high stimulation threshold and consequently decreased battery life [21-25]. In our pediatric cohort, in the early postoperative period, His bundle stimulation showed a low threshold; however, during prospective follow-up, an increase in stimulation threshold at the ventricular electrode was recorded in three patients, which is consistent with the mentioned publications.

G.Dandamudi et al. [12] presented a multicenter (in 6 centers) retrospective series of 17 young adults with congenital AVB (mean age  $27.4 \pm 11.3$  years) who underwent stimulation of the His bundle. Patients were followed up for  $385 \pm 279$  days. Of 8 patients with previously implanted pacemaker systems, three had LV dysfunction presumably related to RV stimulation, and 5 had problems with RV electrodes. The authors note that none of the patients with de novo implantation had LV dysfunction. In patients who had previously undergone RV stimulation, there was a significant reduction in QRS complex duration during the His bundle stimulation compared with the relatively wide QRS

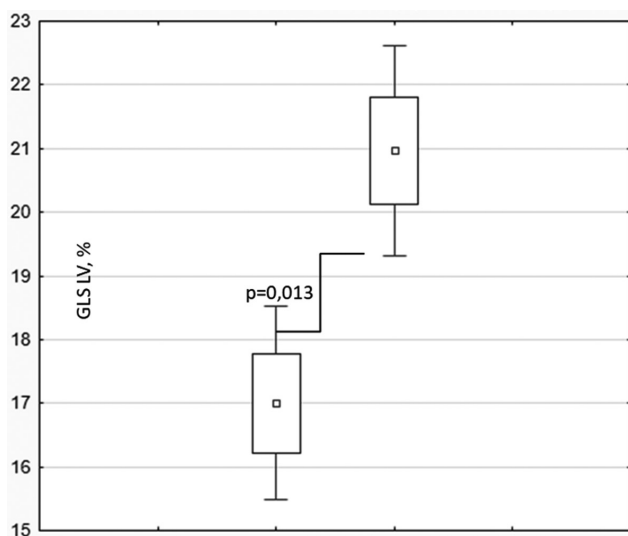
complexes associated with RV stimulation. Three patients with LV dysfunction on the background of chronic cardiac stimulation of RV demonstrated significant improvement of LV EF and functional status. It is important to note that there were 2 electrode revisions associated with increased stimulation threshold in this observational cohort. One case occurred on day 14 and the second developed 722 days after surgery [26].

Another group of authors provided additional evidence that His stimulation is associated with lower LV electromechanical dyssynchrony and shorter QRS complex duration compared to conventional RV stimulation [13]. In our patients before and after the His bundle stimulation, the duration of QRS complexes did not change statistically significantly, which is associated with the baseline normal value of this index in most patients, including the patient with baseline RV stimulation. In only one patient with tetrad of Fallot (5 clinical cases), QRS widening up to 140 ms was associated with the right bundle branch block. Since there were no patients with reduced LVEF in our observation group, we did not observe the dynamics of this index. However, it should be noted that in all our patients on the background of the His bundle selective and nonselective stimulation there was a significant improvement in the indices of LV electromechanical dyssynchrony (Fig. 1). The most significant normalization of LV longitudinal deformation was registered in the patient with previous previous RV epicardial stimulation. The results of our study agree with the data of a group of authors who also demonstrated the advantages of Speckle-tracking Echo with determination of LV GLS as the most sensitive marker of LV contractility impairment compared to standard Echo [27].

Pediatric patients and patients with CHD are particularly vulnerable to LV dysfunction during chronic cardiac stimulation of the RV, so for children the potential benefits of conduction system stimulation are no less significant than for adults. Achieving synchronized ventricular contraction with stimulation of the conduction system provides the most physiologic activation of the myocardium. However, it is necessary to note the difficulties of performing the isolated His bundle stimulation procedure. Nevertheless, experience with the use of His bundle cardiac pacing in adults is increasing and demonstrates high efficacy and safety. It should be noted that a rather limited number of clinics in the world have experience with His bundle cardiac pacing in the pediatric population. Considering that our clinic is one of the few that has a history of using this technique, we consider it advisable to further accumulate experience and improve the technology to ensure the widespread use of physiologic cardiac pacing in the pediatric population. Undoubtedly, it is extremely important to have specialized delivery systems, to standardize the implantation technique and to obtain stable results in terms of implantation success and preservation of electrical parameters.

#### Limitations of the study

Our study has a limitation due to the lack of results of long-term prospective follow-up, which will be performed in the future. The relatively small number of patients (typical for most pediatric studies) did not allow dividing patients into groups and performing a separate statistical analysis of hemodynamic parameters.



**Fig. 1. Left ventricular longitudinal strain (LV GLS) before and after His bundle stimulation.**

## CONCLUSION

Patients who are at risk of developing ventricular dyssynchrony as a result of conventional RV stimulation, as well as patients who are indicated for primary endocardial pacemaker implantation, may be advised to

undergo His bundle stimulation, which provides physiologic ventricular activation and prevents the development of pacing-induced cardiomyopathy. The above clinical experience, as well as the data of the literature, allow us to hope for a wide practical implementation of His bundle stimulation in pediatric practice.

## REFERENCES

1. Silka MJ, Shah MJ, Avari Silva JN, et al. Document Reviewers. 2021 PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients: Executive summary. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2021;21(6): 349-366. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2021.07.006>.
2. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr.* 2016;175: 1235-1248. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2748-0>.
3. Yasuda K, Hayashi G, Ohuchi H, et al. Dilated cardiomyopathy after pacemaker implantation in complete heart block. *Pediatr Int.* 2005;47: 121-125. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2005.02034.x>.
4. Silvetti MS, Muzi G, Unolt M, et al. Left ventricular (LV) pacing in newborns and infants: Echo assessment of LV systolic function and synchrony at 5-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(6): 535-541. <https://doi.org/10.1111/pace.13908>.
5. Ng AC, Allman C, Vidaic J, et al. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second- or third-degree heart block. *Am J Cardiol.* 2009;103: 1096-101. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.02>.
6. Peschar M, De Swart H, Michels KJ, et al. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1218-1226. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00091-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00091-3).
7. Tantengco MVT, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37: 2093-2100. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01302-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01302-x).
8. Marrus S, Andrews C, Cooper D, et al. Repolarization changes underlying long-term cardiac memory due to right ventricular pacing: Noninvasive mapping with electropcardiographic imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5: 773-781. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.970491>.
9. Arnold AD, Whinnett ZI, Vijayaraman P. His-Purkinje Conduction System Pacing: State of the Art in 2020. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(3): 136-145. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.14>.
10. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1): 22-36. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0224-z>.
11. Lyon S, Dandamudi G, Kean AC. Permanent His-bundle Pacing in Pediatrics and Congenital Heart Disease. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(2): 4005-4012. <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.110205>.
12. Dandamudi G, Simon J, Cano O, et al. Permanent His Bundle Pacing in Patients With Congenital Complete Heart Block: A Multicenter Experience. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(4): 522-529. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.09.015>.
13. Tokavanich N, Prasitlumkum N, Mongkonsritragoon W, et al. A network meta-analysis and systematic review of change in QRS duration after left bundle branch pacing, His bundle pacing, biventricular pacing, or right ventricular pacing in patients requiring permanent pacemaker. *Sci Rep.* 2021;11(1): 12200. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91610-8>.
14. Martsinkevich GI, Sokolov AA "Child Heart" software application for automating the echocardiography doctor's workplace: certificate of state registration of the computer program № 20096105560, registered in the Computer program registry 23 of January 2009. M., 2009;14 (In Russ.).
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(4): 412. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
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. Yee R, Klein GJ, Krahn AC, et al. Selective site pacing: tools and training. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27: 894-6. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2004.00553.x>.
18. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyszyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing. A novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation.* 2000;101: 869-77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.8.869>.
19. Ploneda Valencia RG, Levinstein Jacinto M, Sánchez Contreras CA, et al. Case report: Challenges and implications of conduction system pacing in pediatrics: Case series. *Front Pediatr.* 2023;11: 1160335. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1160335>.
20. Jimenez E, Zaban N, Sharma N, et al. His Bundle and Left Bundle Pacing in Pediatrics and Congenital Heart Disease: A Single Center Experience. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(7): 1425-1431. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02398-9>.
21. Lewis Andrew JM, Foley P, Whinnett, Z, et al. His bundle pacing: A new strategy for physiological ventricular activation. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(6): e010972. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010972>.
22. Huang, W, Chen X, Su I, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm.* 2019;16(12): 1791-1796. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.016>.
23. Vijayaraman, P, Dandamudi G. How to perform permanent His bundle pacing: Tips and tricks. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016;39(12): 1298-1304. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.09.015>.

org/10.1111/pace.12904.

24. Medved MS. The lead implantation into the cardiac conduction system for permanent cardiac pacing: intraoperative visualization techniques. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4): 14-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-14-19>.
25. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):696-702. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.022>.
26. Vijayaraman MK, Chung G, Dandamudi, et al. His bundle pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72: 927-947. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.017>.
27. Torpoco Rivera DM, Sriram C, Karpawich PP, et al. Ventricular Functional Analysis in Congenital Complete Heart Block Using Speckle Tracking: Left Ventricular Epicardial Compared to Right Ventricular Septal Pacing. *Pediatr Cardiol*. 2023;44(5): 1160-1167. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-03093-7>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1357>

SAFETY ISSUES OF SUBCUTANEOUS CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR SYSTEMS:  
IS EVERYTHING SO SIMPLE AND DEFINITELY?

V.A.Amanatova<sup>1</sup>, T.M.Uskach<sup>1</sup>, I.R.Grishin<sup>1</sup>, O.V.Sapelnikov<sup>1</sup>, O.V.Kostyleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSBI «NMRC of Cardiology named after Academician E.I. Chazov» of the MH RF, Russia, Moscow, 15A Acad. Chazov str; <sup>2</sup>LLC «Cardiomedics», Russia, Moscow, 4/17 Pokrovsky blvr, build. 1.

**Aim.** To evaluate the safety of subcutaneous cardioverter-defibrillator (SCD) systems.

**Methods.** Fifty-six patients underwent implantation of a SCD. The follow-up period for patients was 18 months. The number of early and late complications, as well as the number of episodes of shock therapy, were assessed.

**Results.** During observation, complications were recorded in 5 patients, which amounted to 0.9% of the total number of surgical interventions performed. Three complications occurred in the early postoperative period. In the late postoperative period, complications occurred in 2 (3.5%) patients. The number of inappropriate shocks in the total sample of patients was 6 episodes (10.7%).

**Conclusion.** SCD systems are effective for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. Implantation of these systems is associated with a low number of perioperative complications, as well as a low percentage of inappropriate shock therapy.

**Key words:** subcutaneous cardioverter-defibrillator system; primary prevention of sudden cardiac death; secondary prevention of sudden cardiac death; chronic heart failure; inappropriate shocks

**Conflict of Interest:** O.V.Kostyleva is an employee of Cardiomedics, a distributor of products of the company manufacturer of subcutaneous defibrillators Boston Scientific; in other cases nothing to declare.

**Funding:** none.

**Received:** 28.03.2024 **Revision received:** 27.07.2024 **Accepted:** 08.08.2024

**Corresponding author:** Amanatova Valeriya, E-mail: [amanatova.v@yandex.ru](mailto:amanatova.v@yandex.ru)

V.A.Amanatova - ORCID ID 0000-0002-0678-9538, T.M.Uskach - ORCID ID 0000-0003-4318-0315, I.R.Grishin - ORCID ID 0000-0002-2689-2751, O.V.Sapelnikov - ORCID ID 0000-0002-5186-2474

**For citation:** Amanatova VA, Uskach TM, Grishin IR, Sapelnikov OV, Kostyleva OV. Safety issues of subcutaneous cardioverter-defibrillator systems. Is everything so simple and definitely? *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 33-40. <https://doi.org/10.35336/VA-1357>.

Sudden cardiac death (SCD) is an outcome of sudden cardiac arrest in 50% of individuals 35-50 years of age. Usually, approximately 80%, SCD is attributed to the onset of ventricular fibrillation (VF) or ventricular tachycardia [1]. Additionally, the risk of SCD is strongly correlated with chronic heart failure (CHF) when accompanied by a left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 35% [2, 3]. The options for pharmacological prophylaxis in patients with chronic heart failure who are at risk of life-threatening arrhythmias are markedly limited. Thus, according to clinical guidelines for the treatment of CHF, patients with LVEF below 35% may be prescribed amiodarone as an antiarrhythmic drug. Taking this drug is associated with the development of various side effects, which often require its complete withdrawal. Implantation of a cardioverter-defibrillator (ICD) is recommended as a prophylaxis to prevent sudden cardiac death in at-risk patients [1, 4]. Implantation of a cardioverter-defibrillator for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure exhibits varying levels of evidence depending on the underlying etiology of the CHF. For patients with CHF of ischemic etiology, the recommendation for implantation of a cardioverter-defibrillator is supported by a high level of evidence. In contrast, for those with non-ischemic etiologies, the evidence is some-

what less robust, though ICD implantation remains indicated for most of these patients [1, 4].

Traditionally, patients have been offered implantation of transvenous ICD systems. However, these systems have many drawbacks and can be associated with various complications. There is a high rate of infectious complications associated with the implantation of intracardiac electrodes, often requiring complete system extraction. Currently, there is a generation of ICDs that are implanted subcutaneously. Such systems can help avoid several complications inherent to transvenous systems [4, 5]. A substantial body of research has demonstrated the efficacy of subcutaneous cardioverter-defibrillator systems [5-8]. One of the most significant studies, PRAETORIAN, aimed to compare the efficacy and safety of the two types of systems. A total of 849 patients were included. The follow-up lasted from 2011 to 2015. According to the study results, the incidence of the combined endpoint—consisting of implantation complications and the number of inappropriate shocks—did not differ significantly between the two groups. When considering complications separately, transvenous systems were significantly inferior to subcutaneous systems. However, the subcutaneous group experienced a significantly higher number of inappropriate shocks [5, 8, 9].

Another study, UNTOUCHED, included a larger number of patients (1116), these were patients with CHF with a LVEF less than 35%. In this study, the subcutaneous systems were more advanced with accurate arrhythmia discrimination algorithms. Thirty days following surgical intervention, 95.9% of patients achieved freedom from inadequate shocks, and 93.5% remained free from complications [5, 10]. At an 18-month follow-up, freedom from inappropriate shocks was maintained at 95.9%, and overall survival reached 94.9% [5, 11]. Until 2016, there were no implantations of these devices in Russia. Currently, approximately 200 devices have been implanted in the country, compared to over 100,000 devices globally [12]. In the Russian guidelines, the option of subcutaneous cardioverter-defibrillator implantation was first included in 2017. Since 2020, it has been featured in clinical recommendations for the management of chronic heart failure as an alternative to transvenous systems [4].

The purpose of this study is to present the results of a safety study on the use of a subcutaneous ICD system for the prevention of sudden cardiac death.

## METHODS

The study included 56 patients who underwent implantation of a subcutaneous ICD system. Patients with class I and IIa indications for cardioverter-defibrillator implantation to prevent SCD, who did not require continuous pacing, antitachycardia pacing, or resynchronization therapy, were screened for study participation. Inclusion criteria were: age over 18 years, optimal pharmacological therapy for at least 3 months according to current guidelines for the underlying condition, positive preoperative screening using specialized software, and signed informed consent. Exclusion criteria were: patient refusal, acute illnesses that, in the physician's judgment, may compromise the safety or efficacy of the treatment, and medical conditions that limit the expected survival to less than 1 year. The follow-up period was 18 months. The incidence of intraoperative, early, and late complications associated with device implantation was assessed. The number of adequate and inadequate shocks was also assessed. Early complications were interpreted as complications that occurred during the period of the patient's hospitalization.

### Technique of surgical intervention

Prior to the primary phases of the procedure, preoperative marking is performed using a non-sterile system. The incision sites are marked above the device pocket in the 4th to 5th intercostal space, between the anterior and mid-axillary lines on the left side, and in the paraxiphoid region when employing the double-incision technique. If the triple-incision technique is utilized, an additional incision site is marked 2.5 cm to the left of the sternal notch. The main stage is under endotracheal anesthesia with intravenous potentiation. After treatment of the operating field, incisions are made at the

previously marked locations. Subsequently, a pocket is created between the latissimus dorsi and serratus anterior muscles. A lateral tunnel is created between the parame-dian incision and the device pocket. A defibrillating electrode is then inserted. A vertical tunnel is created from the paraxiphoid incision using a tunneler and introducer, and the distal portion of the electrode is advanced along the left parasternal line. De-aeration of the vertical tunnel is conducted, followed by control fluoroscopy to assess the position of the electrode. Next, the electrode is secured and attached to the connector portion of the defibrillator. The device is positioned in the prepared pocket, secured, and the wound is then closed in layers. Next, defibrillation testing is performed.

### Statistical analysis

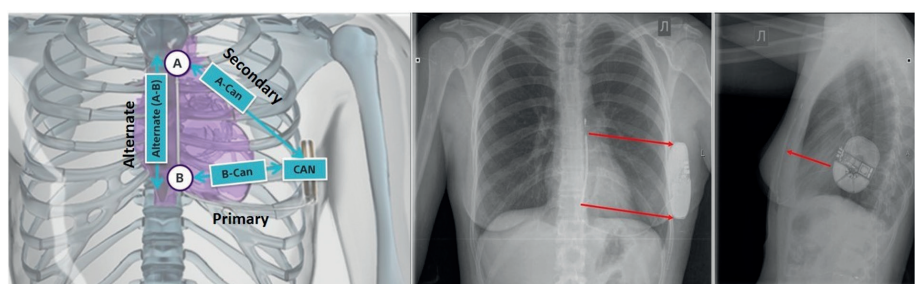
Statistical analysis of data was performed using Excel 2010 application package and STATISTICA 10 statistical programs (StatSoft Inc., USA). Qualitative values are presented as absolute values and percentages. The following

**Table 1.**

*Clinical and demographic characteristics of patients*

| Indicator                             | Value           |
|---------------------------------------|-----------------|
| Age, years                            | 56 [47;62]      |
| Male gender, n (%)                    | 50 (89.3)       |
| CHF NYHA FC I, n (%)                  | 2 (3.5)         |
| CHF NYHA FC II, n (%)                 | 26 (46.5)       |
| CHF NYHA FC III, n (%)                | 25 (44.6)       |
| Postinfarction cardiosclerosis, n (%) | 28 (50.2)       |
| Dilated cardiomyopathy, n (%)         | 18 (32.1)       |
| Hypertension, n (%)                   | 6 (10.7)        |
| LQTS, n (%)                           | 3 (5.3)         |
| Idiopathic VF, n (%)                  | 1 (1.7)         |
| Diabetes mellitus, n (%)              | 12 (21.4)       |
| Paroxysmal AF, n (%)                  | 6 (10.7)        |
| Permanent AF, n (%)                   | 19 (39.3)       |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>    | 28 [25.8; 31.3] |
| Height, cm                            | 175.6±8.01      |
| QRS, ms                               | 102 [96; 112]   |
| LV ejection fraction, %               | 30 [26; 33.5]   |

Notes: hereinafter FC - functional class; CHF - chronic heart failure; LQTS - prolonged QT syndrome; VF - ventricular fibrillation; AF - atrial fibrillation; LV - left ventricle.



**Fig. 1.** Schematic arrangement of the system elements (left) and radiographs at the optimal position of the subcutaneous cardioverter-defibrillator system (right).

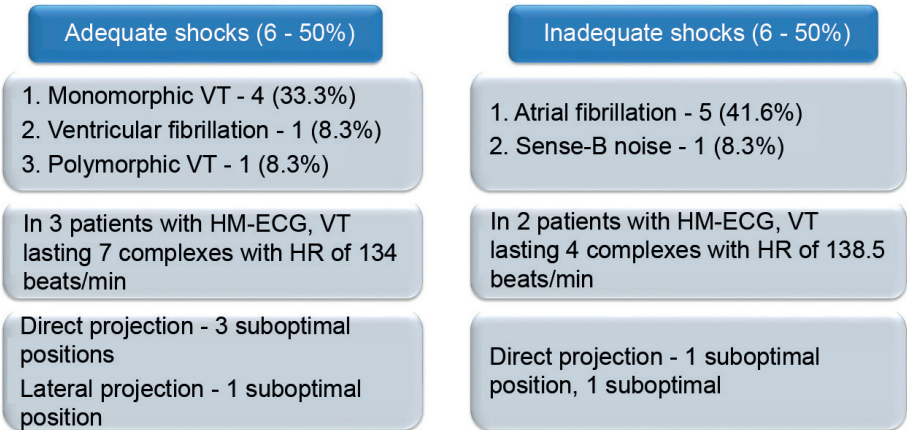
methods of statistical analysis were used: Mann-Whitney U-criterion. Sampling parameters reported in the table are presented as M (sd) and Me [Lq;Uq], where M is the mean, sd is the standard deviation, Me is the median, and Lq;Uq is the interquartile range. A difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ , while values of  $0.05 < p < 0.10$  were interpreted as indicative of a trend.

RESULTS

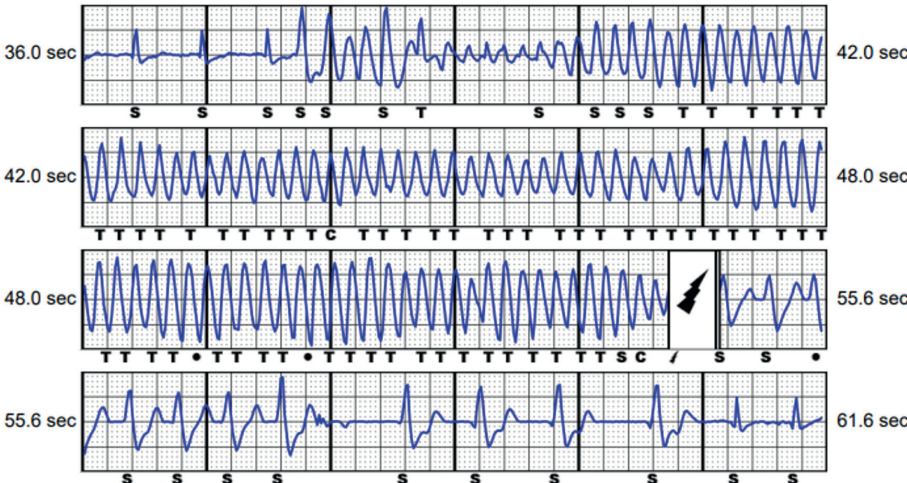
The clinical and demographic characteristics of the patients included in the study are presented in Table 1.

**Table 2.**  
*Radiograph data of patients after S-ICD implantation (n=56)*

| Indicator                  | Value          |
|----------------------------|----------------|
| Cardio-thoracic index, %   | 54 [52; 58.75] |
| Thoracotomy, n (%)         | 3 (5.3)        |
| Direct projection          |                |
| Suboptimal position, n (%) | 3 (5.3)        |
| Suboptimal position, n (%) | 14 (25)        |
| Optimal position, n (%)    | 39 (70)        |
| Side view                  |                |
| Suboptimal position, n (%) | 3 (5.3)        |
| Optimal position, n (%)    | 53 (94.7)      |



**Fig. 2.** *Pattern of episodes of applied therapy in 56 patients with a subcutaneous cardioverter-defibrillator system over 18 months.*



**Fig. 3.** *Application of shock during an episode of ventricular fibrillation.*

In the studied cohort, 89.3% of patients were male. The primary indication for cardioverter-defibrillator implantation was the primary prevention of sudden cardiac death in chronic heart failure, accounting for 93% of cases. A small proportion of patients had indications for secondary prevention, including idiopathic ventricular fibrillation (1.7%) and hereditary channelopathies, such as long QT syndrome (5.3%). The predominant cause of chronic heart failure (CHF) was ischemic heart disease with postinfarction cardiosclerosis, affecting 50.2% of patients. Among those with non-ischemic etiology, over 30% had dilated cardiomyopathy (DCMP), while hypertension was identified as the cause of CHF in 10.7% of patients.

On the first postoperative day, all patients underwent radiography to evaluate the optimal positioning of the system. The electrode should be positioned 1-2 cm to the left of the midline of the sternum. The electrode is equipped with an 8 cm long shock coil. The distal part of the electrode, pole A, should be positioned at the junction of the manubrium and the body of the sternum. The proximal sensitive pole B is located at the xiphoid process. The body of the device should be positioned over the 6th rib, between the mid-axillary and anterior axillary lines. For optimal defibrillation, most of the left ventricular myocardium should be situated between the poles of the defibrillation system, which in turn establish three vectors for detecting cardiac electrical activity: primary, secondary, and alternative (Fig. 1).

The radiologic assessment was conducted in two projections: anteroposterior and lateral. For each projection, specific criteria define the optimal position of the system. If these criteria are not met, the system position is deemed suboptimal. A suboptimal position of the system elements necessitates surgical correction if defects are identified during device testing, such as signal reading failures or ineffective defibrillation during testing.

All patients with chronic heart failure exhibited enlarged cardiac dimensions, particularly in the left chambers. Despite the elevated cardiothoracic index in this patient cohort, optimal system positioning was achieved in most cases. Additionally, 5.3% of patients had a history of thoracotomy, which significantly complicated the surgical procedure during the formation of the vertical tunnel for the electrode (Table 2).

During the 18-month follow-up period, complications were reported in 5 patients, representing 0.9% of the total num-

ber of surgical interventions. Three complications occurred in the early postoperative period, including: hematoma of the device pocket (2 cases, 3.5%) and the occurrence of noises during provocation tests, which necessitated repositioning of the electrode and a switch to the triple-incision technique (1 case, 1.7%).

In the late postoperative period, complications occurred in 2 (3.5%) patients. In the first case, infection was noted in the incision in the projection of the sternal process. Given the ineffectiveness of conservative therapy, the patient underwent system extraction. In the second case, shock application was noted against the background of polymorphic ventricular tachycardia; however, the patient also required correction of the device position due to registration noises.

One of the most critical criteria for evaluating the effectiveness and safety of a cardioverter-defibrillator is the ratio of adequate to inadequate shocks delivered. The overall pattern of episodes of applied therapy during follow-up is shown in Figure 2.

It is worth noting that both adequate and inadequate shocks occurred in equal numbers in the total sample of patients during the follow-up period. The main reason for inadequate therapy was tachysystolic form of atrial fibrillation (41.6%). These patients received adjustments to their rhythm-suppressive therapy, and the shock zones were recalibrated.

Before inclusion in the study, all patients underwent Holter monitoring to evaluate the presence and severity of ventricular rhythm disturbances. None of the patients had sustained episodes of ventricular tachycardia, which could be an indication for antitachycardia pacing. Despite meticulous patient selection, one reason for administering adequate shock therapy was the occurrence of monomorphic ventricular tachycardia (33.3%), which was treated with a cardioverter-defibrillator shock. Shock was also applied to polymorphic ventricular tachycardia (8.3%), and in 1 case to VF (8.3%) (Fig. 3).

It was of interest to analyze therapy episodes according to the indications for ICD implantation, namely primary and secondary prevention of SCD. In our study, there were only 4 patients with channelopathies and idiopathic VF in whom ICD implantation was performed as part of secondary prevention of SCD. Nevertheless, 24-hour ECG monitoring data revealed no sustained episodes of ventricular arrhythmias in these patients at the time of study inclusion. All patients had optimal system position according to chest radiography. There was 1 episode of adequate shock treatment applied to the VF.

In patients with indications for primary prevention of SCD, data were analyzed according to the etiology of CHF (Table 3). It is worth noting that the patients were comparable in terms of the main characteristics studied. This included an equal number of episodes of adequate and inadequate shock therapy in both groups ( $p=0.7$ ). One reason for the occurrence of inappropriate shocks from a subcutaneous cardioverter-defibrillator is the rare phenomenon of noise detected by the B pole of the electrode.

#### **A clinical case of the development of a B pole noise**

*This clinical case is the first description in the Russian-language literature. A 49-year-old patient with a history of ischemic heart disease, postinfarction atherosclerosis, was indicated for implantation of a ICD as primary prevention of SCD. Given the absence of contraindications, the patient was implanted with a subcutaneous ICD system. The primary vector of subcutaneous ECG analysis was established. The early postoperative period was uneventful. According to chest radiography, the position of the system was suboptimal. No noise were recorded during provocative sampling.*

*A year later, the patient presented to the FGBU "E.I. Chazov NMICC" of the Ministry of Health of the Russian Federation with a complaint of receiving shock therapy despite being in complete well-being. Upon detailed questioning, it was determined that at the time of the therapy application, the patient was not engaged in physical activity and reported no sensations of palpitations or presyncope. During device interrogation, data were obtained on the applied shock to noncardiac activity (Fig. 4). After application of the shock, restoration of sinus rhythm registration*

**Table 3.**

**Characterization of the group of patients with indications for implantation of cardioverter-defibrillator as primary prevention of sudden cardiac death**

|                               | Patient groups      |                         | p   |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------|-----|
|                               | Ischemic CHF (n=28) | Non-ischemic CHF (n=24) |     |
| CHF FC I, n (%)               | 1 (3.6)             | -                       | 0.4 |
| CHF FC II, n (%)              | 11 (39.3)           | 15 (62.5)               |     |
| CH FCF III, n (%)             | 16 (57.1)           | 9 (37.5)                |     |
| LV ejection fraction, %       | 30 [26.75; 33]      | 29 [25.75; 32.25]       | 0.5 |
| LV EDD, cm                    | 7.2 [6.5; 7.5]      | 7 [6.5; 7.5]            | 0.4 |
| VT at 24-hour ECG (HM), n (%) | 13 (46.4)           | 11 (45.8)               | 0.9 |
| VT duration, complexes        | 6.6 ± 3.7           | 7.2 ± 3.5               | 0.3 |
| VCR during VT, beats/min      | 141.5 ± 18.8        | 136.8 ± 15.7            | 0.5 |
| Cardio-thoracic index, %      | 54 [52.5; 58.5]     | 56 [51.5; 59]           | 0.8 |
| Aneurysm, n (%)               | 13 (46.4)           | 1 (4.2)                 | -   |
| Thoracotomy, n (%)            | 2 (7.2)             | -                       | -   |
| Adequate therapy, n (%)       | 2 (7.2)             | 3 (8.3)                 | 0.7 |
| Inadequate therapy, n (%)     | 3 (10.7)            | 3 (16.6)                |     |
| Suboptimal, n (%)             | 2 (7.2)             | 1 (4.2)                 |     |
| Not optimal, n (%)            | -                   | 1 (4.2)                 | -   |

Notes: EDD, end-diastolic dimension; VT, ventricular tachycardia; HM, Holter monitoring; VCR, ventricular contraction rate.

was noted. At the time of initial device programming, the primary subcutaneous ECG reading vector was automatically selected. Since this issue with information analysis affected the B pole, the read vector was manually adjusted to the secondary vector. Thereafter, no repeat episodes of shock application were noted.

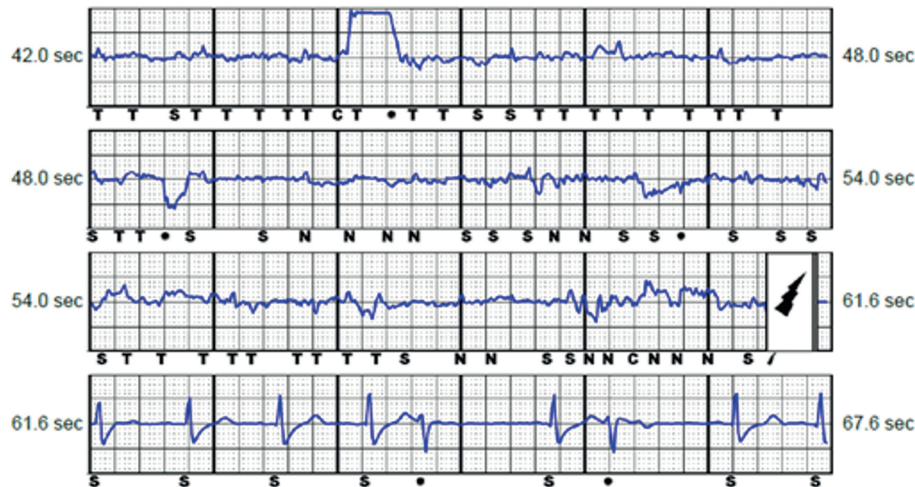


Fig. 4. Episode of shock application against a background of noncardiac activity.

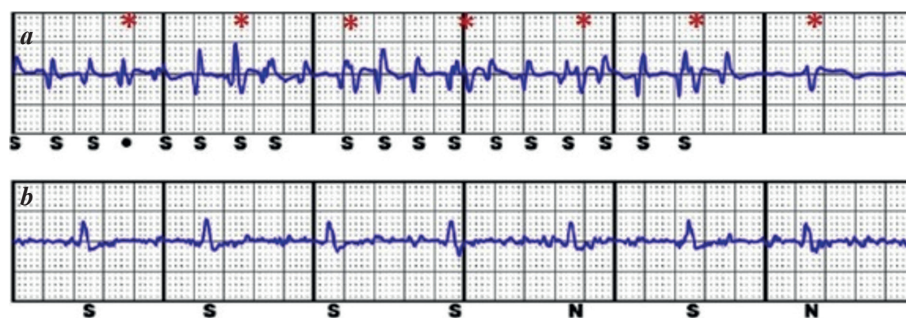


Fig. 5. Example of myopotential hypersensitivity during the TET-test: a - positive result (registration of myopotential hypersensitivity by the device is noted), b - negative result, \* - QRS. Adapted from [15].

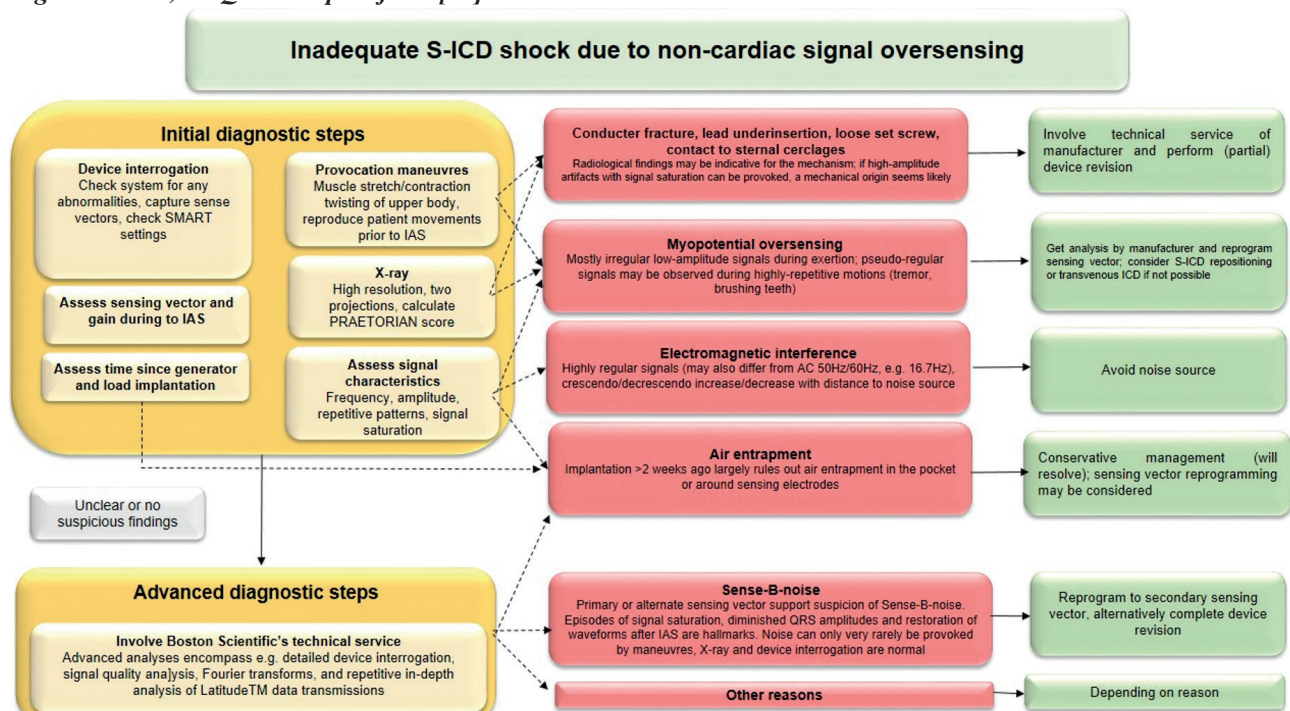


Fig. 6. Algorithm for the diagnosis and treatment of inadequate shocks of the subcutaneous cardioverter-defibrillator system. Adapted from [13].

## DISCUSSION

Subcutaneous ICD systems are devoid of some of the disadvantages inherent in transvenous systems. In particular, the use of this system reduces the risk of infectious complications. Also, the absence of intracardiac elements facilitates the procedure of system extraction, if necessary.

Worldwide studies prove that subcutaneous ICD implantation is associated with low complication rates. In our study, the total number of complications was 5 events (0.9%), whereas in the EFFORTLESS study, the complication rate was 12.2% (108 events out of 882 patients). The extremely low rate of device pocket hematoma development in the EFFORTLESS study (4 patients out of 108, or 0.4%) was consistent with the 3.5% rate observed in our study (2 patients out of 56) [7].

In our study, noise that necessitated correction of the electrode position occurred in 1 patient (1.7%), whereas the EFFORTLESS and IDE studies reported 8 such cases (0.8%) [7]. During the follow-up period in this study, infectious complications requiring system extraction were observed in 1 patient (1.7%). This rate is consistent with data from other sources, which report 17 such events (1.7%) [7, 8].

In our study, inadequate shocks were recorded in 6 patients (10.7%). In comparison, the EFFORTLESS and IDE studies reported such complications in 6 patients (0.7%), while the PRAETORIAN study documented inadequate shocks in 41 patients (4.8%) [7, 8].

It is worth noting that in our observation adequate and inadequate shocks were equally distributed in groups of patients with ischemic and non-ischemic etiology of CHF ( $p=0.7$ ). Thus, despite the different class of recommendations for ICD implantation, our data suggest that devices are necessary in patients of both etiologies of CHF. Regarding the profile of inadequate shocks, no correlation was found between the position of the subcutaneous ICD system, the technique of surgical intervention.

Unfortunately, the issue with noise on Pole B can result in the occurrence of inadequate shocks. Currently, it is not possible to predict the development of this problem in patients with an implanted subcutaneous defibrillator until a shock is administered. There are sporadic literature data on the B pole noise problem. This situation occurs in an extremely small number of patients in about 3% of cases [13]. According to the manufacturer's data, such episodes are rare and account for inadequate shock therapy in 0.42% of cases involving subcutaneous cardioverter-defibrillator implantation [14]. When the system was explanted, no pathology was found in the system components, according to the manufacturer. Treatment options for this condition include changing the readout vector to a secondary vector or complete system explanation [12].

In our study, out of 56 patients, this problem occurred in only one patient (1.7%). The issue associated

with B pole noise does not fall under the category of myopotential hypersensitivity and represents a distinct problem. Currently, the solutions are limited to either changing the readout vector to a secondary one or de-implanting the system [8, 11].

Various exercise tests exist to detect myopotential hypersensitivity of the device. One of them is the tube exercise test (TET). Fig. 5 shows the report obtained by interrogating the subcutaneous ICD during TET. Noncardiac noise are seen under the letter "a", QRS complexes of the patient's own rhythm are marked with \* [15].

In cases of myopotential hypersensitivity, the device records electrical activity from the muscles, which may be misinterpreted as ventricular tachycardia, leading to inappropriate shock applications. In the case of the noise at pole B, the noncardiac noises are not related to the work of the chest and shoulder girdle muscles and are significantly different from myopotentials. Fig. 6 shows the algorithm of action for diagnosis and treatment of inadequate subcutaneous ICD shocks.

## CONCLUSION

Subcutaneous cardioverter-defibrillator systems are effective for primary and secondary prevention of SCD. High efficacy of these devices is noted in patients with various etiologies of chronic heart failure. Subcutaneous cardioverter-defibrillator systems are safe. The implantation procedure and follow-up results suggest minimal complications, inadequate shocks. The topic of studying subcutaneous cardioverter-defibrillator systems is an interesting and promising topic that requires further study.

## REFERENCES

1. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminushchiy NM. and others. Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
2. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
3. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. *J Clin Med*. 2018;7(11):436. doi:10.3390/jcm7110436
4. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 4083. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
5. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PPHM et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2020;383:526-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915932>.
6. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):36-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909545>. Epub 2010 May 12. PMID: 20463331.
7. Burke MC, Gold MR, Knight BP et al. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 28;65(16):1605-1615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.047>. PMID: 25908064.
8. Ahmadreza Karimianpour, Leah John, Michael R Gold, The Subcutaneous ICD: A Review of the UNTOUCHED and PRAETORIAN Trials, *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2021;10(2):108-12. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.47>
9. Knops RE, Peppinkhuizen S, Delnoy PPHM et al. Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD: a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. *Eur Heart J*. 2022 Dec 14;43(47):4872-4883. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac496>. PMID: 36030464; PMCID: PMC9748587.
10. Boersma LV, El-Chami MF, Bongioni MG et al. Understanding Outcomes with the EMBLEM S-ICD in Primary Prevention Patients with Low EF Study (UNTOUCHED): Clinical characteristics and perioperative results. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):1636-1644. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.04.048>. Epub 2019 May 10. PMID: 31082539
11. Gold MR, Lambiase PD, El-Chami MF, et al. Primary Results From the Understanding Outcomes With the S-ICD in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) Trial. *Circulation*. 2021;143(1): 7-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048728>.

12. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19(suppl\_2): ii1-ii90. <https://doi.org/10.1093/europace/eux258>
13. Budrejko S, Zienciuk-Krajka A, Olędzki S, et al. How likely is the sense-B-noise to affect patients with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators and can we solve that problem in every case? *Pacing Clin Electro-physiol*. 2023;46(12): 1472-1477. <https://doi.org/10.1111/pace.14853>.
14. Haeberlin A, Burri H, Schaer B, et al. Sense-B-noise: an enigmatic cause for inappropriate shocks in subcutaneous implantable cardioverter defibrillators. *Europace*. 2023;25(2): 767-774. doi:10.1093/europace/euac202.
15. Ishida Y, Sasaki S, Toyama Y, et al. A novel screening test for inappropriate shocks due to myopotentials from the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm O2*. 2020;1(1): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.01.002>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1358>

PROGNOSTIC FACTORS FOR THE EFFECTIVENESS OF CATHETER ABLATION OF FOCAL ATRIAL TACHYCARDIA IN SCHOOL-AGE CHILDREN: DATA FROM A SINGLE-CENTER REGISTRY STUDY  
T.S.Kovalchuk<sup>1</sup>, R.B.Tatarsky<sup>1</sup>, D.Yu.Alekseeva<sup>1</sup>, E.N.Mikhailov<sup>1</sup>, D.S.Lebedev<sup>1</sup>, S.V.Gureev<sup>1</sup>, K.A.Chueva<sup>1</sup>,  
O.L.Peregudina<sup>1</sup>, D.I.Marapov<sup>2</sup>, E.S.Vasichkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov NMRC, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.; <sup>2</sup>Kazan State Medical Academy - branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", Russia, Kazan, 36 Butlerova str.

**Aim.** To identify factors associated with the effectiveness of radiofrequency catheter ablation (RFA) of focal atrial tachycardia (AT) in school-aged patients in the long-term period.

**Methods.** The study group consisted of 57 children aged 11 to 17 years 11 months (Me 15.83, IQR 14.63-17.0), who underwent catheter ablation, including repeated, for focal AT in the Almazov National Medical Research Centre from December 2009 until April 2023. We analyzed clinical and demographic data, laboratory data, parameters of tachyarrhythmia, electrophysiological study and RFA. Structural heart diseases were present in 13 children, and idiopathic arrhythmia was present in 44 patients. The criterion for intraoperative effectiveness were the absence of arrhythmia at the end of the waiting period in the X-ray operating room, delayed - within 12 months after the procedure.

**Results.** Intraoperative effectiveness of RFA was achieved in 51 patients (89.5%), long-term - in 32 patients (56.1%). Based on the data obtained, a prognostic model of the delayed effectiveness of RFA of focal AT in school-age children was developed ( $p < 0.001$ ). Predictors included in the model: percentage of arrhythmia during the day (odds ratio (OR): 0.981; 95% confidence interval (CI) 0.962-0.999;  $p = 0.043$ ), presyncope (OR: 0.177; 95% CI 0.035-0.903;  $p = 0.037$ ), number of ectopic foci (OR: 0.289; 95% CI 0.128-0.649;  $p = 0.003$ ), right atrium localization (OR: 0.097; 95% CI 0.013-0.699;  $p = 0.021$ ). The area under the ROC curve corresponding to the association of the absence of arrhythmia after ablation and the values of the logistic regression function was  $0.843 \pm 0.54$  with 95% CI: 0.738-0.938. The sensitivity was 81.3%, specificity - 76.0%. No significant association with effectiveness of RFA was found between the method of arrhythmia induction and the use of drug sedation.

**Conclusion.** It was established that factors such as percentage of arrhythmia during the day, the presence of presyncope, the number of ectopic foci and the presence of an ectopic foci in the right atrium had an inverse relationship with the effective outcome of RFA.

**Key words:** atrial tachycardia; children; radiofrequency catheter ablation; arrhythmia burden; presyncope

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 10.04.2024 **Revision received:** 23.07.2024 **Accepted:** 12.08.2024

**Corresponding author:** Kovalchuk Tatyana, E-mail: [tskovalchuk@yandex.ru](mailto:tskovalchuk@yandex.ru)

T.S.Kovalchuk - ORCID ID 0000-0002-0842-9560, R.B.Tatarsky - ORCID ID 0000-0001-6752-3306, D.Yu.Alekseeva - ORCID ID 0000-0003-1751-1424, E.N.Mikhailov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, S.V.Gureev - ORCID ID 0000-0003-2416-5304, K.A.Chueva - ORCID ID 0000-0002-5027-0565, O.L.Peregudina - ORCID ID 0000-0002-2761-7209, D.I.Marapov - ORCID ID 0000-0003-2583-0599, E.S.Vasichkina - ORCID ID 0000-0001-7336-4102

**For citation:** Kovalchuk TS, Tatarsky RB, Alekseeva DY, Mikhailov EN, Lebedev DS, Gureev SV, Chueva KA, Peregudina OL, Marapov DI, Vasichkina ES. Prognostic factors for the effectiveness of catheter ablation of focal atrial tachycardia in school-age children: data from a single-center registry study. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 41-50. <https://doi.org/10.35336/VA-1358>.

Focal atrial tachycardias (AT) in children are the third most common of all supraventricular tachycardias (SVTs). According to the literature, they account for about 14-25% regardless of age, but the true prevalence is not reliably known because of the high percentage of asymptomatic forms and the likelihood of spontaneous resolution [1, 2]. However, the probability of spontaneous resolution of arrhythmias decreases with the age of the child and is about 25-34% in children over three years of age [3-5]. Given the peculiarities of clinical manifestations, atrial tachycardia is

the most frequent cause of arrhythmia associated cardiomyopathy (AAC) in children [6].

It should be acknowledged that, as of the present, no universally accepted algorithm exists for determining the management tactics for patients with ATs. Dynamic monitoring of the natural progression of arrhythmia, along with the utilization of both medical and interventional treatment methods, are considered viable approaches for managing this condition [3, 5, 7, 8]. The effectiveness of drug therapy according to the literature ranges from 50 to 74% and decreases with age [3-5].

In recent decades, radiofrequency catheter ablation (RFA) has seen increased application in pediatric practice and is now regarded as the treatment of choice for patients with hemodynamically significant paroxysms, the development of AAC, or those who are refractory to pharmacological therapy or experience adverse effects from medications. Additionally, RFA may be considered in cases where there is poor adherence to drug therapy [5, 9]. An effective RFA procedure also improves the quality of life of school-aged children [10].

Nevertheless, in cases of atrial heart rhythm disturbances (HRD), data from the European Multicenter Pediatric Catheter Ablation Registry (EUROPA) indicate that RFA was utilized in only 4.9% of instances, with focal AT comprising 2.9% of these cases. This prevalence is notably lower compared to its application in other forms of supraventricular tachycardia [11]. The efficacy of interventional treatment in pediatric ATs is lower than in other types of arrhythmias [8]. According to the findings from the registry, the acute efficacy of radiofrequency catheter ablation (RFA) was reported as 95.6% for all types of arrhythmias. However, for AT specifically, the efficacy was somewhat lower at 80%. Additionally, within one year of follow-up post-RFA, recurrence of arrhythmia was observed in 11% of patients [11].

The aim of our study was to identify factors associated with the efficacy of RFA of focal AT in the distant period in school-aged patients.

## METHODS

A database of patients with focal AT who underwent RFA at our Center from December 2009 to April 2023 was analyzed. The inclusion criteria were the patient's age at the time of ablation (from 11 to 18 years), the last RFA performed in the Almazov Federal State Institution of Medical Center. Exclusion criteria were a history of open-heart surgery (3/60, 5%). The study group consisted of 57 children aged 11 to 17 years 11 months (Me 15.83, IQR 14.63-17.0).

Data were collected from patients' electronic health records, outpatient or telemedicine consultation records, and included results from objective examinations, laboratory tests, electrocardiograms (ECG), 24-hour ECG monitoring (Holter monitoring), echocardiography (Echo), endovascular electrophysiological studies (endoEPS), and RFA protocols. Echo parameters were estimated using the Boston Children's Hospital z-score calculator (<https://zscore.chboston.org/>). AAC was diagnosed in the presence of dilatation of the heart chambers (z-score greater than 2.0) and/or decreased contractility of the left ventricular myocardium.

The presumed localization of the ectopic focus was initially determined based on the morphology of the P wave on the ECG, following the algorithm proposed by P.M. Kistler et al. The precise localization was then confirmed during endovascular electrophysiological studies (endoEPS), by identifying the zone of early activation using electroanatomical mapping techniques [1, 12,

**Table 1.**

**Results of comparative analysis of groups of patients with effective and ineffective radiofrequency ablation in the remote period (quantitative signs, Me [IQR])**

| Indicators                                 | Groups by RFA outcome |                    | p     |
|--------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
|                                            | Effective (n=32)      | Ineffective (n=25) |       |
| Age of onset of complaints, years          | 12.0[7.3;14.5]        | 9.75[7.6;14.9]     | 0.590 |
| Age at the time of RFA, years              | 16.1[14.8;16.8]       | 15.8[14.6;17.1]    | 0.949 |
| Follow-up period from debut to RFA, months | 47[14;73]             | 60[13;96]          | 0.568 |
| Echocardiography                           |                       |                    |       |
| Transverse dimension of the LA, z-score    | -0.93[-1.41;-0.49]    | -0.76[-1.13;0.3]   | 0.240 |
| Longitudinal dimension of LA, z-score      | -1.42[-1.8;-0.99]     | -1.13[-1.67;-0.45] | 0.383 |
| LA in parasternal position, z-score        | -0.03[-0.58;0.61]     | -0.38[-1.01;0.07]  | 0.307 |
| Transverse dimension of RA, z-score        | -1.66[-2.18;-1.19]    | -1.5[-2.36;-0.39]  | 0.473 |
| Longitudinal dimension of RA, z-score      | -2.44[-3.25;-2.02]    | -1.45[-3.09;-0.91] | 0.275 |
| LV EDD, z-score                            | -0.36[-1.32;-0.08]    | -0.7[-1.45;-0.03]  | 0.825 |
| LVEF, Simpson, %                           | 51.0[47.0;58.0]       | 52.0[47.5;61.5]    | 0.886 |
| LVEF, Teicholz, %                          | 63.0[57;70.3]         | 63.0[60.0;68.5]    | 0.993 |
| LVEF, Teicholz, % (HRD)                    | 58.0[51.0;60.3]       | 58.0[56.4;60.5]    | 0.612 |
| Electrocardiogram for tachycardia          |                       |                    |       |
| Arrhythmia density, %                      | 37.7[10.4;91.3]       | 57.7[8.2;98.0]     | 0.386 |
| RFA                                        |                       |                    |       |
| Fluoroscopy time, min                      | 10.0[5.5;13.5]        | 10.0[5.0;13.0]     | 0.968 |
| Operation time, min                        | 105.0[90;140]         | 135.5[100;190]     | 0.127 |

Notes: hereinafter RFA - radiofrequency ablation; LA - left atrium; RA - right atrium; LV - left ventricle; EF - ejection fraction; HRD - heart rhythm disturbances.

13]. Tachycardias were categorized into right-sided and left-sided tachycardias. Right-sided tachycardias included those originating from ectopic foci located in the right atrial appendage (RAA), the walls of the right atrium, the crista terminalis, the tricuspid valve area, the cavo-tricuspid isthmus, the interatrial septum (IAS) on the right atrial side, or the orifice of the coronary sinus (CS). Left-sided tachycardias encompassed those originating from the left atrial appendage (LAA), the walls of the left atrium, the pulmonary veins, the interatrial septum (IAS) on the left atrial side, the mitral valve area, or the mitral isthmus.

The criteria of antiarrhythmic drug (AAD) ineffectiveness included the presence of paroxysms of tachycardia clinically and/or according to Holter monitoring, in patients with chronic AT – absence of sinus rhythm recovery or persisting HR values above 95% for the patient's age, signs of AAC on the background of ongoing therapy [14, 15].

On the 1st to 2nd day following RFA, all patients underwent a 12-lead ECG and Echo to assess myocardial contractility and detect any fluid in the pericardial cavity. From the 2nd to 4th day, patients were subjected to Holter monitoring. If pneumothorax was suspected, chest radiography was performed.

Voluntary informed consents for the examination and RFA procedure were signed by the patients' legal representatives and patients older than 15 years of age.

Prior to RFA, in accordance with standard practice [5], AAD administration was discontinued for at least five half-lives. However, for two patients who experienced persistent symptomatic, hemodynamically significant tachycardia with elevated heart rates, AAD therapy was discontinued only 12 to 16 hours before the procedure. A three-dimensional electroanatomical mapping system was used in all patients: Carto<sup>®</sup>3 (Biosense Webster, USA) in 55 patients (96.5%) and Rhythmia (Boston Scientific,

**Table 2.**

**Results of comparative analysis of groups of patients with effective and ineffective radiofrequency ablation in the remote period (categorical features)**

| Indicators                                             | Groups by RFA outcome |                    | p     |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
|                                                        | Effective (n=32)      | Ineffective (n=25) |       |
| Boys, n (%)                                            | 24 (75.0)             | 16 (64.0)          | 0.37  |
| Complaints                                             |                       |                    |       |
| Heart palpitations, n (%)                              | 20 (62.5)             | 20 (80.0)          | 0.152 |
| Dizziness, n (%)                                       | 9 (28.1)              | 11 (44.0)          | 0.213 |
| Decrease in exercise tolerance, n (%)                  | 9 (28.1)              | 10 (40.0)          | 0.345 |
| Weakness*, n (%)                                       | 5 (15.6)              | 11 (44.0)          | 0.018 |
| Presyncope*, n (%)                                     | 4 (12.5)              | 9 (36.0)           | 0.036 |
| Electrocardiogram for tachycardia                      |                       |                    |       |
| Minimum tachycardia cycle duration, ms, M (SD)         | 368.7±77.9            | 362.0±84.2         | 0.824 |
| Tachycardia cycle duration maximal, ms, M (SD)         | 403.3±82.9            | 429.7±85.2         | 0.398 |
| Nature of the arrhythmia                               |                       |                    |       |
| Paroxysmal, n (%)                                      | 9 (28.1)              | 8 (32.0)           | 0.751 |
| Permanent-return >50%, n (%)                           | 8 (25.0)              | 10 (40.0)          | 0.227 |
| Permanent-return <50%, n (%)                           | 8 (25.0)              | 2 (8.0)            | 0.094 |
| Chronic, n (%)                                         | 7 (21.9)              | 5 (20.0)           | 0.863 |
| Echocardiography                                       |                       |                    |       |
| Structural pathology*, n (%)                           | 4 (12.5)              | 9 (36.0)           | 0.036 |
| RFA                                                    |                       |                    |       |
| Manipulation-induced AF*, n (%)                        | 9 (28.1)              | 14 (56.0)          | 0.033 |
| Induction of AF without HR recovery through AF*, n (%) | 4 (12.5)              | 11 (44.0)          | 0.01  |
| Right-sided localization*, n (%)                       | 20 (62.5)             | 22 (88.0)          | 0.030 |
| Left-sided localization*, n (%)                        | 10 (31.3)             | 2 (8.0)            | 0.028 |
| Presence of more than 1 ectopic focus*, n (%)          | 6 (18.8)              | 14 (56.0)          | 0.003 |
| General/combined anesthesia, n (%)                     | 9 (28.1)              | 8 (32.0)           | 0.751 |
| Initial HRD, no induction required, n (%)              | 22 (68.8)             | 14 (56.0)          | 0.322 |
| Drug induction of HRD, n (%)                           | 6 (18.8)              | 8 (32.0)           | 0.249 |
| Repeated RFA procedures, n (%)                         | 6 (18.8)              | 4 (16.0)           | 0.786 |
| Difficulties in induction/mapping, n (%)               | 3 (9.4)               | 4 (16.0)           | 0.450 |

Notes: \* - differences of indicators are statistically significant ( $p < 0.05$ ); SR - sinus rhythm; AF - atrial fibrillation.

USA) in 2 (3.5%). The procedure was performed under either local anesthesia (40 patients, 70.2%) or general/combined anesthesia (17 patients, 29.8%).

All patients underwent puncture of the right femoral vein and, if necessary, additionally the right subclavian vein (n=24, 42.1%) or jugular vein (n=1, 1.8%); the diagnostic electrode was placed in the RA and the ablation electrode in the RA. For left-sided foci, access to the LA was performed through an open oval window or IAS puncture under fluoroscopic control with the use of contrast agent. A transseptal intraducer (Preface, Biosense Webster, USA or Agilis™ NxT, St. Jude Medical, USA) was inserted into the LA. Further, the anatomical and activation map of the atrium was constructed, during which the localization of the ectopic focus was determined according to the zone of early activation. In the absence of AT, the protocol involved programmed atrial and ventricular stimulation to determine the effective refractory period and Wenkebach's point. If necessary, incremental atrial stimulation was employed, along with pharmacological provocation using adrenergic agonists or atropine at a dose of 1 mg to facilitate induction.

Ablation was performed using a 3.5-mm open-loop irrigation catheter (NaviStar ThermoCool; Biosense Webster, USA or IntellaNav, Boston Scientific, USA). RFA parameters: power 20-40 W, temperature up to 39 °C, catheter irrigation using a CoolFlow pump (Biosense Webster, USA) at a rate of 17-30 ml/min.

The study evaluated the intraoperative and delayed efficacy of RFA. In patients who underwent repeat surgery, efficacy was assessed according to the last procedure performed. The criterion for intraoperative efficacy was the absence of tachycardia induction at the end of the procedure in the fluoroscopy suite. Delayed efficacy was assessed 12 months post-procedure by evaluating the recurrence of tachycardia. To evaluate the delayed effects of the surgery, standard ECG and 24-hour ECG monitoring were performed at 3, 6, and 12 months. Additionally, if AACs were present, Echo was conducted at these same intervals [16]. The delayed efficacy of radiofrequency catheter ablation, defined as the absence of AT episodes 12 months postoperatively, was assessed as a predictive factor. This was quantified as the odds ratio (OR) within the predictive model.

The present single-center retrospective cohort study was approved by the Ethics Committee of the Almazov NMRC.

### Statistical analysis

The methods of parametric and nonparametric analysis were used for statistical processing. Accumulation, correction, systematization of initial information and visualization of the obtained results were carried out in Microsoft Office Excel 2019 spreadsheets. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.26 program (developer - IBM Corporation, USA).

Quantitative measures were assessed for conformity to a normal distribution using the Shapiro-Wilk criterion or the Kolmogorov-Smirnov criterion. Normally distributed quantitative measures were described by the mean (M) and standard deviation (SD). Scores whose distribution differed from normal were described using median (Me) and

interquartile range (IQR). Categorical data were described using absolute values and percentages.

The Student's t-test was used to compare normally distributed quantitative indicators, and the Mann-Whitney U-test was used in the absence of normal distribution. Categorical data were compared using Chi-square or Fisher's exact test. The binary logistic regression method was used to build the prognostic model, with threshold value and prognostic significance indices determined using ROC analysis. For each predictor included in the model, odds ratio (OR) values were calculated. Differences at  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

To identify prognostic factors influencing the efficacy of RFA for focal AT in school-age children, we analyzed data from 57 patients. These patients were categorized into two groups based on the outcome of the procedure: 32 patients in the «effective» RFA group and 25 patients in the «ineffective» RFA group. Intraoperative efficacy of RFA was achieved in 51 patients (89.5%), and long-term efficacy, considering repeated interventions - in 32 patients (56.1%).

**Table 3.**

*Distribution of patients according to the nature and density of arrhythmias*

| Indicator                  | n, %      |
|----------------------------|-----------|
| Nature of the arrhythmia   |           |
| Paroxysmal                 | 17 (29.8) |
| Chronic                    | 40 (70.2) |
| Including permanent        | 17 (42.5) |
| Including permanent-return | 23 (57.5) |
| Arrhythmia density         |           |
| 90-100%                    | 17 (42.5) |
| 50-89%                     | 13 (32.5) |
| 30-49%                     | 4 (10)    |
| ≤29%                       | 6 (15)    |

**Table 4.**

*Patients with structural heart disease*

| Structural heart pathology                                                                                 | n (%)     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Myocarditis                                                                                                | 7 (53.8)  |
| Primary genetically determined CMP                                                                         |           |
| Mutations in the <i>TTN</i> gene                                                                           | 1 (7.7)   |
| Mutations in the <i>TTN</i> and <i>SCNB1</i> genes                                                         | 1 (7.7)   |
| Mutations in the <i>MYH6</i> and <i>BRAF</i> genes                                                         | 1 (7.7)   |
| CHD without surgical correction                                                                            | 1 (7.7)   |
| Combination of CHD and chronic myocarditis                                                                 | 1 (7.7)   |
| CMP in the structure of neuromuscular pathology (Emery-Dreifuss myopathy, mutation in the <i>EMD</i> gene) | 1 (7.7)   |
| Total                                                                                                      | 13 (22.8) |

Note: CMP - cardiomyopathy; CHD - congenital heart defect.

In 6 patients (10.5%) RFA was initially ineffective: in 4 patients (7%) there were difficulties in arrhythmia mapping (in 2 patients - induction difficulties, in 2 patients - re-induction of atrial fibrillation (AF), requiring repeated electric pulse therapy and medication), in 2 patients (3.5%) - polyphonic nature of HRD, requiring application of many RF interventions. Nineteen patients (33.3%) had arrhythmia recurrence.

A total of 70 RFA procedures were cumulatively performed in the study patients. Of the 57 RFA procedures included in the analysis, 10 were repeat procedures (17.5%); 7 patients (12.3%) had two procedures and 3 (5.3%) had three procedures. Two patients had previously undergone interventional treatment at another Center. The time interval between treatments ranged from 2 weeks to 22 months (Me 6.75 months, IQR 0.5-15 months). Intraoperative efficacy was achieved in all 10 patients; however, 4 patients had arrhythmia recurrence (3 in the first day and 1 patient with paroxysmal AT 11 months after RFA). Thus, final efficacy was achieved in 6 (60%) of them. During the last ablation, AT was initially recorded in 8 patients and drug provocation was required in 2 patients; in the preceding procedure, AT was recorded in 6 and 4 patients, respectively. The localization of the ectopic focus did not differ significantly between the groups. However, during subsequent procedures, additional areas of ectopic activity that required ablation were identified in 4 patients. The clinical and instrumental characteristics and results of comparative analysis of the «effective» and «ineffective» RFA groups are presented in Tables 1, 2.

The distribution of patients according to the clinical and electrophysiologic classification of supraventricular

tachycardias in children [1], is presented in Table 3. It should be noted that the term «chronic» does not fully reliably reflect the nature of arrhythmia in patients with persistent-onset tachycardia and arrhythmia representation of less than 50% during the day, we considered it appropriate to divide patients from this group depending on arrhythmia density (arrhythmia representation during the day according to the Holter monitoring) before RFA.

Eight (14%) patients had no complaints; indications for RFA were the development of AAC (n=1), ineffectiveness of AAD with high arrhythmia presentation (n=2), child's desire for sports/professional guidance (n=3), and low adherence to medication (n=2). In 13 patients (22.8%) the presence of structural pathology of the heart was confirmed during standard cardiologic examination (Table 4). In the remaining 44 patients (77.2%), no clear cause of arrhythmia was identified and such arrhythmias were considered «idiopathic». Signs of AAC were detected in 19 patients (33.3%): reduction of left ventricular ejection fraction was noted in 17 (29.8%), left ventricular dilatation - in 5 (8.8%), atrial dilatation - in 2 (3.5%). Heart failure symptoms in patients corresponded to functional class 1-2 (NYHA).

Forty-one patients (71.9%) received 1 to 6 different antiarrhythmic therapy regimens before RFA, using both a single drug at a time and various combinations (beta-blockers + IC class AADs, IC + III class AADs, digoxin + beta-blockers, ivabradine + III class AADs).

During 57 RFA procedures evaluated, 79 ectopic foci were ablated. Right-sided localization occurred in 42 patients (73.7%), left-sided - in 12 patients (21.1%), and in three patients (5.2%) ectopic foci were localized in both atria. More detailed data are presented in Table 5. In 20 patients (35%), mapping revealed more than 1 ectopic focus.

**Table 5.**

**Localization of ectopic foci (n, % of the number of RFA)**

| Localization of ectopic foci | Total     | RFA effective | RFA ineffective |
|------------------------------|-----------|---------------|-----------------|
| Crista terminalis            | 22 (38.6) | 11 (34.4)     | 11 (44.0)       |
| Atrial wall                  | 12 (21)   | 6 (18.8)      | 6 (24.0)        |
| Coronary sinus               | 10 (17.5) | 8 (22.9)      | 2 (8.0)         |
| Interatrial septum           | 9 (15.8)  | 5 (15.6)      | 4 (16.0)        |
| Atrial auricles              | 7 (12.3)  | 2 (6.3)       | 5 (20.0)        |
| Valve area                   | 6 (10.5)  | 1 (3.1)       | 5 (20.0)        |
| Cavotricuspidal isthmus.     | 5 (8.8)   | 3 (9.4)       | 2 (8.0)         |
| Pulmonary vein area          | 5 (8.8)   | 3 (9.4)       | 2 (8.0)         |
| Isthmus between LSPV and LAA | 2 (3.5)   | 2 (6.3)       | 0 (0.0)         |
| Mitral isthmus region        | 1 (1.8)   | 1 (3.1)       | 0 (0.0)         |

Notes: LSPV - left superior pulmonary vein; LAA - left atrial appendage.

**Table 6.**

**Characteristics of predictors of effective radiofrequency ablation outcome**

| Predictor                     | OR    | 95% CI      | p-value |
|-------------------------------|-------|-------------|---------|
| Arrhythmia density            | 0.981 | 0.962-0.999 | 0.043   |
| Presyncope complaints         | 0.177 | 0.035-0.903 | 0.037   |
| Number of foci                | 0.289 | 0.281-0.649 | 0.003   |
| Presence of a focus in the RA | 0.097 | 0.013-0.699 | 0.021   |

Notes: CI - confidence interval; OR - odds ratio

In the group of patients in whom RFA was ineffective, the prevalence of complaints of weakness (p=0.018) and presyncopal states (p=0.036) and the presence of structural heart pathology (p=0.036) were statistically significant. In patients with left-sided localization of ectopic foci according to endoEPS, RFA was statistically significantly more often effective (p=0.046), while no significant differences were obtained according to the specified localization. The procedure was most often ineffective when more than 1 ectopic focus was present (p=0.003).

No statistically significant difference in RFA efficacy was obtained depending on the characteristics of the procedure (operation time, radiation exposure, fluoroscopy time), type of anesthesia aid, features of induction and mapping of the ectopic focus. Patients in the group of «ineffective» RFA had statistically signifi-

cantly more frequent manipulation-induced AF induction intraoperatively ( $p=0.033$ ), however, there was no significant association of AF induction with the localization of ectopic focus, polyphonic nature of arrhythmia.

Based on the results of preliminary data analysis, we identified the following potential risk factors for ineffective RFA: the presence of structural heart pathology, high arrhythmia representation according to the Holter monitoring, presence of more than one arrhythmic focus, localization of arrhythmic substrate, induction of AF during RFA, and clinically more severe course of the disease.

When clinical-anamnestic and instrumental data were included in the stepwise regression analysis by the exclusion method, a prognostic model was developed to determine the probability of effective RFA outcome, including 4 independent predictors. The observed dependence is described by Eq:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 5.4 - 0.02 * X_{\text{densityarrhyt}} - 1.734 * X_{\text{presyncope}} - 1.23 * X_{\text{focinum}} - 2.34 * X_{\text{rightatriumloc}} \quad (1)$$

where  $p$  is the probability of effective radiofrequency catheter ablation (RFA) (%),  $X_{\text{densityarrhyt}}$  is the arrhythmia density (%),  $X_{\text{presyncope}}$  is the presence of presyncope (0 = no, 1 = yes),  $X_{\text{focinum}}$  is the number of ectopic foci (1 = one, 2 = two, 3 = three or more), and  $X_{\text{rightatriumloc}}$  is the presence of a focus in the right atrium (0 = no, 1 = yes).

The regression model obtained on the training sample is statistically significant ( $p < 0.001$ ). According to the value of the Nijelkerk coefficient of determination, model (1) determines 44.9% of the variance of the probability of developing an effective RFA outcome.

Based on regression coefficient values, arrhythmia density, the presence of presyncope, the presence of a foci in the right atrium, and the number of foci have an inverse relationship with the probability of developing an effective RFA outcome. Thus, the presence of presyncope complaints reduced the odds of effective outcome of RFA by 5.65-fold (OR: 0.177; 95% CI 0.035-0.903;  $p=0.037$ ), and the presence of a focus in the right atrium by 10.3-fold (OR: 0.097; 95% CI 0.013-0.699;  $p=0.021$ ). A 1% increase in arrhythmia representation by the preoperative Holter monitoring data decreased the odds of effective RFA outcome by 1.02-fold (OR: 0.981; 95% CI 0.962-0.999;  $p=0.043$ ) and 3.46-fold for each arrhythmic substrate if more than 1 ectopic focus was present (OR: 0.289; 95% CI 0.128-0.649;  $p=0.003$ ). The characteristics of the predictors are presented in Table 6.

The area under the ROC curve corresponding to the relationship between the prediction of effective RFA and the value of the logistic regression function was  $0.843 \pm 0.54$  with 95% CI: 0.738-0.938. The threshold value of the function  $P(1)$  at the cut-off point was 0.5. Function values equal to or greater than this value were consistent with the prediction of effective RFA. The ROC curve of the model is shown in Fig. 1. The sensitivity of the method was 81.3% and specificity was 76.0%.

In 1 case (1.8%), complications from vascular puncture (pneumothorax that did not require puncture and drainage) were observed during RFA.

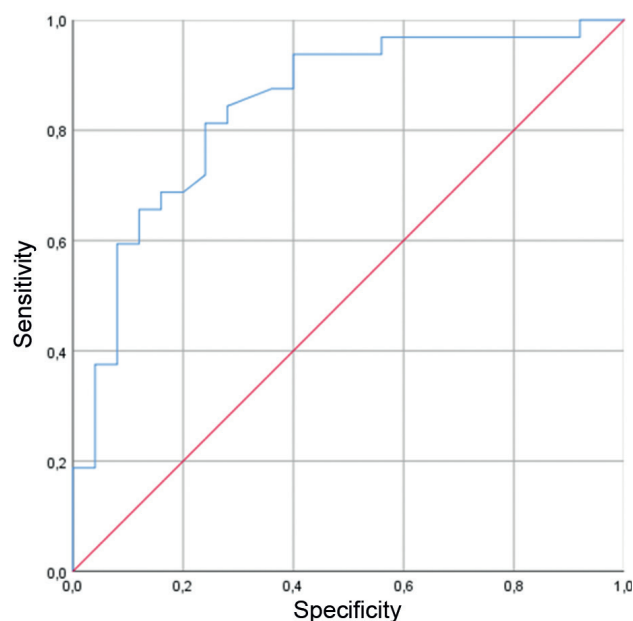
## DISCUSSION

AT in children are currently the smallest group of all arrhythmias undergoing interventional treatment. According to our results, in Almazov NMRC the share of AT accounts for about 5.5% of all performed RFA procedures, which is comparable to the data of other large arrhythmological centers.

One of the factors complicating the decision-making process for interventional treatment of AT is subjectivity in determining the ineffectiveness and intolerance of drug therapy, which is based on the opinion of the attending physician and the patient / his/her legal representatives [5]. A special group of patients also includes adolescents involved in professional sports, in whom the presence of clinically significant arrhythmia is a contraindication to admission to training and participation in competitions [16, 17]. These examples demonstrate the need for a way to predict the efficacy of the RFA procedure in pediatric patients with AT.

In our study, we compared groups of school-aged patients according to the efficacy of RFA of focal AT to optimize the algorithm of patient selection for this procedure aimed at improving the effectiveness of the intervention and reducing the number of recurrences. The intraoperative efficacy rate of AT ablation in our study was 89.5%, which is comparable to the literature data, according to which it ranges from 62.5% to 100%. The «ultimate» success rates are 63.6-96.6%, which is slightly higher than the result obtained at our Center [18-25].

It is believed that the efficacy of interventional treatment and complication rates depend on many factors, including the presence of structural heart disease, the nature of arrhythmia, the patient's weight, and the number of radiofrequency exposures [26]. In a study by C.E. Balla et al. (2019), comparing a group with effective RFA to a group with recurrence of focal AT in children and young patients under 30 years of age, no statistically significant



**Fig. 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of ineffective radiofrequency ablation on the value of the prognostic model.**

differences were found in the localization or number of ectopic foci between the groups [25]. In a literature analysis conducted by S.A. Chen et al. (1998), it was demonstrated that right-sided localization of the ectopic focus is the only independent predictor of RFA efficacy, while the presence of polymorphic tachycardia serves as a predictor of tachycardia recurrence [27]. I. Anguera et al. (2001) also observed that lower intraoperative efficacy rates were associated with patients who had persistent-recurrent forms of AT and those with multiple ectopic foci [28].

Some of the predictors obtained in our study coincide with the data from the literature. Thus, a clinically more severe course, characterized by complaints of weakness, presyncope, the presence of structural heart pathology, more than one ectopic focus, and an ectopic focus located in the right atrium, was significantly associated with the ineffectiveness of interventional treatment. In addition, our study derived a model to predict the long-term efficacy of RFA in children with focal AT by multivariate analysis.

Our results are consistent with the distribution of ectopic foci described previously for adult patients and adolescents [5, 8, 9]. The crista terminalis region was the most frequent (38.6%). In the group of «ineffective» RFA there was some relative quantitative predominance of localization in the region of valves and atrial appendages, however, statistically significant difference of RFA efficiency depending on more precise localization was not obtained, which, probably, can be attributed to the small number of observations.

According to P.C.Lee et al. (2007), two or more sources of ectopic automatism are determined in 20-30% of focal AT cases [29]. In our study, the presence of more than 1 ectopic focus was noted in 20 (35%) patients with a statistically significant predominance in the «ineffective» RFA group. In the studies with the highest intraoperative and long-term efficacy of the ablation procedure, the number of patients with polyphonic arrhythmias was lower and amounted to 3-8.3% [3, 18, 25].

Intraoperative ineffectiveness of RFA may also be related to the difficulty of AT induction and mapping. One reason may be the administration of medication sedation [11, 30]. According to a review of the current literature by G. Vladinov et al. (2018) on the effects of the most used anesthetics for sedation and anesthesia during endoEPS, which included seven studies in children, no association was found between the administration of fentanyl and difficulties in arrhythmia induction. In a study by L.P. Lai et al. (1999), tachycardia ceased in four out of seven children with focal AT following propofol infusion and could not be re-induced with isoproterenol infusion, thereby preventing the performance of RFA. Based on these findings, the researchers concluded that intravenous anesthesia with propofol is suitable for most tachyarrhythmias during RFA, except for focal AT [31, 32]. B.Kast et al (2022) noted that children with focal AT tended to have a lower probability of induction with IV anesthesia compared to inhalation anesthesia (64% vs 88%) [33]. In our

study, difficulties in induction and mapping were observed in 7 patients (12.3%), and in 3 of these cases, it led to the absence of an intraoperative effect of ablation (12% of the total number of «ineffective» RFA cases). However, no significant association was found between these induction difficulties, the use of drug sedation, and the overall effectiveness of RFA.

Additional reasons for unsatisfactory results of RFA described in the literature are epicardial location of foci and wide arrhythmogenic field in the atrial wall [11, 18]. Wide arrhythmogenic field according to the data of operation protocols was described in 7 patients (12.3%), 5 of whom had recurrence of tachycardia in the first day after surgery. There were no patients with epicardial localization of foci in the study group. Our study also revealed that patients with «ineffective» RFA more frequently experienced intraoperative induction of AT beats. In our opinion, this may be associated with greater anisotropy of myocardial tissues in this group.

One of the factors for achieving higher cumulative long-term efficacy of RFA is repeated procedures [3, 18, 21]. In our case, the lower percentage of «delayed» efficacy may also be related to patients' and their legal representatives' refusal of repeated RFA procedures and their choice in favor of drug treatment.

A study by C.E.Balla et al (2018) showed that almost all recurrences of focal AT after RFA manifest within 6 months after ablation; however, among our patients, 2 patients developed complaints at 10 and 11 months after ablation, which is in line with the recommendations of experts on 24-hour ECG follow-up also at 12 months after surgery [16, 25].

Predicting the risk of ineffective RFA in patients with focal AT is highly relevant, as identification of predictors of ineffective RFA will allow personalizing the strategy of management of children with this nosology.

### Limitations of the study

The limitations of the study include a small sample size, which is primarily justified by the infrequent selection of interventional treatment for the pathology being studied. In addition, the lack of validation of the developed prognostic model prevents us from assessing its performance in clinical practice.

## CONCLUSION

The study developed a prognostic model for the delayed efficacy of radiofrequency catheter ablation of focal AT in school-aged children. The model revealed that factors such as arrhythmia density, presence of presyncope, number of ectopic foci, and the presence of an ectopic focus in the right atrium were inversely related to the likelihood of achieving an effective RFA outcome. The use of the proposed model, in conjunction with the evaluation of the clinical presentation of the disease, has the potential to optimize the decision-making algorithm for managing school-age patients with relative indications for interventional treatment of arrhythmias.

## REFERENCES

1. Kruchina TK, Egorov DF. Sinus and atrial tachycardias. In *Supraventricular tachycardias in children: manifestation, diagnosis, treatment*. Saint-Petersburg 2011: 65-112. (In Russ) ISBN 978-5-93339-174-6.

2. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW Jr. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol*. 1992;69(12): 1028-1032. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90858-v](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90858-v).
3. Kang KT, Etheridge SP, Kantoch MJ, et al. Current management of focal atrial tachycardia in children: a multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(4): 664-670. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001423>.
4. Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA, et al. Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: results and treatment in children < 3 or > or =3 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3): 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.031>.
5. Philip Saul J, Kanter RJ, Asirvatham S, 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>.
6. Moore JP, Patel PA, Shannon KM, et al. Predictors of myocardial recovery in pediatric tachycardia-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(7): 1163-1169. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.023>.
7. Benatar A, Dewals W. Incessant Ectopic Atrial Tachycardia in the Pediatric Age: Clinical Presentation and Therapeutic Options. *Ann Cardiol Cardiovasc Med*. 2018;2(2): 1016.
8. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J*;41(44):4258]. *Eur Heart J*. 2020;41(5): 655-720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>.
9. 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>.
10. Abo-Haded HM. Radiofrequency ablation changes the quality of life of children with supraventricular tachycardias. *Arch Dis Child*. 2015;100(8): 754-757. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306466>.
11. Krause U, Paul T, Bella PD, et al. Pediatric catheter ablation at the beginning of the 21st century: results from the European Multicenter Pediatric Catheter Ablation Registry 'EUROPA'. *Europace*. 2021;23(3): 431-440. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab325>.
12. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):1010-1017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.058>.
13. Svintsova LI, Dzhaifarova OYu, Plotnikova IV. Prediction of antiarrhythmic therapy effectiveness in children. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;7:75-82 (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-75-82>.
14. Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011;377(9770): 1011-1018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62226-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62226-X).
15. Konev AV., Jelyakov EG., Ardashev AV. On the issue of standardization of interventional interventions in arrhythmology. In *Clinical arrhythmology*. Moscow 2009: 1107-1159 (In Russ) ISBN 978-5-98803-198-7.
16. Kovalev IA., Khamnagadaev IA., Svintsova LI., et al. Supraventricular Tachycardia in Children. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(3):133-143 (In Russ) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i3.2024>.
17. Boytsov SA, Kolos IP, Lidov PI, et al. National recommendations on the admission of athletes with cardiovascular system deviations to the training and competition process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(6): 4-60. (In Russ)].
18. Dieks JK, Müller MJ, Schneider HE, et al. Catheter Ablation of Pediatric Focal Atrial Tachycardia: Ten-Year Experience Using Modern Mapping Systems. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(3): 459-464. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1299-x>.
19. Sahin GT, Kafali HC, Ozturk E, et al. Catheter ablation of focal atrial tachycardia in children using three-dimensional electroanatomic mapping system: a 6-year single-centre experience. *Cardiol Young*. 2021;31(5): 744-750. <https://doi.org/10.1017/S1047951120004527>.
20. Hiippala A, Happonen JM. Population-based single-center outcome for pediatric catheter ablation of common supraventricular tachycardias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1): 115-119. <https://doi.org/10.1111/pace.12511>.
21. Kubaš P, Vít P, Gebauer RA, et al. Long-term results of paediatric radiofrequency catheter ablation: a population-based study. *Europace*. 2014;16(12): 1808-1813. <https://doi.org/10.1093/europace/euu087>.
22. Ge H, Li X, Zhang Y, et al. Clinical course and treatment of ectopic atrial tachycardia in 144 children. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2015;53(3): 214-219. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.03.012>.
23. Jiang H, Li XM, Li MT, et al. Clinical characteristics and radiofrequency ablation of focal atrial tachycardia in 125 children. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2020;58(11): 900-904. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20200308-00199>.
24. Ponnusamy SS, Muthu G, Kumar M, et al. Safety, Efficacy, and Intermediate-Term Outcomes of Radiofrequency Catheter Ablation for Pediatric Arrhythmias. *Cureus*. 2020;12(9): e10488. Published 2020 Sep 16. <https://doi.org/10.7759/cureus.10488>.
25. Balla C, Foresti S, Ali H, et al. Long-term follow-up after radiofrequency ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients. *J Arrhythm*. 2019;35(2): 290-295. Published 2019 Mar 7. <https://doi.org/10.1002/joa3.12172>.
26. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart As-

- sociation Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2016 Sep 13;134(11): e234-5]. *Circulation*. 2016;133(14):e506-e574. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000311>.
27. Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Ding YA, Chang MS. Focal atrial tachycardia: reanalysis of the clinical and electrophysiologic characteristics and prediction of successful radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(4): 355-365. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1998.tb00924.x>
28. Anguera I, Brugada J, Roba M, et al. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol*. 2001;87(7):886-890. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01531-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01531-9).
29. Lee PC, Hwang B, Chen SA, et al. The results of radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in children. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(5):655-661. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00727.x>.
30. Toyohara K, Fukuhara H, Yoshimoto J, et al. Electrophysiologic studies and radiofrequency catheter ablation of ectopic atrial tachycardia in children. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(1): 40-46. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9809-3>.
31. Vladinov G, Fermin L, Longini R. et al. Choosing the anesthetic and sedative drugs for supraventricular tachycardia ablations: A focused review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(11): 1555-1563. <https://doi.org/10.1111/pace.13511>.
32. Lai LP, Lin JL, Wu MH, et al. Usefulness of intravenous propofol anesthesia for radiofrequency catheter ablation in patients with tachyarrhythmias: infeasibility for pediatric patients with ectopic atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22(9): 1358-1364. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1999.tb00629.x>.
33. Kast B, Balmer C, Gass M, et al. Inducibility of atrioventricular nodal reentrant tachycardia and ectopic atrial tachycardia in children under general anesthesia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022;45(9): 1009-1014. <https://doi.org/10.1111/pace.14566>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1347>

# FAMILIAL *RBM20*-CARDIOMYOPATHY: VARIOUS CLINICAL PHENOTYPES. CASE REPORT

E.M.Rimskaya<sup>1</sup>, P.S.Novikov<sup>1</sup>, H.Salami<sup>1</sup>, E.V. Kukharchuk<sup>1</sup>, N.A.Mironova<sup>1</sup>, S.V.Dobrovolskaya<sup>1</sup>, A.G.Shestak<sup>2</sup>, E.V.Zaklyazminskaya<sup>2</sup>, S.P.Golitsyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*E.I.Chazov NRMC of Cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russia, Moscow, 15a Academician Chazov str.;* <sup>2</sup>*Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Russia, Moscow, 2 Abricosovsky ave.*

Genetic causes are increasingly found to be responsible for the development of sudden death in young people. Since 2009, pathogenic mutations in *RBM20* gene were recognized as an important cause of dilated cardiomyopathy (DCM) and sudden cardiac death (SCD). The high risk of malignant ventricular arrhythmias in *RBM20*-cardiomyopathy has made these patients potential candidates for the implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of SCD. The presented clinical case of malignant pathogenic mutation in the *RBM20* gene demonstrates different phenotypes, including DCM, SCD and asymptomatic forms in one family. Moreover, for the first time we described the presence of prolonged QT interval due to the fusion with U wave on ECG in carries of this malignant familial mutation. The prolonged QT interval may contribute to the development of ventricular arrhythmias and the increased risk of SCD in patients with this rare genetic pathology.

**Key words:** *RBM20*-cardiomyopathy; syncope; sudden cardiac death; ventricular arrhythmias; dilated cardiomyopathy; implantable cardioverter-defibrillator

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 07.03.2024 **Revision received:** 06.05.2024 **Accepted:** 04.06.2024

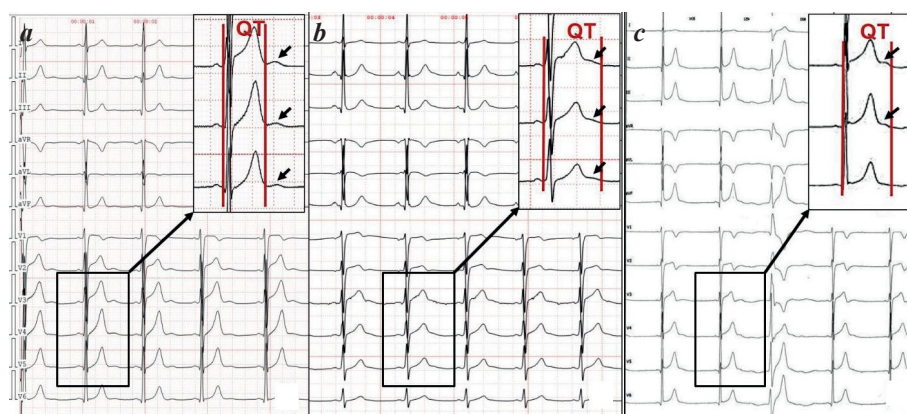
**Corresponding author:** Rimskaya Elena, E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

E.M.Rimskaya - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, P.S.Novikov - ORCID ID 0000-0003-4498-7540, H.Salami - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, E.V.Kukharchuk - ORCID ID 0009-0007-5062-5374, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, S.V.Dobrovolskaya - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, A.G.Shestak - ORCID ID 0000-0002-4596-8950, E.V.Zaklyazminskaya - ORCID ID 0000-0002-6244-9546, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

**For citation:** Rimskaya EM, Novikov PS, Salami H, Kukharchuk EV, Mironova NA, Dobrovolskaya SV, Shestak AG, Zaklyazminskaya EV, Golitsyn SP. Familial *RBM20*-cardiomyopathy: various clinical phenotypes. Case report. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 51-58. <https://doi.org/10.35336/VA-1347>.

Sudden cardiac death (SCD) accounts for more than 4 million cases worldwide each year [1]. Although the risk of SCD increases with age, cases of sudden death among young adults are not uncommon. Today, according to official statistics, between 1100-9000 young people die suddenly each year in Europe and between 800-6200 in the USA [2, 3]. In those cases when no structural heart disease can be detected by autopsy, the cause of sudden death is malignant ventricular arrhythmias due to genetically determined channelopathies (Brugada syndrome, prolonged QT syndrome, catecholamine-dependent ventricular tachycardia) [4]. At the same time, malignant ventricular arrhythmias may serve as only one manifestation of severe structural heart disease, one of which is dilated cardiomyopathy (DCMP).

The genetic causes of DCMP are extremely heterogeneous. More than 100 genes with different functions have



**Fig. 1. Electrocardiography (ECG) of patient A.: a - resting ECG, heart rate (HR) 61 beats/min, QT = 400 ms, QTc = 472 ms. (note the presence of discrete U-wave mainly in the lateral thoracic leads - marked by arrows; b - repeatedly taken resting ECG, HR = 76 bpm, QT = 440 ms, QTc = 512 ms (U-wave is superimposed on the end part of the T wave); c - fragment of Holter ECG recording (at minimum HR 52 beats/min, QT = 520 ms, U-wave becomes part of the T wave (marked with arrows), QT interval is marked with vertical lines. QT interval value was determined according to E.Lepeshkin and B.Surawicz, 1953 [10]. The recording speed is 25 mm/s.**

been described to be associated with the development of DCMP [5], and the list of genes of interest continues to grow. These include genes encoding sarcomeric proteins responsible for cytoarchitectonics and integrity of the nuclear membrane, carrying out ion transport and ensuring mitochondrial function [6]. The DCMP Working Group of the international Clinical Genome Consortium (<https://clinicalgenome.org/>) has conducted a detailed analysis of the evidence base of the continuously growing body of data on the association of genetic alterations with the development of monogenic DCMP. Of the entire spectrum of genes, only 19 (*ACTC1*, *ACTN2*, *BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *JPH2*, *LMNA*, *MYH7*, *NEXN*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNI2*, *TNNI3*, *TPM1*, *TTN*, *VCL*) have a sufficient clinical, pathophysiologic, and experimental evidence base, and it is these genes that are currently recommended for routine genetic diagnosis of DCMP [7].

Mutations in the *RBM20* gene (RNA binding motif protein, 20), which controls cardiac-specific splicing of several genes encoding ion channels and sarcomeric proteins, are responsible for 2-3% of familial DCMP cases [8]. The clinical manifestations of *RBM20*-associated forms of DCMP are characterized by a high risk of malignant ventricular cardiac rhythm disturbances, making these patients potential candidates for implantation of devices for primary prevention of SCD [9]. In the present study, we describe a familial form of DCMP with life-threatening rhythm disturbances caused by a heterozygous mutation NM\_001134363:c.1907G>A (p.Arg636His) in the *RBM20* gene.

Patient A (III.1) was hospitalized for evaluation following a single episode of loss of consciousness, which occurred during physical and emotional exertion. Loss of consciousness was accompanied by muscle «twitches». After 1 to 2 minutes, the patient regained consciousness. An ambulance crew was called and recorded sinus tachycardia with a heart rate of up to 125 beats per minute on the electrocardiogram (ECG).

No pathology was detected during inpatient physical examination. According to the results of the laboratory examination, all indices were within normal values for general and

biochemical blood tests, as well as thyroid hormone levels. The specific values were as follows: potassium – 5.1 mmol/L, magnesium – 1.05 mmol/L, pro-BNP – 69.5 pg/mL, free T4 – 16.41 pmol/L, and thyroid-stimulating hormone (TSH) – 1.45 mIU/mL. The results of echocardiography (Echo) confirmed normal values of left ventricular (LV) end-diastolic dimension (EDD) and end-diastolic volume (EDV) (LV EDD = 5.6 cm with normal values up to 5.8 cm in men, LV EDV = 146 ml with normal values up to 150 ml in men). It revealed a slight increase in LV end-systolic dimension (ESD) (4.4 cm, with a norm of up to 4.0 cm in men) and indexed LV EDV (78.1 ml/m<sup>2</sup>, with a norm of up to 74 ml/m<sup>2</sup> in men), an increase in LV end-systolic volume (ESV) (76 ml, with a norm of up to 61 ml in men), as well as indexed LV ESR (40.6 ml/m<sup>2</sup>, with a norm of up to 31 ml/m<sup>2</sup> - men). Moderately reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) was 46-48%. The di-

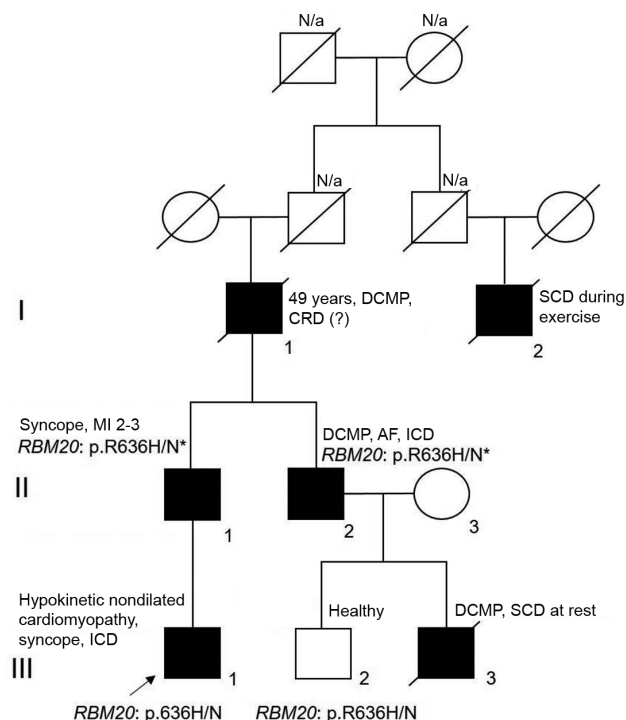


**Fig. 2. Results of electrophysiological study of the heart of patient A.: a - induction of paroxysm of atypical atrial flutter with transition to atrial fibrillation with HR=150-190 beats per minute during program stimulation by a single extrastimulus; b - induction of an episode of polymorphic ventricular tachycardia with duration of 4 s during program stimulation of the right ventricle by a triple extrastimulus.**

mensions of the right heart chambers and left atrium left and right ventricular wall thickness were within normal limits. No pathology of the valve apparatus was detected, mitral and tricuspid regurgitation corresponded to the first degree.

Due to deviations from normal values in several echocardiographic (Echo) parameters, and in accordance with the new 2022 recommendations from the European Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of ventricular arrhythmias [9], the patient underwent cardiac magnetic resonance imaging (MRI) with intravenous gadolinium contrast. The results of this study also confirmed LV cavity enlargement (LV EDD 6.0 cm, LV ESD 5.2 cm, LV EDV 185.8 ml, LV EDV indexed 99.2 mL/m<sup>2</sup>), as well as a slightly more pronounced decrease in LVEF (40%). No signs of the phenomenon of «late accumulation» of contrast agent in the ventricular myocardium were detected.

The episode of syncope in Patient A prompted a more detailed examination due to a significantly aggravated family history, which included three cases of sudden cardiac death at a young age. Two of these cases were as-



**Fig. 3. Pedigree of patient A's family, where proband is shown by arrow, closed symbols show family members with indications of DCMP and/or who died suddenly, crossed-out symbols show deceased family members, age at death is indicated if known. Generation numbers are indicated by Roman numerals, the number of a person in a generation by Arabic numerals. RBM20: p.636H/N is a carrier of the p.R636H mutation in the RBM20 gene in a heterozygous state, genetically confirmed. RBM20: p.6436H/N\* is an obligate carrier of the p.R636H mutation in the RBM20 gene, genetically unconfirmed. SCD - sudden cardiac death, DCMP - dilated cardiomyopathy, ICD - implantable cardioverter-defibrillator, MI - mitral insufficiency, CRD - cardiac rhythm disturbances, AF - atrial fibrillation, CHF - chronic heart failure.**

sociated with physical and emotional exertion, while one occurred at rest, during sleep at night. This required exclusion of a wide range of inherited heart diseases, most notably prolonged QT and Brugada syndromes and catecholamine-dependent ventricular tachycardia.

When analyzing the resting ECG of the proband (Fig. 1), no Brugada ECG phenomenon was detected. However, the presence of a discrete U wave was noted, which in some leads was superimposed on the descending knee of the T wave. At normal values of the QT interval there was an increase in the corrected value of this index up to 470-500 ms (Fig. 1a,b). QT interval prolongation was also registered according to Holter ECG monitoring data: against the background of minimal heart rate (HR) of 52 beats per minute the absolute value of QT interval amounted to 520 ms (Fig. 1c), while no significant rhythm disturbances were registered in the patient.

To exclude Brugada syndrome, we performed a provocative diagnostic test with a class IA drug (procainamide, 10 mg/kg for 20 min) [11]. The test did not reveal any changes in the morphology of the QRS complex or the ST segment in leads V1 and V2, which are characteristic of Brugada syndrome. This allowed for the exclusion of Brugada syndrome as a diagnosis.

To exclude catecholamine-dependent ventricular tachycardia, we performed an epinephrine test according to the Mayo Clinic protocol [12]. During the assay with a maximum dose of 0.3 µg/kg/min, the appearance of ventricular extrasystoles was noted. However, the polymorphic ventricular tachycardia, which is pathognomonic for this congenital channelopathy, was not induced.

Although the use of the epinephrine test to exclude long QT syndrome does not appear in the 2022 clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ventricular tachycardia [9], as it did in previous versions, we observed an increase in the QT interval (from 420 to 480 ms) and the corrected QT interval (from 383 to 529 ms) during the administration of epinephrine at a dose of 0.05-0.1 µg/kg/min. This increase was disproportionate to the rise in heart rate (from 49 to 73 beats per minute).

Given the association of syncope with physical activity, a physical load test on a bicycle ergometer with abrupt cessation of the load was performed. No heart rhythm disturbances were induced during the test, no decrease in blood pressure was recorded. There was a prolongation of the QTc interval up to 520 ms in the early recovery period. Prolongation of the corrected QT interval to 530 ms was again also noted during stress-echo at the height of exercise. However, no signs of occult coronary artery disease were detected. Rare single supraventricular and ventricular extrasystoles were recorded during the test. According to current recommendations, an increase in the corrected QT interval value during the early recovery period may support the diagnosis of long QT syndrome [13]. However, the Echo and cardiac MRI data, which indicated a decrease in left ventricular (LV) systolic function and LV cavity dilation, did not align with the typical presentation of primary «electrical heart disease.» According to the 2022 consensus document from the working group on myocardial and pericardial diseases

of the European Society of Cardiology, the presence of global LV systolic dysfunction, defined as a ejection fraction (EF) < 45%, not attributable to abnormal filling or coronary artery disease and confirmed by echocardiography and MRI, is consistent with the diagnosis of hypokinetic cardiomyopathy [14]. In the European Society of Cardiology's 2023 clinical guidelines on cardiomyopathies, the term «hypokinetic nondilated cardiomyopathy» has been replaced by «left ventricular nondilated cardiomyopathy.» This updated term encompasses all cases of non-ischemic LV pathology, including those with scarring or fatty infiltration, regardless of whether there is local or global contractility impairment, as well as cases of LV hypokinesia without scarring [15].

Given that the cause of syncope remained unknown, an intracardiac electrophysiologic study (EPS) was conducted on the patient with LV nondilated cardiomyopathy, in accordance with both European and national guidelines [9]. According to the electrophysiologic study results, atrioventricular conduction and conduction through the His-Purkinje system were within normal limits. The AH interval was 72 ms (normal range: 55-125 ms), the HV interval was 52 ms (normal range: 35-55 ms), and the Wenckebach point of the AV node was also within normal limits, measured at 180 impulses per minute. Programmed stimulation with a single extrastimulus induced a paroxysm of atypical atrial flutter with transition to atrial fibrillation with CSF=150-190 beats/min (Fig. 2 a). This arrhythmia was of a persistent nature and required electrical pulse therapy.

Next, the patient underwent a standard protocol of frequent and programmed ventricular stimulation from two points - the right ventricular apex and the right ventricular outflow tract - using single, paired and triple extrastimuli until the effective ventricular refractory period was determined. Programmed stimulation of the

right ventricle with triple extrastimulus induced 2 episodes of polymorphic ventricular tachycardia (VT) lasting 4 sec and 3.5 sec, which was accompanied by a sensation of dizziness (Fig. 2b). Reproducible induction of 2 erratic episodes of VT during programmed stimulation suggests the presence of an arrhythmogenic substrate for the development of clinically significant ventricular arrhythmias. Thus, during programmed cardiac stimulation during EPS, a spectrum of supraventricular and ventricular cardiac rhythm disturbances was detected, indicating «vulnerability» of both ventricular and atrial myocardium.

Analysis of the generally accepted diagnostic criteria of the prolonged QT syndrome with calculation of the corresponding scores [6, 14] reveals the presence of three features in our patient: 1) prolongation of the QTc interval more than 480 ms on the resting ECG (3 points on the scale); 2) syncope occurring on the background of stress (2 points); 3) unexplained sudden cardiac death among family members under 30 years of age (0.5 points). According to the algorithm for the diagnosis of prolonged QT syndrome [16], the patient was assigned a score of 5.5, which corresponds to «definite» prolonged QT syndrome. Thus, the clinical diagnosis at this stage was formulated as «Hypokinetic nondilated cardiomyopathy (familial). Heart rhythm disorder: prolonged QT syndrome. Syncope dated 9/25/2021.» Given the familial nature of the disease, the patient was referred for genetic counselling and DNA diagnosis [9]. The patient underwent whole exome sequencing (WES) searching for mutations in genes responsible for known primary arrhythmogenic syndromes and cardiomyopathies. The study in the patient revealed a rare genetic variant NM\_001134363:c.1907G>A (p.R636H) in the RBM20 gene, in heterozygous state (Pathogenicity Class V, Pathogenic), repeatedly described in patients with DCMP [17-20].

**Table 1.**

**Patient A's family pedigree**

| Member | Presence of RBM20 p.R636H/N mutation | Age 2022                    | LVEF (%) | Syncope | MI         | CRD  | QTc max | ICD |
|--------|--------------------------------------|-----------------------------|----------|---------|------------|------|---------|-----|
| I.1    | (?), untested                        | Died at age 49 (CHF).       | n/a      | n/a     | n/a        | n/a  | n/a     | -   |
| I.2    | (?), untested                        | Died at the age of 29 (SCD) | n/a      | n/a     | n/a        | +    | n/a     | -   |
| II.1   | Bond carrier R636H, not tested       | 60                          | 50-54%   | +       | 2-3 degree | no   | 470     | -   |
| II.2   | Bond carrier R636H, not tested       | 63                          | 20-25%   | no      | 2          | AF   | n/a     | +   |
| III.1  | Proband, carrier R636H, confirmed    | 23                          | 40%      | +       | 3 degree   | VCRD | 530     | +   |
| III.2  | Carrier R636H, confirmed             | 32                          | 55-56%   | no      | 0-1 degree | no   | 520     | no  |
| III.3  | (?), untested                        | Died at the age of 29 (SCD) | DCMP     | no      | 1-2        | VCRD | 500     | -   |

Notes: SCD - sudden cardiac death, DCMP - dilated cardiomyopathy, VCRD - ventricular cardiac rhythm disturbances, ICD - implantable cardioverter-defibrillator, MI - mitral insufficiency, N/A - no data, CRD - cardiac rhythm disturbances, LVEF - left ventricular ejection fraction, AF - atrial fibrillation.

Thus, the patient evaluation plan we implemented in 2021 was in full compliance with the later version of the European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ventricular arrhythmias, released in 2022 [9]. According to these guidelines, it is recommended that implantation of a cardioverter-defibrillator (ICD) be considered in patients with hypokinetic nondilated cardiomyopathy when LVEF <50% and two risk factors (unexplained syncope and the presence of a pathogenic variant in the RBM20 gene) are present. Considering the patient's young age and the absence of indications for cardiac pacing, a decision was made to implant a subcutaneous cardioverter-defibrillator. The surgery proceeded without any complications. The diagnosis was formulated as «Hypokinetic nondilated cardiomyopathy due to a mutation in the RBM20 gene.» Prolonged QT syndrome. Syncopal state. Implantation of subcutaneous cardioverter-defibrillator «EMBLEM MRI S-ICD». The patient was discharged with recommendations to check the parameters of the implanted subcutaneous ICD once every six months, to take metoprolol 50 mg/day under HR control, perindopril 4 mg/day under BP control, and to perform screening for carriage of the identified mutation in the RBM20 gene in available family members. During the dynamic follow-up of the patient during the next year, there were no arrhythmic events according to the data of telemetric monitoring of the subcutaneous ICD operation parameters. According to Echo data, no significant negative dynamics of heart chamber dimensions or myocardial contractile function was revealed.

Considering the results of the genetic study, the family data were reanalyzed (Fig. 3). The medical history of a cousin (III.3) who died suddenly at the age of 29 years was reconstructed in detail (see Fig. 3, Table 1).

Progressive LV dysfunction was seen on a series of cardiac ultrasound findings of patient III.3 from the age of 18 years. Echo performed at the age of 23 years showed marked dilatation of the LV cavity (EDD 6.8 cm, ESD 5.9

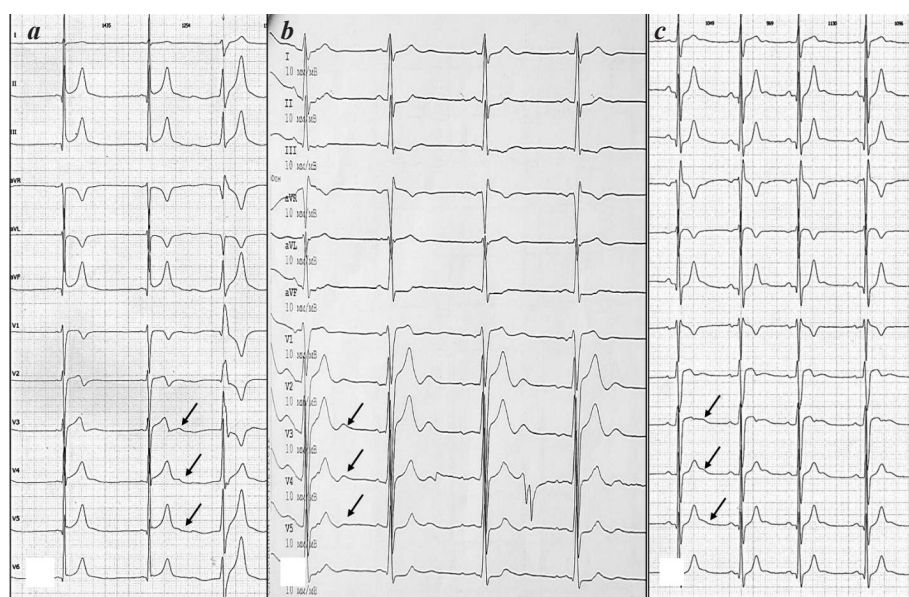
cm), LVEF was 33%. The inflammatory genesis of DCMP was discussed, and the patient underwent cardiac MRI, which showed no evidence of contrast agent accumulation. Signs of active inflammatory myocardial damage were not detected and according to the results of endomyocardial biopsy, the pathomorphologic picture corresponded to dilated cardiomyopathy. An ICD for patient III.3 was not recommended at that time. When comparing the ECG of proband (Fig. 4a) and III.3 (Fig. 4b), both showed a U wave in the lateral thoracic leads. We carefully examined another relative (III.2) (see Fig. 3, Table 1), who at the time of examination (age 23 years) was practically healthy (according to Echo data, no enlargement of heart chambers was detected, LV EF 55-56%). The ECG of patient III.2 also showed a U wave in the lateral thoracic leads at a QT interval duration of 520 ms (Fig. 4c). Based on the results of cascade family screening, patient III.2 also had a p.R636H mutation in the RBM20 gene in a heterozygous state. Thus, family member III.2 is currently a genotype-positive phenotype-negative carrier of the pathogenic mutation. In accordance with the ESC 2023 guidelines [15], the patient was recommended to undergo contrast-enhanced cardiac MRI and dynamic follow-up.

According to family history, in two previous generations, three other family members (I.1, I.2, and II.2) were diagnosed with cardiac diseases. Patient II.2 has been observed for more than 10 years for DCMP, chronic heart failure with reduced LVEF (25%), paroxysmal atrial fibrillation, for which cryo-isolation of pulmonary vein orifices was performed. At the age of 53 years, he was fitted with an ICD for primary prevention of SCD, and no device activations were noted during the 10-year follow-up. The proband's father, patient II.1, was examined by us at the age of 60 years. According to the results of the examination, no dilatation of heart chambers, reduction of LV contractility were obtained, but myxomatous degeneration of mitral valve with mitral insufficiency of 2-3 degree was detected. Patient II.1 has a history of three syncopal episodes, two of which can be regarded as vasovagal syncope, and the third occurred during exercise. Patient II.1 refrained from further evaluation.

Thus, the autosomal dominant type of inheritance of malignant mutation manifested by DCMP, various heart rhythm disorders and SCD is traced in the family (Fig. 3, Table 1).

## DISCUSSION

In 2009, the RBM20 gene was added to the list of genes responsible for the development of cardiomyopathies with the risk of SCD. The malignancy of mutations in this gene was clearly demonstrated on the example of two families where cases of DCMP and SCD were registered for sever-



**Fig. 4. ECGs of the patients of the family: a - ECG, proband, patient A (III.1), b - ECG, proband's suddenly deceased cousin (III.3) (discrete U wave seen), c - ECG of proband's second cousin (III.2), U wave seen as part of the QT interval (QT = 520 ms).**

al generations [15]. The *RBM20* gene encodes a protein containing a motive for RNA recognition. This highly specialized protein is expressed in transverse striated muscle, the heart, and regulates the transcription and cardiac-specific translation of more than 30 proteins. The most studied target of *RBM20* splicing is the *TTN* gene, which encodes the giant sarcomeric protein titin. Importantly, mutations in the titin gene itself are frequent causes of DCMP, responsible for approximately 20% of familial cases and about 15% of sporadic cases of DCMP. Moreover, the course of *TTN*-mediated cardiomyopathies is characterized by less malignancy, which is explained by the diversity of intracellular targets of *RBM20* protein [21, 22].

In addition to titin, the *RBM20* gene regulates cardiac-specific splicing of ion channel genes (*CACNA1C*, *RYR2*, *TRDN*, et al.), sarcomeric and sarcomeric-associated proteins (*ENAH*, *FHOD3*, *LDB3*, *LMO7*, *MLIP*, *MYH7*, *MYOMI*, *OBSCN*, *TNNT2*), calcium-calmodulin dependent kinases (*CAMK2G*, *CAMK2D*, *KALRN*, etc.), and adhesive proteins responsible for intercellular interactions [22]. Notably, mutations in each of these target genes have been described as an independent cause of all known types of cardiomyopathies or arrhythmogenic syndromes (catecholamine-dependent ventricular tachycardia, prolonged QT syndrome, idiopathic VT). Therefore, disturbances in the amount or properties of *RBM20* protein may be accompanied by a wide range of clinical manifestations, depending on which target proteins' functions may be impaired.

The present clinical observation is the first to demonstrate QT interval prolongation due to a U wave merging with the terminal part of the T wave in patients with familial cardiomyopathy caused by a mutation in the *RBM20* gene. To date, there is experimental scientific evidence of QT interval prolongation in laboratory animals with *RBM20* gene inactivated using gene knockout technique [23]. At the same time, there are no data on QT interval changes on ECG in the clinical cases of such familial cardiomyopathies available in the literature. The QT interval changes we found in members of the described family may be because of *RBM20* on calcium channel genes and may further contribute to arrhythmogenesis in this category of patients. Based on the results of the genetic study performed, a heterozygous substitution in exon 9 of the *RBM20* gene, c.1907G>A (NM\_001134363) was detected in a proband (III.1) in the described family. This mutation results in the substitution of arginine (R) for histidine (H) in a highly conserved

6 amino acid site of PRSRSP (amino acid residues 633-638) in the RS domain of the protein, p.Arg636His. A change in any of these amino acids accompanies the missense variants p.Arg636Ser and p.Arg636Cys [17, 18]. The mentioned mutations are prevalent in patients with DCMP: in the work of T.M.Hey et al. 2019, the p.Arg636His mutation was detected in 16 patients, and the p.Arg636Ser mutation in 47 patients [24]. Substitution of any amino acid of the RS domain leads to impaired interaction of Rbm20 with transporter-3 and disrupts its localization in the nucleus [25]. Mutations at each of the six RS-domain positions have now been described, and in all cases, they result in cardiomyopathy with a dominant dilated phenotype, atrial fibrillation, and a high risk of sudden cardiac death [26, 27].

The family observation we presented also demonstrates a diversity of clinical phenotypes ranging from cases of SCD, DCMP to asymptomatic forms such as in the proband's relative, III.2. The 2016 consensus document attempted to classify the phenotypic diversity of clinical forms in families with malignant mutations by introducing the term hypokinetic nondilated cardiomyopathy as an intermediate stage preceding the unfolding picture of dilated cardiomyopathy. According to this document, relatives who are mutation carriers are characterized by a preclinical phase without cardiac manifestations, which can further rapidly progress to severe impairment of the pumping function of the heart with the development of heart failure [14]. Current recommendations do not provide methods of SCD prophylaxis for asymptomatic carriers of pathogenic mutations. However, the fact of the presence of a pathogenic mutation in the context of our family observation serves as a basis for dynamic follow-up of the proband's relative - III.2. In this case, the decision on the need for the use of measures for the prevention of SCD may be reconsidered during the life of the patient.

## CONCLUSION

The presented clinical observation demonstrates the diversity of clinical phenotypes due to a malignant pathogenic mutation in the *RBM20* gene in one family, ranging from cases of sudden death to mildly symptomatic forms. In addition, this case allowed us to detect for the first time the presence of QT interval prolongation due to fusion with the U wave in carriers of a malignant familial mutation. QT interval prolongation may potentially contribute further to the setting for ventricular arrhythmias and risk of SCD in patients with this rare genetic pathology.

## REFERENCES

1. Mendis SPP, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32: 1881-1884. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00491-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00491-4).
3. van der Werf C, Hendrix A, Birnie E et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. *Europace*. 2016;18(4): 592-601. <https://doi.org/10.1093/europace/euv059>.
4. Skinner JR, Winbo A, Abrams D et al. Channelopathies that lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1): 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.09.007>.
5. Peters S, Johnson R, Birch S et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020 Apr;29(4): 566-574. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.018>.

6. Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15: 375.
7. Jordan E, Peterson L, Ai T et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1): 7-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>.
8. Wells QS, Becker JR, Su YR et al. Whole Exome Sequencing Identifies a Causal *RBM20* Mutation in a Large Pedigree With Familial Dilated Cardiomyopathy *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6: 317-326. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000011>.
9. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Marta de Riva et al, ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*. 2022;43(40): 3997-4126, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
10. Lepeshkin E., Sueawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3): 378-88. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>.
11. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(6): 958-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.965947>.
12. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(5): 413-21. <https://doi.org/10.4065/77.5.413>.
13. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011 15;124(20): 2187-94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028258>.
14. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23): 1850-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>.
15. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37): 3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
16. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88(2): 782-4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.782>.
17. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 930-941.
18. Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, et al. Identification of novel mutations in *RBM20* in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2010;3(3): 90-7. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2010.00198.x>.
19. Wells QS, Becker JR, Su YR et al. Whole exome sequencing identifies a causal *RBM20* mutation in a large pedigree with familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4): 317-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000011>.
20. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(34): 2327-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv253>.
21. Herman DS, Lam L, Taylor MR et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7): 619-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110186>.
22. Lennermann D, Backs J, van den Hoogenhof MMG. New Insights in *RBM20* Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(5): 234-246. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00475-x>.
23. Ihara K, Sasano T, Hiraoka Y et al. A missense mutation in the RSRSP stretch of *Rbm20* causes dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1): 17894. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74800-8>.
24. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T et al. Pathogenic *RBM20*-Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3): e005700. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700>.
25. Kornienko J, Rodríguez-Martínez M, Fenzl K et al. Mislocalization of pathogenic *RBM20* variants in dilated cardiomyopathy is caused by loss-of-interaction with Transportin-3. *Nat Commun*. 2023;14(1): 4312. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39965-6>.
26. Koelemen J, Gotthardt M, Steinmetz LM et al. *RBM20*-Related Cardiomyopathy: Current Understanding and Future Options. *J Clin Med*. 2021;10(18): 4101. <https://doi.org/10.3390/jcm10184101>.
27. Parikh VN, Caleshu C, Reuter C et al. Regional Variation in *RBM20* Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3): e005371. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005371>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1352>

ASYMPTOMATIC CORONARY-ATRIAL FISTULA FORMATION AFTER ZERO FLUORO CATHETER ABLATION FOR INCESSANT RIGHT ATRIAL TACHYCARDIA USING ABLATION INDEX MODULE: CASE REPORT

E.B.Kropotkin, E.A.Ivanitskiy, A.P.Tsaregorodtsev, A.A.Vyrva, V.A.Sakovich

*FSBI "Federal Center of Cardiovascular Surgery" of the MH RF, Russia, Krasnoyarsk, 45 Karaulnaya str.*

*We present a case of asymptomatic coronary-atrial fistula formation after zero fluoro catheter ablation for incessant right atrial tachycardia using ABLATION INDEX module.*

**Key words:** zero fluoro catheter ablation; radiofrequency ablation; coronary-atrial fistula; incessant atrial tachycardia; ablation index

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 14.03.2024 **Revision received:** 01.08.2024 **Accepted:** 12.08.2024

**Corresponding author:** Evgeny Kropotkin, E-mail: [kroj@inbox.ru](mailto:kroj@inbox.ru)

E.B.Kropotkin - ORCID ID 0000-0001-9094-378X, E.A.Ivanitskiy - ORCID ID 0000-0002-4946-8005, A.A.Vyrva - ORCID ID 0000-0002-6937-9544, V.A.Sakovich - ORCID ID 0000-0001-7743-8770

**For citation:** Kropotkin EB, Ivanitskiy EA, Tsaregorodtsev AP, Vyrva AA, Sakovich VA. Asymptomatic coronary-atrial fistula formation after zero fluoro catheter ablation for incessant right atrial tachycardia using ablation index module: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): 59-63. <https://doi.org/10.35336/VA-1352>.

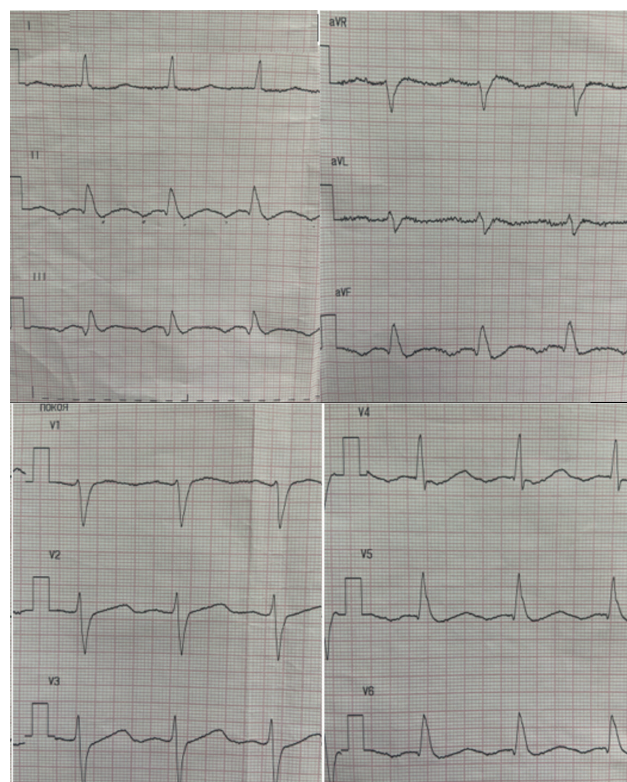
Postincisional tachycardias are a relatively common complication in patients who have undergone prior open-heart surgeries [1]. Radiofrequency catheter ablation (RFA) of supraventricular tachyarrhythmias (SVT) in this patient cohort is both a highly effective and safe technique, particularly when compared to pharmacological therapy. Direct coronary artery (CA) injury during radiofrequency catheter ablation (RFA) is an exceedingly rare event, with global experience limited to the documentation of isolated clinical cases [4-8]. Modern techniques for inducing radiofrequency myocardial injury with pressure force-controlled catheters are designed to achieve controlled exposure, thereby optimizing both efficacy and safety. However, it is not always possible to completely avoid adverse events during controlled RFA.

The aim of this work is to present a unique case of coronary-right atrial fistula formation following radiofrequency ablation using a SmartTouch pressure force monitoring catheter and the Ablation Index module (Biosense Webster, USA) near the right coronary artery.

A 75-year-old patient had undergone surgery for mitral stenosis 10 years prior, which involved the implantation of a biological mitral valve prosthesis via a left-sided minithoracotomy at a European center. Prior to the «open heart» surgery, diagnostic coronary angiography was performed as a standard procedure, and the coronary arteries were found to be unchanged.

On the first postoperative day, a sternotomy was performed to review the mediastinal organs and address bleeding, ensuring hemostasis. The surgical intervention was carried out under conditions of cardiopulmonary bypass. On the second postoperative day, the patient experienced paroxysms of atrial fibrillation (AF), which were managed with medication. For 6 years, the arrhythmia did

not trouble the patient. Three years ago, a paroxysm of AF was recorded again; on the second day, the rhythm was restored with the administration of the class I antiarrhythmic drug propafenone. Three months later, a paroxysm of rhythmic palpitations occurred. Drug-induced cardioversion - no effect. ECG shows an atrial flutter (AFL) rhythm. RFA of atypical right atrial flutter was performed. Two



**Fig. 1.** ECG of a patient with atrial flutter.

years later, the arrhythmia recurred again: SVT with irregular conduction at the atrioventricular junction (Fig. 1).

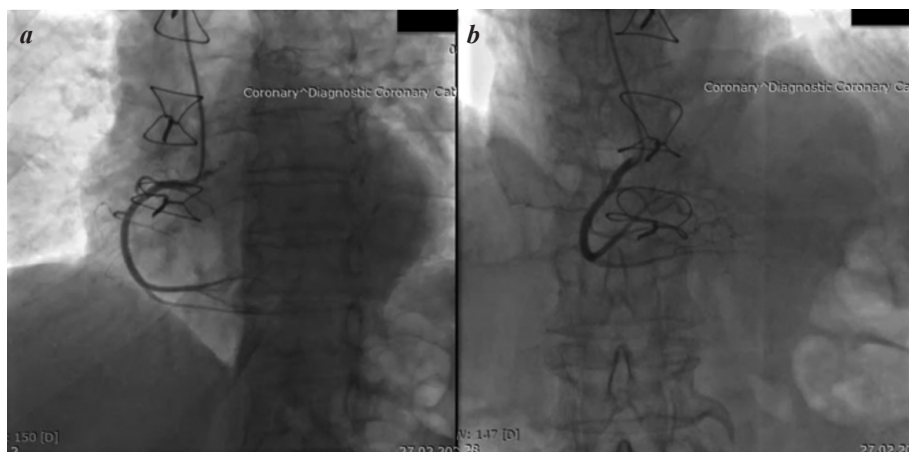
A decision was made to perform repeat SVT RFA. Prior to the operation, the patient underwent diagnostic coronary angiography (Fig. 2), which revealed diffuse changes in the coronary arteries, hemodynamically insignificant stenoses of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (30-40%), and the presence of a myocardial bridge of the left coronary artery. Ne-

phluoroscopic (completely without fluoroscopy) catheter ablation was performed under CARTO 3 navigation system (Biosense Webster, USA), using SmartTouch pressure force control catheter (Biosense Webster, USA) and Ablation Index (AI) module (Biosense Webster, USA) (Fig. 3). After previously performed open heart surgery and RFA, a large area with low or no signal amplitude - scar-altered tissue - is visualized on the right atrium (RA) voltaic map (Fig. 3b). The activation map visualizes the circulation of a re-entry wave with a cycle of 270 ms on the lateral wall of the RA, where the critical isthmus is the area between the scar-altered tissue and the fibrous ring of the tricuspid valve. Electrophysiologic tests confirm the activation mapping data. It was decided to perform a linear impact on the free wall in order to create a block of impulse conduction along the critical isthmus (Figs. 3 c,d). Target AI values during ablation of 400-450 units were achieved at 50 W power. During ablation, restoration of sinus rhythm is noted with a slowing of the tachycardia cycle to 315 ms. No tachycardia is induced on control electrophysiologic study after 15 minutes of waiting time. The patient was discharged the next day in sinus rhythm.

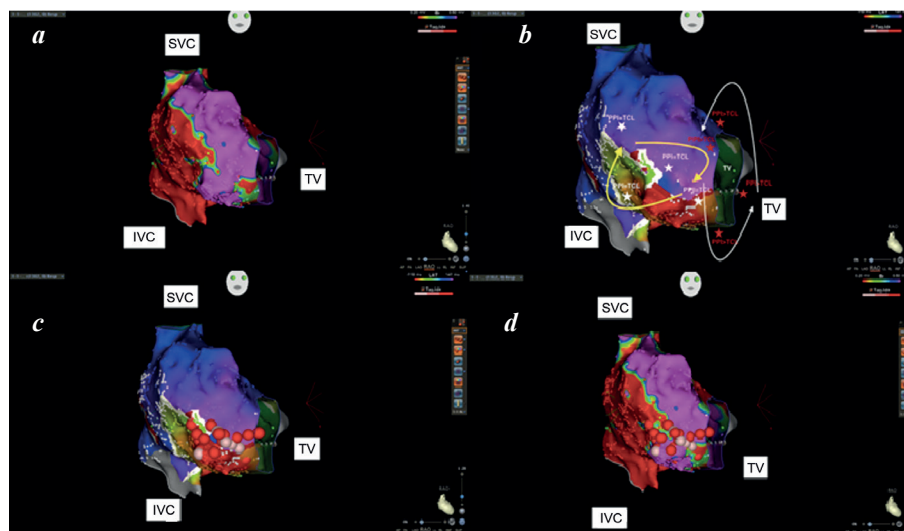
Two years later, the patient again felt a characteristic rhythmic heartbeat and increasing dyspnea at minor physical activity and sought medical help. During the examination, a recurrence of tachycardia and dysfunction of the biological mitral valve prosthesis was diagnosed, presenting as the formation of mitral insufficiency. This was attributed to the dysfunction of one

of the prosthetic flaps, characterized by a 0.4 cm tissue defect at the base of the flap adjacent to the aortic valve ring. Additionally, the flap exhibited areas of compaction. There was no evidence of a paraprosthetic fistula.

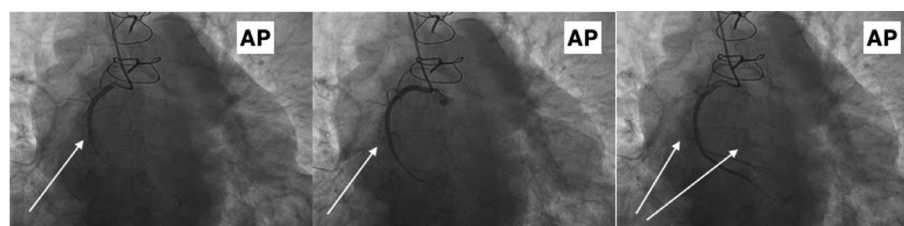
A decision was made to repeat SVT RFA. Given the presence of diffuse changes in the coronary arteries, hemodynamically insignificant stenoses of the anterior interventricular branch of the left coronary artery (up to 30-40%), and myocardial bridging detected two years earlier, routine coronary angiography was performed as part of the



**Fig. 2. Diagnostic coronaryography of the right coronary artery: a - projection of LAO 20, CAU 2, b - projection of RAO 6, CRA - 28.**



**Fig. 3. Mapping of the right atrium (RA): a - voltage map of the RA after previously performed ablation procedure of atypical right atrial flutter; b - electroanatomic (activation) map of the RA; c - electroanatomic map showing linear influence on the free wall of the RA; d - voltage anatomic map showing linear influence on the free wall of the RA, hereinafter SVC - superior vena cava, IVC - inferior vena cava, TV - tricuspid valve.**



**Fig. 4. A series of X-ray images with contrast of the right coronary artery in the direct projection, showing the «discharge» of contrast agent from the right coronary artery into the right atrium (indicated by arrows).**

preoperative preparation. No significant negative changes were observed; however, selective contrast imaging of the right coronary artery in the middle third projection demonstrated «dumping» of the contrast agent into the right atrium. Thus, a coronary-atrial fistula was diagnosed (Fig. 4). The consilium decided on conservative management of the patient in relation to the «finding» considering the absence of clinical and echocardiographic changes.

The patient is taken to the operating room for SVT RFA. Nephluoroscopic catheter ablation was performed with the CARTO 3 navigation system (Biosense Webster, USA), SmartTouch pressure force control catheter (Biosense Webster, USA), PENTARAY high-density mapping catheter (Biosense Webster, USA), Ablation Index mod-

ule (Biosense Webster, USA), and COHERENT module (Biosense Webster, USA) (Figs. a-c). Electroanatomic reconstruction of the RA revealed the circulation of the re-entry wave in the same location, but with a longer cycle of 292 ms.

Prior to nonfluoroscopic RFA, precautions were implemented, including catheterization of the left radial artery to monitor invasive blood pressure. This access route could also be utilized for potential interventional procedures on the coronary artery if necessary. A specialist from the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, equipped with all necessary instruments, was present at the operating table. Given the presence of a slow conduction zone (as indicated by the COHERENT module during high-density mapping of the right atrium with the PENTARAY catheter) at 8 mm from the right atrioventricular ring, a decision was made to apply a minimal number of radiofrequency energy applications with a power of 40 W and target Ablation Index (AI) values of 450 units (Fig. 5c).

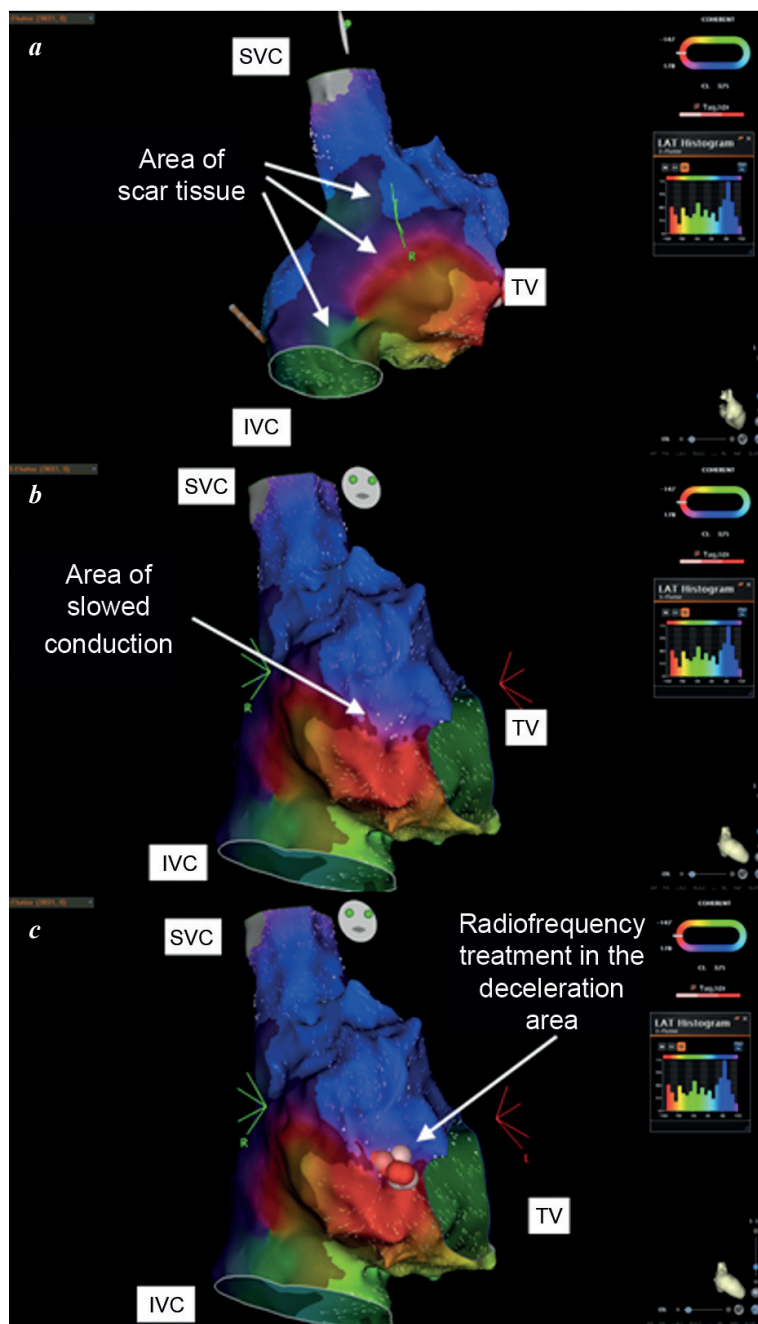
On ablation, restoration of sinus rhythm is noted with a slowing of the tachycardia cycle to 342 ms. No ST segment changes in 12 leads were detected during ablation and during 40 minutes of follow-up. Clinically, no pain or discomfort behind the sternum was noted by the patient. It was decided to perform control coronary angiography only in case of negative dynamics in clinical status.

The series of ECG, Holter monitoring on the next day after surgery, echocardiography showed no negative dynamics. The patient was discharged a day after surgery in a satisfactory condition. During the follow-up period - 12 months - no paroxysms of tachycardia were recorded on ECG. Improvements in clinical status are noted in the form of decreased dyspnea and improved exercise tolerance. However, these manifestations have not been eliminated. This may be due to persistent dysfunction of the MV prosthesis.

## DISCUSSION

Based on our findings, the occurrence of a coronary-atrial fistula during ablation in the right atrium using a catheter with tissue pressure force control and Ablation Index (AI) monitoring has not been previously reported in the world literature. The formation of coronary-atrial fistula in our case occurred after repeated RFA in RA using short-term high-power 50 W and Ablation Index module. Selective coronarography of the right coronary artery before the intervention showed no contrast agent discharge into the RA cavity.

The safe and effective use of such ablation parameters for performing linear exposures in the left atrium has been widely reported in the literature [2, 3]. Furthermore, in one of the initial studies utilizing the Ablation Index module, the authors reported that the use of the Ablation Index module during RFA in the right atrium was safe and effective.



**Fig. 5.** Electroanatomical reconstruction of the right atrium using PENTARAY catheter and COHERENT module (a, b); electroanatomical map of the right atrium after radiofrequency interventions in the critical isthmus region, where impulse conduction slowing was detected (c).

tion Index module, the target AI values were significantly higher than those reported in this paper, reaching up to 550 units. Currently, there is no standardized set of AI values established for ablations across different atrial regions. Therefore, each clinic uses a «proprietary» standard. In our center, we use an approach of applying impacts with minimal AI to ensure transmural damage to the atrial wall. Moreover, short, high-power exposures may reduce the likelihood of collateral organ damage. Similar ablation parameters are routinely used in daily clinical practice in our center to perform wide antral pulmonary vein orifice isolation in the treatment of AF. The implementation of this approach did not result in an increased incidence of complications or serious adverse events when compared to the standard methodology.

Instances of right coronary artery stenosis formation have been reported during radiofrequency applications in the

right atrium, such as in catheter ablation of typical atrial flutter [4-8]. Such complications may occasionally be attributed to anatomical peculiarities, including the subendocardial location of the right coronary artery or the reduced thickness of the myocardium above the artery in radiofrequency exposure. In some cases, it ended with stenting of the right CA. Moreover, in an animal experiment, it was shown that direct damage to the coronary artery and adjacent myocardium occurred in 8 out of 10 pigs [9]. On the other hand, Calkins et al, when performing RFA of typical AFI showed that the incidence of complications did not exceed 2.7%, and there was no mention of CA injury. In our case, the formation of asymptomatic right CA fistula occurred.

Further clinical studies are required to evaluate the efficacy and safety of radiofrequency intervention using a tissue pressure force-controlled catheter and Ablation Index module near the coronary arteries.

## REFERENCES

1. Jammatter JP, Wagner B, Berdat P, et al. Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital heart defects. 2002;123(2):258-62. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.119701>.
2. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Ablation Index guided 50 Watts ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: procedural data, lesion analysis and initial results from the FAFA AI High Power Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(12): 2724-2731. <https://doi.org/10.1111/jce.14219>.
3. Berte B, Hilfiker G, Russi I, et al. Pulmonary vein isolation using a Higher Power Shorter Duration CLOSE protocol with a surround flow ablation catheter. *Journal of Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11): 2199-2204. <https://doi.org/10.1111/jce.14122>.
4. Al Aloul B, Sirdudsson G, Adabag S, et al. Atrial Flutter Ablation and Risk of Right Coronary Artery Injury. *Journal of Clinical Medicine Research*. 7. 270-273. <https://doi.org/10.14740/jocmr1986w>.
5. Weiss C, Becker J, Hoffman M, et al. Can radiofrequency current isthmus ablation damage the right coronary artery? Histopathological findings following the use of a long (8 mm) tip electrode. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(5): 860-862. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.00860.x>.
6. Ouali S, Anselme F, Savoure A, et al. Acute coronary occlusion during radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(10): 1047-1049. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.01047.x>.
7. Raio N, Cohen TJ, Daggubati R, et al. Acute right coronary artery occlusion following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. *J Invasive Cardiol*. 2005;17(2): 92-93.
8. Sassone B, Leone B, Martinelli GN, et al. Acute myocardial infarction after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter: histopathological findings and etiopathogenic hypothesis. *Ital Heart J*. 2004;5(5): 403-407.
9. Paul T, Bokenkamp R, Mahner B, et al. Coronary artery involvement early and late after radiofrequency current application in young pigs. *Am Heart J*. 1997;133(4): 436-440. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70185-6](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70185-6).



<https://doi.org/10.35336/VA-1379>

# LEFT ATRIAL FIBROSIS AS AN ELECTROANATOMIC SUBSTRATE OF ATRIAL FIBRILLATION: POSSIBILITIES FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT

A.V.Mamarina, L.U.Martyanova, T.P.Gizatulina

*Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk, 111 Melnikaite str.*

*The article focuses on the role of left atrial (LA) fibrosis as the basis of the electroanatomic substrate in atrial fibrillation (AF), which determines not only the stability of AF but also the success of catheter ablation (CA). In the article the molecular and cellular aspects of LA fibrosis formation and possible mechanisms of arrhythmogenic effects of fibrotic tissue are considered in details, the methods of estimation of LA fibrosis size determining the effectiveness of CA in patients with AF are demonstrated. Current data on the possibilities of using circulating fibrosis biomarkers as predictors of fibrosis severity and recurrence of AF after CA are presented.*

**Key words:** atrial fibrillation; left atrial fibrosis; catheter ablation; circulating biomarkers

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 31.05.2024 **Revision received:** 05.07.2024 **Accepted:** 23.07.2024

**Corresponding author:** Mamarina Alexandra, E-mail: mamarinaav@infarkta.net

A.V.Mamarina - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, L.U.Martyanova - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, T.P.Gizatulina - ORCID ID 0000-0003-4472-8821

**For citation:** Mamarina AV, Martyanova LU, Gizatulina TP. Left atrial fibrosis as an electroanatomic substrate of atrial fibrillation: possibilities for quantitative assessment. *Journal of arrhythmology*. 2024;31(3): 64-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1379>.

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and is associated with an increased risk of stroke and heart failure, as well as increased mortality. The incidence of AF increases with age, and it is estimated that the number of adult patients with AF will more than double by 2050 [1].

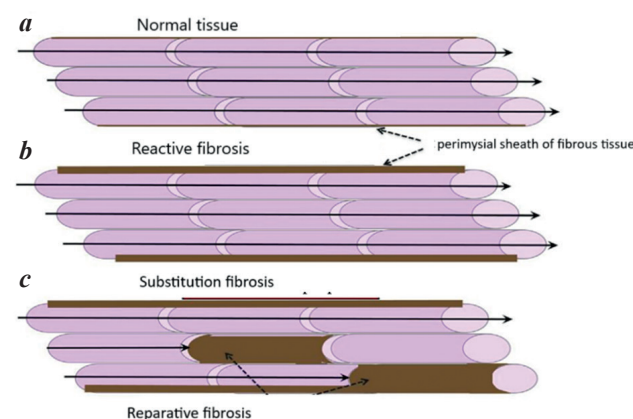
Atrial fibrosis has been found to be a key pathogenetic factor in the development and progression of AF [2], being a driver for the maintenance and progression of AF [3, 4]. It has been demonstrated that the efficacy of catheter ablation (CA) for AF is influenced by the extent of fibrous substrate present in the left atrium (LA) [5, 6]. Consequently, accurately predicting the severity of the electroanatomic substrate is a critical issue when selecting patients for CA.

## LA FIBROSIS AS THE BASIS OF ELECTROANATOMICAL SUBSTRATE OF AF

It has been demonstrated that the efficacy of CA for AF is influenced by the extent of fibrous substrate present in the LA [5, 6]. Consequently, accurately predicting the severity of the electroanatomic substrate is a critical issue when selecting patients for CA. Newly formed connective tissue fibers replace damaged myocardial cells, altering tissue hemostasis by promoting excessive accumulation of VM proteins. This subsequently leads to a disruption of the architectural integrity of the heart, thereby promoting atrial remodeling and dysfunction.

Modern etiopathologic classification distinguishes two types of fibrosis: reactive and reparative (replacement). Reactive fibrosis is characterized by the accumulation of collagen components within the connective tissue

space, both interstitially (between cells) and in the perivascular space, as well as in the perimysium. This accumulation results in the thickening of fibrous connective tissue surrounding muscle bundles, effectively isolating them from one another (Fig. 1). Interstitial fibrosis develops in the context of chronic damage, such as pressure overload (e.g., valve defects, hypertension), cardiac inflammation



**Fig. 1. Types of myocardial tissue fibrosis (modified from Nattel S. [8]):** *a - normal bundle of cardiac tissue consisting of longitudinally arranged cardiomyocytes surrounded by a perimysial sheath of fibrous tissue; b - reactive (interstitial) fibrosis increases the amount of perimysial fibrous tissue surrounding muscle bundles; c - replacement (reparative) fibrosis replaces dead cardiomyocytes and may interfere with longitudinal conduction. Arrows indicate longitudinal conductivity.*

(e.g., myocarditis), and metabolic disorders (e.g., obesity, diabetes mellitus), as well as the natural aging process. Interstitial fibrosis can accelerate longitudinal conduction in the myocardium, which is associated with the development of more resistant forms of AF [7].

Reparative or replacement fibrosis is initiated following the necrosis and apoptosis of cardiomyocytes, transforming necrotic regions of the myocardium into fibrotic scar tissue, which is predominantly composed of type I collagen (Fig. 1). The resulting areas of fibrosis disrupt the longitudinal bundles, creating distinct longitudinal conduction barriers. These areas are significantly more impaired in terms of electrical conduction and are more irreversible compared to reactive fibrosis.

Depending on the structure, size and distribution of fibrous tissue histologically the following types of fibrosis are distinguished: interstitial, in the form of thickening and expansion of VM; compact, consisting of dense areas of collagen; diffuse, characterized by mixed areas of myocardial and collagen fibers; patchy with the presence of areas of collagen bundles and long collagen strands.

Different patterns and types of fibrosis can coexist within a single atrium, and the distribution of fibrotic tissue significantly influences the electrical processes in the atrial myocardium (Fig. 2). For example, areas of fibrosis that separate myocardial muscle bundles from each other and impede normal conduction can promote impulse re-entry by causing slowed or «zigzag» conduction and the formation of unidirectional conduction blocks. The increased

number of fibroblasts alters cardiomyocyte properties such as conduction, resting potential, repolarization and excitability due to newly formed heterocellular junctions. In addition, fibroblasts can exert a proarrhythmic effect on cardiomyocytes «at a distance», through the secretion of paracrine factors, which leads to conduction slowing and changes in refractoriness [9].

Electrophysiological prerequisites for the occurrence of AF are mechanisms of abnormal pulse formation, such as automatism or trigger activity, arising due to spontaneous diastolic depolarization against the background of suprathreshold inward current of  $\text{Na}^+$  and  $\text{Ca}^{2+}$  ions in the 4th phase of the action potential (AP), shortening of the refractory period due to excessive release of  $\text{K}^+$  ions. Triggers originating in the atria at the pulmonary vein orifices become chaotic as they collide with sites with different conduction velocities and refractory periods and form one or more macroscopic circles of re-entry in one or both atria, leading to the onset of AF. During this process, myocardial cells undergo shortening of AP and refractory period due to decrease of depolarizing current of  $\text{Ca}^{2+}$  ions through L-type channels and increase of repolarizing current of  $\text{K}^+$  ions. The longer the atrium is in the state of fibrillation, the more pronounced are the processes of electrical remodeling in it, which can maintain AF.

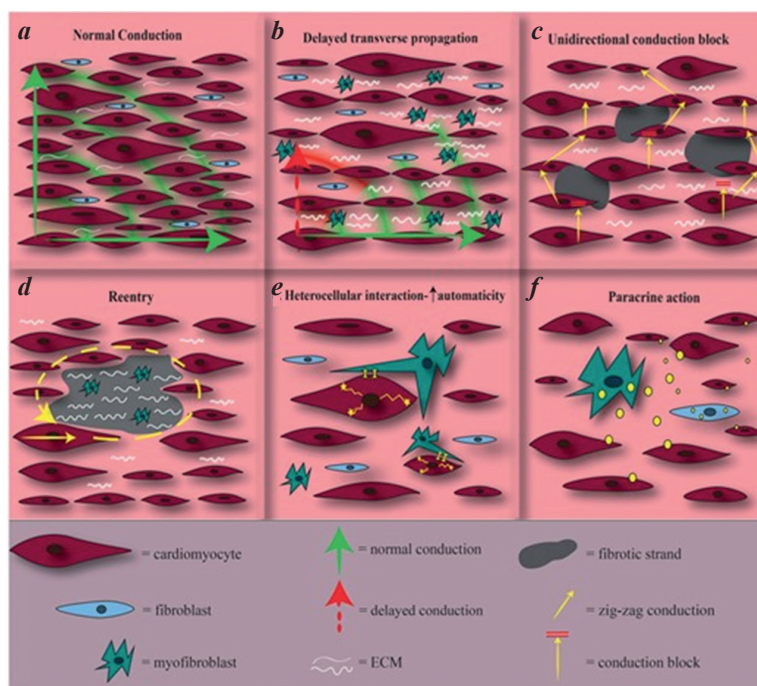
According to the spiral wave or rotor model, a re-entry wave has a resemblance to a spiral that rotates long and fast around a central core. The stability of this mechanism is attributed to high cellular excitability and a short period of atrial refractoriness. The developmental features and

stability of AF have been found to depend on the structure, size, and distribution of fibrous tissue. For example, the compact type of fibrosis is less arrhythmogenic compared to other forms of fibrosis and promotes organized rotation (flutter) of impulses around the area of fibrosis due to unidirectional re-entry type blockade [10]. Diffuse fibrosis contributes to the maintenance of AF due to a decrease in atrial conduction velocity, leading to spiral wave formation [11].

J.M. De Bakker et al. found that patchy fibrosis is arrhythmogenic due to the development of zigzag electrical conduction between different bundles and long tracts [12]. Interstitial fibrosis impairs transverse conduction by dividing myocardial bundles, while not affecting longitudinal conduction. It is this arrangement of thick interstitial collagen filaments that is closely associated with persistent and more persistent forms of AF [7, 13].

A significant contribution to understanding the pathophysiology of the relationship between atrial fibrosis and arrhythmogenesis was made by S.P.Krul et al. [14]. Their study highlighted the importance of the quality, rather than the quantity, of fibrous tissue in the pathogenesis of arrhythmogenic substrate formation by re-entry mechanisms, which contributes to the maintenance of AF.

B.J. Hansen et al. conducted simultaneous mapping of subendocardial and subepi-



**Fig. 2. Realization of proarrhythmogenic effects of fibrous tissue (adapted from Xintarakou A. [9]), where a - unaltered cardiac tissue with normal wavefront propagation; b - slowed propagation of the transverse wavefront due to interstitial collagen filaments that disrupt intercellular connections of myocytes; c - slowing of zigzag conduction and blockade of unidirectional conduction due to «spotty» fibrous barriers; d - fibrosis contributing to the re-entry mechanism; e - heterocellular gap junctions between myofibroblasts and cardiomyocytes leading to increased automaticity; f - paracrine action of fibroblasts/myofibroblasts.**

cardial atrial activation areas and subsequently compared these activation patterns with a magnetic resonance imaging (MRI) model of the atria. Researchers have confirmed that fibrosis disrupts myocardial structure, creating obstacles to both longitudinal and transverse conduction, thereby establishing an anatomical substrate conducive to the maintenance of AF [15]. Thus, an understanding of the role of fibrosis as a maintenance substrate of AF has now been developed.

### CELLULAR AND PARACRINE MECHANISMS OF FIBROSIS FORMATION

Cardiomyocyte death is often the initial event responsible for activation of fibrotic processes in the myocardium. In other cases, damaging stimuli (such as pressure overload or myocardial inflammation) may activate profibrotic pathways in the absence of cell death. Several cell types are involved in the fibrotic remodeling of the heart; however, in all conditions associated with cardiac fibrosis, a key cellular event is the transdifferentiation of fibroblasts into secretory and contractile cells known as myofibroblasts.

Myofibroblasts, arising from fibroblasts and other epitheliocytes by epithelial-mesenchymal transition, have high sensitivity to profibrogenic and proinflammatory mediators, and are capable of secreting specialized VM proteins: fibronectin, periostin, collagens of type I and III (these types are characteristic exclusively for cardiac fibrosis). Additionally, myofibroblasts have contractile activity due to the presence of smooth muscle actin  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) and mechanically act on intercellular matter.

Monocytes, macrophages and mast cells are able to produce and secrete a large number of proinflammatory mediators such as cytokines (interleukin-1 [IL-1 $\beta$ ], tumor necrosis factor [TNF- $\alpha$ ], and interleukin-6 [IL-6]) and profibrotic growth factors such as transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), platelet-derived growth factor (PDGF), and fibroblast growth factor (FGF), thereby participating in the inflammatory and reparative response after myocardial injury (Fig. 3). Increased levels of mast cell-derived chymase, tryptase, and histamine also stimulate fibroblast proliferation and collagen synthesis, and enhance connective tissue growth factor (CTGF) synthesis. Macrophages produce renin and angiotensin-converting enzyme, molecules that promote the production of angiotensin II (ATII), in large quantities. It has been observed that patients with AF have increased infiltration of left atrial auricular macrophages compared to patients with sinus rhythm [16]. In the study of C.H.Liao et al. it was shown that the accumulation of mast cells in the atria is pathogenetically associated with atrial fibrosis through the expression of growth factor PDGF-A and increases myocardial susceptibility to AF [17].

T cells located in the myocardium have different functions: for example, Th1 and CD8+ cells have antifibrotic functions because they

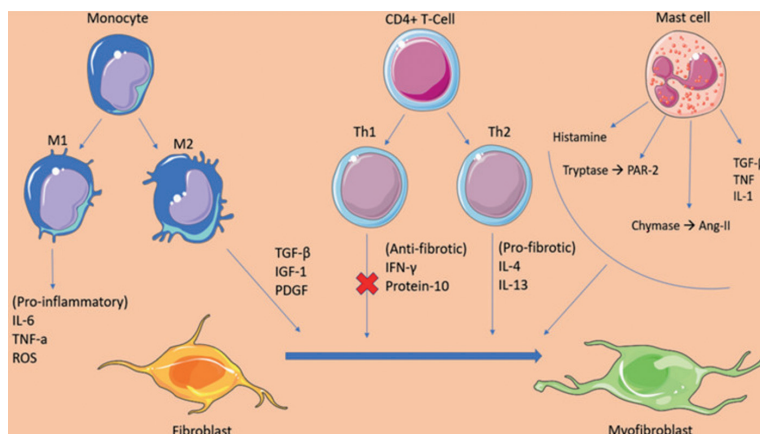
release mediators that inhibit the action of the profibrotic TGF- $\beta$  (Fig. 3). Cytotoxic T cells, Th2 exhibit significant profibrotic activity by secreting IL-4 and IL-13, molecules that directly stimulate collagen secretion, or by activating TGF- $\beta$ . Endothelial cells may undergo endothelial to mesenchymal transition, directly contributing to the expansion of the fibroblast pool in the fibrotic heart, with the potential for perivascular fibrosis.

Several studies suggest that under conditions of stress, viable cardiomyocytes may also contribute to the development of interstitial fibrosis by activating interstitial fibroblasts: with adenosine triphosphate release being one of the early signals that activate fibroblast responses after cardiac injury.

Among the various growth factors, TGF $\beta$ , FGF, and PDGF have been best studied. Elucidating their role and associated biomarkers involved in signaling pathways is an important goal to identify the mechanisms causing cardiac fibrosis.

TGF- $\beta$  is a key regulator of the fibrotic process. TGF- $\beta$  is found in three isoforms (TGF- $\beta$ 1, 2 and 3) encoded by three different genes. Of greatest interest is TGF- $\beta$ 1, a proinflammatory cytokine that plays a central role in the transformation of fibroblasts into myofibroblasts. TGF- $\beta$ 1 induces the expression of myofibroblast markers and profibrotic growth factors (such as CTGF, FGF). Moreover, TGF- $\beta$ 1 regulates VM remodeling by promoting an imbalance between profibrotic and fibrotic matrix metalloproteinase (MMP/TIMP) enzymes. The enhancing effect of TGF- $\beta$  occurs when reactive oxygen species (ROS) are released in a positive feedback type [19].

Proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6) act on cardiac fibroblasts to enhance proinflammatory cytokine production



**Fig. 3. Cellular mediators of atrial fibrosis (adapted from Sagris M. [18]).** Immune cells such as monocytes, CD4+ T cells and mast cells contribute to tissue fibrosis by secreting profibrotic factors and regulatory molecules that enhance the activation and differentiation of fibroblasts into myofibroblasts. Antifibrotic mediators secreted by Th1 cells that are gradually replaced by the products of profibrotic Th2 cells have been shown. TGF $\beta$ , transforming growth factor beta; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; PDGF, platelet-derived growth factor; IL-1, interleukin 1; IL-4, interleukin 4; IL-6, interleukin 6; IL-10, interleukin 10; ROS - reactive oxygen species; IFN $\gamma$  - interferon gamma; IGF-1 - insulin-like growth factor 1; Th1 - T helper type 1; Th2 - T helper type 2; PAR-2 - protease-activated receptor 2; Ang-II - angiotensin.

and indirectly promote VM accumulation by regulating CTGF production. Interleukin-33 (IL-33), a member of the interleukin-1 family, realizes its effects through IL-1R4 (ST2) receptors. IL-33 is released from damaged cardiac cells and binds to the transmembrane receptor ST2L, preventing cardiomyocyte death. In response to injury, cardiac fibroblasts and cardiomyocytes produce a soluble form of the IL-33 receptor called sST2 in large quantities. When sST2 levels are elevated, due to obstruction of signaling through the IL-33/ST2L receptor system, the cardioprotective effects of IL-33 are attenuated and the profibrotic response is enhanced.

The renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamines, and endothelin-1 stimulate fibrosis in a variety of ways, both related to TGF- $\beta$  and independent of it. In the classical pathway of angiotensinogen conversion to angiotensin I by renin, further conversion to ATII by angiotensin-converting enzyme or chymase follows. ATII via type 1 receptor increases the secretion of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ ), free radical oxidation, promotes fibroblast proliferation and their collagen synthetic activity through AT1-receptor-dependent interactions, through the production of TGF- $\beta$ , PDGF. Aldosterone also increases the synthesis of pro-inflammatory, pro-oxidant molecules, TGF- $\beta$ .

Reactive oxygen species (ROS) are involved in the profibrotic differentiation of fibroblasts into myofibroblasts by regulating collagen synthesis and matrix metalloproteinase (MMPs) activity, the main enzymes of BM degradation. Increased oxidative stress activates MMPs and reduces fibrillar collagen synthesis in cardiac fibroblasts [8].

Fibroblasts that have been activated by angiotensin-II, PDGF, TGF- $\beta$ , and CTGF synthesize and release profibrotic mediators such as PDGF, TGF- $\beta$ , independent-

ly maintaining and potentiating the fibrotic process. In this process, the ATII/TGF $\beta$ /CTGF-based triad enhances cardiac fibroblast activation [20].

It seems that basic research aimed at studying the pathogenesis of atrial fibrosis formation may help to develop new diagnostic approaches and therapeutic targets in patients with AF.

## WAYS TO ASSESS THE SEVERITY OF ATRIAL FIBROSIS

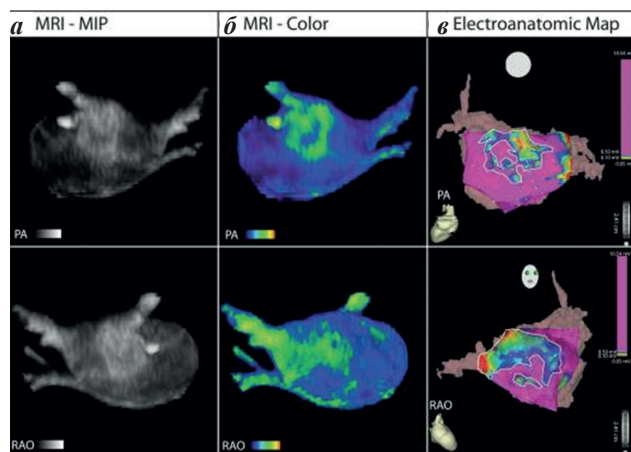
Magnetic resonance imaging with delayed gadolinium contrast is an established volumetric analysis and imaging modality for the assessment of LA remodeling and allows identification and quantification of atrial fibrosis. Contrast enhancement is due to delayed washout of gadolinium from damaged tissue with disruption of structure, as opposed to normal atrial tissue.

To date, an MRI protocol for visualization of LA fibrosis has been developed. The DECAAF study used Corview image processing and analysis software developed and patented at UTAH [6]. This software allows a complete process of segmentation of the LA wall, identification of fibrosis and export of the final 3D models, manually tracking the blood pool in the pulmonary veins in each slice of the MRI volume and defining endocardial and epicardial boundaries. To assess fibrosis, the algorithm automatically selects intensity thresholds, offering Gaussian intensity distributions for fibrotic tissue (enhanced voxels) and healthy myocardium. The typical threshold value is in the range of 2 to 4 SD.

For three-dimensional visualization of LA fibrosis, color coding is more commonly used, with blue representing healthy tissue and green and yellow representing contrast-enhanced (i.e., fibrotic) tissue (Figure 5). The group of N.F.Marrouche et al. proposed the UTAH classification for quantitative analysis of fibrosis by stages, based on the increase of fibrosis content in the LA wall as a percentage of the total area of the LA wall: stage I is defined as <10%, stage II - from 10 to 20%, stage III - from 20 to 30% and stage IV - >30% [6]. The severity stage of LA fibrosis has been shown to correlate with the results of catheter ablation of AF, regardless of the presence of other comorbidities or the nature of AF [21].

Three-dimensional electroanatomic mapping (EAM), including activation and bipolar (voltage) mapping, allows to assess, in addition to anatomy, the heterogeneity of electrophysiologic properties of atrial myocardium relevant to arrhythmias, i.e., to detect arrhythmogenic electroanatomic substrate. Bipolar mapping is actively used to identify low-voltage zones (LVZs) and scar areas as surrogate markers of atrial fibrosis in AF [22]. It has been observed that LVZs are associated with fragmented electrical impulse transmission and slowed conduction, which may contribute to the formation of a re-entry mechanism. Improvements in mapping with the advent of multipole mapping electrodes and additional modules in navigation systems have contributed to the wider application of this method.

R.S.Oakes et al. revealed that the LVZs recorded in bipolar EAM of the LA correlate closely with the areas retaining contrast during MRI and the severity of LA fibrosis (Fig. 4) [23]. L.C.Malcolme-Lawes et al. when comparing



**Fig. 4. Relationship between magnetic resonance imaging and electroanatomic mapping data of the left atrium in posterior (PA) and right anterior oblique (RAO) projections. Segmented MRI (a) reveals distinct areas of enhancement in the posterior wall of the LA and interatrial septum. The color 3D model (b) of the LA allows for a clearer delineation of contrast enhancement zones. Low-voltage areas (delineated by white lines) detected during electroanatomic mapping (c), in the region of the posterior wall of the LA and septum, correlate with areas of contrast enhancement detected during MRI. Adapted from Oakes R.S. et al [23].**

MRI with EAM data in 50 patients with AF, also found an association between areas with increased gadolinium accumulation and LVZ in the LA [24].

Most current studies use regions with reduced voltage/contrast characteristics as a surrogate marker of arrhythmogenic fibrotic substrate of AF [6, 21, 25, 27]. A. Verma et al. in a study of 700 patients found that the presence of extensive scar areas, registered during EAM in the form of no voltage or bipolar signal amplitude  $\leq 0.05$  mV, and low voltage areas with signal amplitude  $\leq 0.5$  mV, are independent predictors of AF recurrence after performed CA [26].

Z. Liu et al. found that a higher level of total LVZ as a % of LA area is a major risk factor for the development of long-period persistent AF, and indicates that LVZ is associated with the persistence and maintenance of AF [27]. The distribution of LVZs differed at different stages of AF, with predominant localization along the anterior wall in paroxysmal AF, with further spread to the septum in persistent AF, and transition to the posterior wall and the bottom of the LA in long-term persistent and permanent forms of AF, which may be of importance for CA [27].

Endomyocardial biopsy is the most reliable method of detecting and clarifying the degree of LA fibrosis, but given its invasive nature and high risk of complications, this diagnostic method is not used in routine practice. In the HEAL-AF and HEAL-AF2 studies, Y. Takahashi et al. found an association between atrial structural remodeling detected histologically by atrial biopsy and the presence of LVZs detected by EAM [28]. Such histologic factors as diffuse interstitial fibrosis without signs of replacement fibrosis, increased intercellular space, and loss of myofibrils were significantly associated with decreased electroanatomic characteristics (decreased voltage, signal fractionation, and slowed conduction). Additionally, it was found that the percentage increase in LA fibrosis, increased intercellular space and decreased cardiomyocyte nuclear density were more pronounced in the persistent form of AF, compared to the paroxysmal form [28]. Thus, instrumental imaging techniques have great diagnostic value but are invasive, time-consuming, and difficult to reproduce, making the search for more accessible markers of atrial fibrosis an important challenge.

#### EVALUATION OF FIBROSIS ZONE SIZE IN PREDICTING RECURRENCE AFTER CA

Several models have been developed to predict the efficacy of catheter ablation in patients with AF. In a prospective multicenter study, J. Kosiuk et al. developed the DR-FLASH prognostic model, including the following factors for recurrent AF after CA: diabetes mellitus, renal dysfunction, persistent form of AF, LA diameter  $>45$  mm, age  $>65$  years, female gender, arterial hypertension. The DR-FLASH model was also effective in predicting the presence of areas of LA fibrosis: with each score, the probability of having areas of LA fibrosis increased 2.2-fold. In addition, the risk of recurrent AF after pulmonary vein orifice isolation increased 1.3-fold with each score and was almost 2-fold higher in patients with a DR-FLASH score  $>3$  points [29].

N.F. Marrouche et al. are one of the first researchers who proved the relationship between the recurrence of AF

after CA and the severity of LA fibrosis detected by cardiac MRI: a direct correlation between the area of LA fibrosis and the probability of AF recurrence was obtained; moreover, the relationship was significantly stronger at a lower stage of fibrosis ( $<10\%$ ) than at a higher one ( $>30\%$ ) [6]. Similar results were obtained by Akoum et al. who found that patients with a higher degree of fibrosis assessed before CA had a higher chance of developing a recurrence of AF after ablation [5].

A group of Russian investigators in a prospective observational study on 181 patients demonstrated that an increase in % electroanatomic substrate area was shown to be the only independent predictor of recurrence of AF after both primary radiofrequency ablation of pulmonary vein orifices and after repeated procedures. In addition to substrate area, duration of history of AF and LA size were independent predictors of recurrence after repeat CA [30]. The results of a prospective study by E.V. Dedukh et al. of 64 patients after primary pulmonary vein aperture isolation showed that the presence of LVZ  $>20\%$  was an independent predictor of AF recurrence [31].

G.A. Begg et al. studied the role of circulating biomarkers as predictors of recurrent AF after CA, along with LVZ, clinical and echocardiographic parameters. Of the factors studied, LVZ area greater than 30% was the only independent variable predicting recurrent AF after performed CA [32].

T. Yamaguchi et al. also confirmed the significance of increased LVZ as a predictor of recurrence of persistent AF; moreover, recurrence of persistent AF was more frequent in patients with UTAH stage IV fibrosis compared to stages I-III. The authors attributed the higher rate of AF recurrence in stage IV fibrosis to more pronounced residual fibrosis, which acts as an anatomical substrate of AF [33].

#### POSSIBILITIES OF CIRCULATING BIOMARKERS AS PREDICTORS OF LA FIBROSIS AND CA RECURRENCE

The concept of molecular biomarkers in risk stratification of patients with AF has been widely developed in the last decade [34], yet the use of circulating fibrosis markers as possible predictors of fibrosis size and CA efficacy is poorly understood and seems promising.

A meta-analysis by Hui Jiang et al. included 36 studies that summarized data on 11 blood markers. Some biomarkers have convincingly demonstrated their association with recurrences of AF after CA [35]. Baseline elevated levels of biomarkers such as atrial natriuretic peptide (ANP) (but only in the absence of structural heart pathology), brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-pro-BNP), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (only in Asian studies), low-density lipoprotein (LDL), tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) were associated with an increased risk of recurrent AF after CA [35].

Natriuretic peptides (NUPs) comprise a class of proteins with diuretic and natriuretic actions, and ANP and BNP are two common NUPs in clinical practice. Volume expansion or pressure overload initiates the production of NT-proBNP, it has a longer half-life 6 times that of BNP, making it easier to detect in the blood. BNP and NT-proBNP are the best prognostic indicators to assess prognosis and

monitor heart failure (HF) and complement clinical risk factors to assess a patient's risk of developing AF.

Large cohort studies (Cardiovascular Health Study, and the CHARGE-AF Consortium) have confirmed the association between NT-proBNP concentration and the development of AF [36, 37]. Y.Yuan et al. found a significant relationship between the initial level of NT-proBNP and the recurrence of AF after ablation [38]. G.A.Begg et al. in a prospective study did not confirm the prognostic role of circulating fibrosis biomarkers (N-terminal propeptide of procollagen type III, PIIINP, galectin-3, fibroblast growth factor 23, FGF-23, and C-terminal telopeptide of collagen type I, ICTP) as predictors of AF recurrence after AF ablation, in contrast to NT-proBNP area [32].

The most studied biomarkers in chronic HF patients with preserved left ventricular ejection fraction in recent decades are the inflammatory and fibrosis biomarkers sST2 and GDF-15.

ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, stimulating growth factor expressed gene 2, also known as IL1RL1 and Suppression of tumorigenicity 2) is a member of the interleukin-1 (IL-1) receptor family that plays a central role in the regulation of immune and anti-inflammatory responses [39]. ST2 exists in two forms: a transmembrane receptor (ST2L), and a soluble form of sST2 that circulates freely in the blood. ST2L is a membrane-bound receptor for which IL-33 is a functional ligand. IL-33 can act as both a pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine. With respect to the heart, IL-33 is thought to exert cardioprotective effects by reducing fibrosis and manifestations of hypertrophy in mechanically stressed tissues. The soluble form of ST2L, sST2, is released into the blood and acts as a trap receptor for IL-33, inhibiting the effects of IL-33/ST2L signaling. Elevated concentrations of sST2 freely circulating in the bloodstream attenuate the systemic biological effects of IL-33, thus excess sST2 leads to cardiac fibrosis. There are only sporadic reports on the association of sST2 concentration with LA fibrosis and CA outcomes in AF.

The aim of the study conducted by Z.Wang et al. was to investigate the potential of serum sST2 levels in predicting the extent of LVZ [40]. The results showed that sST2 with a threshold value of 26.65 ng/mL was the only independent predictor of LVZ area >20%. In addition, patients with sST2 levels <26.65 ng/mL were significantly less likely to have a recurrence of AF after 12 months of follow-up, which, according to the authors, can be used as a predictor of recurrent AF after CA [40].

H.Liu et al. in 2020 published the results of a prospective study that evaluated the role of sST2 in predicting the recurrence of AF in a group of 258 patients after CA. Preoperative sST2 levels were found to be significantly higher in patients with recurrence than in patients without recurrence (31.3 ng/mL vs. 20.3 ng/mL,  $p < 0.001$ ). Some of the patients

in the study underwent repeat CA, with newly performed endocardial mapping. Finally, it was obtained that sST2 level >26.9 ng/mL was a predictor of recurrent AF with «new abnormalities» in endocardial mapping with a sensitivity of 100% and specificity of 75.9% [41].

Growth differentiation factor-15 (GDF-15, MIC-1) is a member of the transforming growth factor  $\beta$  superfamily. GDF-15 is produced by cardiomyocytes, adipocytes, macrophages, and endothelial cells, and expression is regulated by proinflammatory cytokines including (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , and IL-6. GDF-15 exerts anti-inflammatory effects, leading to inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF- $\alpha$  secretion by macrophages. Increased GDF-15 levels have been found to be associated with increased mortality and incidence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome, coronary heart disease, and HG [42]. In the large multicenter ARISTOTLE and RE-LY trials, GDF-15 has shown to be a risk factor for major bleeding, mortality, and stroke in AF [43]. It is suggested that GDF-15 may be involved in atrial structural remodeling by enhancing collagen synthesis and transformation, and fibroblast proliferation.

Our research group found a direct correlation of GDF-15 level with LVZ area and LA volume index. It was also obtained that GDF-15 levels above a threshold level of 840 pg/mL may be an independent predictor of LVZ area >30%, which is associated with severe fibrosis and expected poor CA performance [44]. Y.Wei et al. studied the relationship of GDF-15 level with CA outcomes: it was found that the initial elevated level of GDF-15 before CA correlated with the degree of LA remodeling and was associated with an increased risk of AF recurrence [45].

V.A.Ionin et al. studied in patients with AF and metabolic syndrome the association of profibrogenic biomarkers galectin-3 and GDF-15 with the risk of AF recurrence within 12 months after radiofrequency ablation. Epicardial fat thickness, the degree of left atrial fibrosis, and galectin-3 and GDF-15 concentrations have been identified as independent predictors of recurrent AF after ablation [46].

Thus, the available data suggest the feasibility of further studies to investigate the role of proinflammatory and profibrotic biomarkers as predictors of fibrosis severity in patients with AF referred for CA.

## CONCLUSION

A personalized approach based on quantifying or predicting the severity of the electroanatomic substrate of atrial fibrillation is warranted in selecting the optimal treatment strategy for patients. Currently, the application of circulating proinflammatory and profibrotic biomarkers signaling specific pathogenetic mechanisms at different stages of the atrial fibrillation continuum is promising and requires further investigation.

## REFERENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. World-wide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129: 837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
2. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1: 62-73. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>
3. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc.*

- Electrophysiol.* 2012;23(7): 797-9. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02341>.
4. Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38:14-19. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514>.
  5. Akoum N, Morris A, Perry D, et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: An LGE-MRI Study. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;27(9): 25-31. <https://doi.org/10.4137/CMC.S22100>.
  6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311(5): 498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>.
  7. Kawamura M, Munetsugu Y, Kawasaki S, et al. Type III procollagen-N-peptide as a predictor of persistent atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Europace.* 2012;14(12): 1719-25. <https://doi.org/10.1093/europace/eus162>.
  8. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(5): 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.03.002>.
  9. Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, et al. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace.* 2020;22(3): 342-351. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa009>.
  10. Fast VG, Kléber AG. Cardiac tissue geometry as a determinant of unidirectional conduction block: Assessment of microscopic excitation spread by optical mapping in patterned cell cultures and in a computer model. *Cardiovasc Res.* 1995;29: 697-707. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(96\)88643-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(96)88643-3).
  11. Ten Tusscher KH, Panfilov AV. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue. *Europace.* 2007;9 Suppl 6: vi38-45. <https://doi.org/10.1093/europace/eum206>.
  12. De Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation.* 1993;88(3): 915-26. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.3.915>.
  13. Nezlobinsky T, Solovyova O, Panfilov AV. Anisotropic conduction in the myocardium due to fibrosis: The effect of texture on wave propagation. *Sci Rep.* 2020;10: 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57449-1>.
  14. Krul SP, Berger WR, Smit NW, et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(2): 288-295. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001752>.
  15. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J.* 2015;36(35): 2390-401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
  16. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4): 230-43. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2>.
  17. Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, et al. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest.* 2010;120(1): 242-53. <https://doi.org/10.1172/JCI39942>.
  18. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1): 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>.
  19. Bertaud A, Joshkon A, Heim X, et al. Signaling Pathways and Potential Therapeutic Strategies in Cardiac Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2): 1756. <https://doi.org/10.3390/ijms24021756>.
  20. Li CY, Zhang JR, Hu WN, et al. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(3):9. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4842>.
  21. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2010;7: 1475-1481. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.06.030>.
  22. Pavlov AV, Gizatulina TP, Kuznetsov VA. Electroanatomic bipolar mapping for detection of arrhythmogenic substrate in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology.* 2019;26(4): 32-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-32-38>.
  23. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009;119(13): 1758-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877>.
  24. Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm.* 2013;10(8): 1184-91. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.030>.
  25. Sim I, Bishop M, O'Neill M, et al. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;56(3): 213-227. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00537-8>.
  26. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2): 285-92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.035>.
  27. Liu Z, Xia Y, Guo C, et al. Low-Voltage Zones as the Atrial Fibrillation Substrates: Relationship With Initiation, Perpetuation, and Termination. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8: 705510. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.705510>.
  28. Takahashi Y, Yamaguchi T, Otsubo T, et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2023;44(35): 3339-3353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad396>.
  29. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm.* 2015;12(11): 2207-12. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.003>.
  30. Orshanskaya VS, Kamenev AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. Observational prospective study results. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;8(8): 82-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>.
  31. edukh EV, Yashkov MV, Taymasova IA, et al. Algorithm for determining the fibrosis stage using high-density mapping. *Journal of Arrhythmology.* 2022;29(3):29-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-04>.
  32. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial volt-

- age, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1): e0189936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189936>.
33. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Fukui A, et al. Impact of the extent of low-voltage zone on outcomes after voltage-based catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2018;72(5): 427-433. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.04.010>.
  34. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1) :152-64. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>
  35. Jiang H, Wang W, Wang C, et al. Association of pre-ablation level of potential blood markers with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2017;19(3): 392-400. <https://doi.org/10.1093/europace/euw088>.
  36. Sinner MF, Stepas KA, Moser CB, et al. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies. *Europace*. 2014;16: 1426-33. <https://doi.org/10.1093/europace/euu175>.
  37. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal proB-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009;120: 1768-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265>
  38. Yuan Y, Nie B, Gao B, et al. Natriuretic peptides as predictors for atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(19): e33704. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033704>.
  39. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardio-protective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117: 1538-1549. <https://doi.org/10.1172/JCI30634>.
  40. Wang Z, Cheng L, Zhang J, et al. Serum-Soluble ST2 Is a Novel Biomarker for Evaluating Left Atrial Low-Voltage Zone in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit*. 2020;26: e926221. <https://doi.org/10.12659/MSM.926221>.
  41. Liu H, Wang K, Lin Y, et al. Role of sST2 in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(11): 1235-1241. <https://doi.org/10.1111/pace.14029>.
  42. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1): 140-151. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255174>.
  43. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130(21): 1847-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204>.
  44. Gizatulina TP, Martyanova LU, Mamarina AV, et al. Prediction of low-voltage areas in the left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation by non-invasive markers. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 32-39 (In Russ). <https://doi.org/10.35336/VA-1161>.
  45. Wei Y, Liu S, Yu H, et al. The Predictive Value of Growth Differentiation Factor-15 in Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *Mediators of Inflammation*. 2020;21: 8360936. <https://doi.org/10.1155/2020/8360936>
  46. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5184>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1335>

Therapeutic Potential of Flecainide for Cardiac Arrhythmias:  
A Short Review of Studies and Clinical Recommendations

H.I. Condori Leandro, D.S. Lebedev, E.N. Mikhaylov

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

*Flecainide is a IC antiarrhythmic drug with a history of more than 30 years, nowadays it is widely used for the management of acute episodes of atrial fibrillation and sinus rhythm maintenance, however, firstly was approved for the treatment of ventricular arrhythmia and later due to the results of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial was contraindicated in patients with ischemic structural heart disease. Of note, flecainide use is feasible in different clinical situations, such as catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, for unmasking Brugada syndrome, and for patients with long QT syndrome. In our country, flecainide is new for clinical use; therefore, the clinical experience with flecainide is limited. In this review article, we aim to describe the use of flecainide and its role in the management of cardiac arrhythmias.*

**Key words:** flecainide; class IC antiarrhythmic drug; ventricular arrhythmias; atrial fibrillation

**Conflict of Interests:** the work was supported by Mir-Pharm LLC.

**Funding:** the work was supported by Mir-Pharm LLC.

**Received:** 19.08.2024 **Accepted:** 20.08.2024

**Corresponding author:** Heber Ivan Condori Leandro, E-mail: [ivan.condori.md@gmail.com](mailto:ivan.condori.md@gmail.com)

H.I. Condori Leandro - ORCID ID 0000-0003-3246-5948, D.S. Lebedev - ORCID ID 0000-0002-2334-1663, E.N. Mikhaylov - ORCID ID 0000-0002-6553-9141

**For citation:** Condori Leandro HI, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Therapeutic potential of flecainide for cardiac arrhythmias: a short review of studies and clinical recommendations. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(3): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1397>.

In the era of widespread availability of catheter ablation of arrhythmias, antiarrhythmic drugs remain the cornerstone of therapy and maintenance of sinus rhythm [1, 2]. Among the IC class antiarrhythmic drugs, flecainide a drug developed in the 70s and later approved for use in a number of countries in the 1980s [3], is an antiarrhythmic agent mainly used for the prevention of atrial fibrillation (AF) recurrent episodes, ventricular arrhythmias in some categories of patients, as well as for termination and prevention of recurrence of supraventricular tachycardia (SVT). Although flecainide has a long history and has been studied in a number of clinical trials for a wide range of heart rhythm disturbances [4-7], its market availability has been limited to some countries. Over the past few years, the geography of the drug's presence has significantly expanded [8], and in 2024, flecainide became available in Russia, expanding the possibilities of drug therapy for patients. However, it remains a new drug for health care practitioners (Fig. 1). This review article presents the results of some recent studies on the use of flecainide in the treatment of cardiac arrhythmias.

#### BASIC DATA ON PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS

When taken orally, flecainide is well absorbed, its bioavailability is 90-95%, it does not undergo significant systemic metabolism in the liver. Flecainide binds to plasma proteins by 32-58%, passes through the placenta and is excreted in breast milk. Flecainide is intensively metabolized

by the cytochrome P450 CYP2D6 isoenzyme. Flecainide and its metabolites are excreted mainly in the urine, only 5% of the administered dose is excreted with faeces [9]. The rate of excretion of flecainide decreases with renal insufficiency, liver diseases, heart failure and with a pH increase in urine (alkalinization). The half-life is 12-27 hours [10].

Flecainide binds to the sodium channels of cardiomyocyte membranes, causing a powerful slowdown in the conduction of cardiac impulse and suppression of spontaneous ventricular extrasystoles. Flecainide binds strongly to fast sodium channels and, thus, slows down the rate of depolarization and reduces conduction in the atria, atrioventricular node, ventricles and Purkinje fibers. The most pronounced effect is observed in Purkinje fibers. Flecainide also increases the refractoriness of anterograde-conducting and, especially, retrograde-conducting accessory atrioventricular pathways [11]. On an ECG, the effect of flecainide is manifested by a prolongation of the PR interval and an expansion of the QRS complex, which may be accompanied by a prolongation of the QT interval. The effect on the JT interval is insignificant [12]. Flecainide usually has no effect on heart rate. Flecainide intake may be accompanied by a decrease in left ventricular ejection fraction due to a negative inotropic effect [13].

#### ATRIAL FIBRILLATION

##### Atrial fibrillation termination

In accordance with the Guidelines for the diagnosis and management of AF of the European Society of Car-

diology (ESC) 2020, the use of flecainide is indicated in patients without significant left ventricular hypertrophy, systolic left ventricular dysfunction or coronary heart disease for conversion to sinus rhythm [14]. Flecainide can be used orally (including “pill in the pocket”), or intravenously, which leads to a rapid (3–5 hours) restoration into sinus rhythm in >50% of patients (51% after 3 hours, 72% after 8 hours). In addition, it is advisable to simultaneously prescribe a drug that slows down atrioventricular conduction to prevent the transformation of AF into atrial flutter with conduction 1:1 to the ventricles. Sinus rhythm restoration with intravenous flecainide usually requires hospitalization and medical supervision. Oral administration only requires medical control. To date, a series of studies has been published estimating the time to restore the sinus rhythm in AF after administration of flecainide.

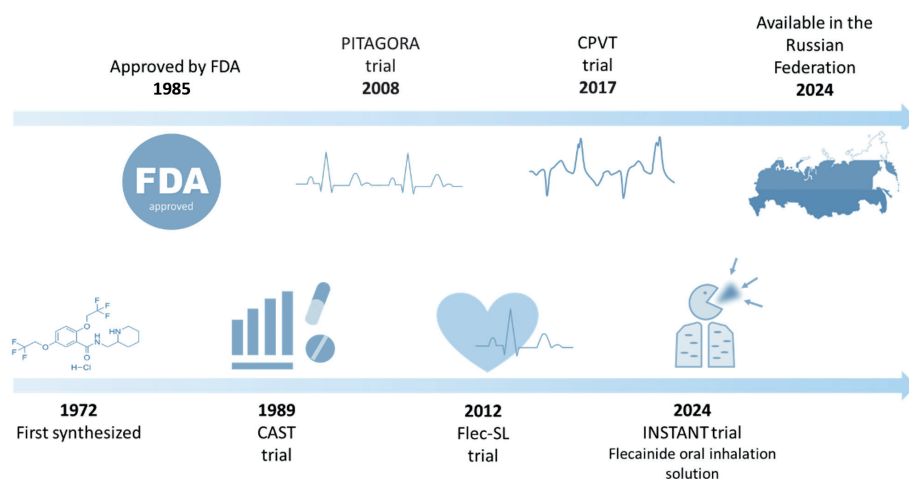
In a randomized study by G.Boriani et al., flecainide was used to convert recent AF (<48 hours) [15]. Four hundred and seventeen patients without heart failure were hospitalized and randomized to the following groups: (1) placebo in 121 patients; (2) intravenous amiodarone at a dose of 5 mg/kg bolus, followed by 1.8 g/24 hours in 51 patients; (3) propafenone intravenously, 2 mg/kg bolus, for 0.0078 mg/kg/min in 57 patients; (4) propafenone orally, 600 mg orally once in 119 patients; (5) flecainide 300 mg orally once in 69 patients. Interestingly, in the placebo group, recovery of sinus rhythm within 8 hours was observed in 37% of patients, in the amiodarone group, the frequency of conversion, although higher, did not significantly differ from the placebo group (57%). In the flecainide and propafenone groups, the frequency of AF conversion was maximal and comparable (about 75%).

In another prospective single-blind study, 150 patients with symptomatic recent AF (duration ≤48 hours) were randomized into the following groups: intravenous administration of flecainide, propafenone or amiodarone. Flecainide and propafenone were administered as a bolus dose of 2 mg/kg for 20 minutes [16]. A second bolus dose of 1 mg/kg was administered for 20 minutes if AF conversion was not achieved within 8 hours. Amiodarone was administered as a bolus of 5 mg/kg for 20 minutes, followed by a continuous infusion of 50 mg/hour. By the end of the 12-hour follow-up period, AF conversion was achieved in 45 patients (90%) in the flecainide group, 36 (72%) in the propafenone group and 32 (64%) in the amiodarone group ( $p=0.008$  for general comparison,  $p=0.002$  for flecainide versus amiodarone,  $p=0.022$  for flecainide versus propafenone and  $p=0.39$  for propafenone versus amiodarone). The median time to conversion to sinus rhythm was shorter in the group of flecainide (25 minutes; range from 4 to 660) and propafenone (30 minutes; range from 10 to 660) than in the group of amiodarone (333 minutes; range from 15 to 710;  $p<0.001$ ). Flecainide was more effective than propafenone and amiodarone for the conversion of recent AF.

In the study of A.Kartalis et al., flecainide was administered intravenously in combination with oral beta blockers for termination of recent AF paroxysm (≤48 hours): in 121 patients (73 men and 48 women with an average age of 61.4 years), conversion to sinus rhythm within 2 hours was observed in 99 patients (81.8%), and the average time to AF treatment was 11.7 minutes (from 3 to 23 minutes). The authors noted that this conversion time was the shortest in comparison with other studies and may probably be associated with the concomitant use of beta blockers [17]. No serious side effects were reported in the study.

In 2022, H.J.G.M.Crijns et al. presented the results of an open multicenter study using a new inhaled form of flecainide [18]. 101 patients with symptomatic AF were included (the duration of the AF episode was less than 48 hours), inhalation of a solution of flecainide acetate using a nebulizer was performed independently (30 mg [ $n=10$ ], 60 mg [ $n=22$ ], 90 mg [ $n=21$ ], 120 mg [ $n=19$ ] and 120 mg in a compound containing saccharin [ $n=29$ ]). To record the effects of the drug, continuous ECG recording was performed for 4 hours and the concentration of flecainide in blood plasma was evaluated. The rate of rhythm conversion and plasma concentration increased depending on the dosage, with the use of the highest dose in 48% of patients, conversion to sinus rhythm was observed within 90 minutes. Among patients with the maximum concentration of the drug in plasma (>200 ng/ml), the proportion of rhythm conversion within 90 minutes was 50%; at plasma concentrations <200 ng/ml, it was 24% to restore the rhythm. The median conversion time was 8.1 minutes. No significant cardiovascular side effects were reported, but transient cough, sore throat and throat irritation were present. This study showed that oral inhalation of flecainide is effective and safe for the conversion of AF to sinus rhythm.

The results of the second phase of this study were published in 2024. A dose of 120 mg was chosen for the conversion of AF in 90 patients. Sinus rhythm was restored in 48% of patients after inhalation for 90 minutes [19]. The total rate of rhythm conversion was 42.6% within 90 minutes after completion of inhalation, with the majority (75.0%) of conversions occurring within the first 30 minutes (median 14.6 minutes). It was also noted that the probability of conversion was significantly lower in patients with the presence of flecainide in plasma before inhalation



**Figure 1. Timeline of introduction and research of flecainide**

compared with those who had no previous intake of flecainide (15.3% and 46.9%, respectively).

### **Long-term suppression of atrial fibrillation recurrences**

IC class antiarrhythmic drugs are recommended for long-term rhythm control in patients with AF without structural heart disease [20]. The last review of scientific data on the use of flecainide was published in 2019 by L. Valembois et al. [21]. This article is an update of previously published reviews from the Cochrane database in 2006, 2012 and 2015, analyzing four randomized controlled trials with a total of more than 500 patients. It has been shown that long-term use of flecainide is significantly more effective in preventing recurrent episodes of AF compared with the control (no treatment group or placebo group) with a relative risk of arrhythmia recurrence of 0.65.

In 2008, the PITAGORA's trial results were released, this was a prospective, randomized, single-blind study [22]. The aim of the study was to evaluate IC class antiarrhythmic drugs, propafenone and flecainide, in comparison with class III drugs (amiodarone or sotalol) as a prevention of AF recurrences in patients after pacemaker implantation. The primary endpoint was combined and included death, permanent AF, hospitalization for cardiovascular diseases, cardioversion for atrial arrhythmia, and a change of antiarrhythmic medication. A total of 176 patients (72±8 years old) from 27 medical institutions were recruited. Randomization was performed in a 3:2 ratio for a Class III or class IC drug, respectively. The dosages of oral drugs were as follows: 200 mg for flecainide, 450-600 mg for propafenone and 160-240 mg for sotalol. Amiodarone was prescribed at a dosage of 600 mg for 10 days, then 400 mg, after which a daily maintenance dose of 200 mg / day was used. The average follow-up period was 20±9 months. Comparing flecainide, propafenone and sotalol separately, only flecainide demonstrated a criterion of no less effectiveness with amiodarone with an absolute difference of -10.3% and 95% confidence interval between 5.4% and -25.9% ( $p=0.01$ ). Freedom from the primary endpoint after 1 year was 68% for amiodarone, 77% for flecainide, 66% for sotalol and 72% for propafenone. One of the main limitations of this study was the small number of patients in each group, extrapolation of the results is limited to patients after pacemaker implantation and the absence of significant structural heart disease.

Another important study was the Flec-SL study, a prospective, randomized, open-label, blinded study involving 44 cardiac centers [23]. For this study, patients with persistent atrial fibrillation undergoing planned cardioversion were selected, after which randomization was carried out into one of two groups: the flecainide treatment group (200-300 mg/day) for 4 weeks (short term treatment), the flecainide treatment group for 6 months (long term treatment), and the control group. The primary endpoint was combined and included time to persistent AF or death. According to the results of a 4-week follow-up in 242 patients, in the flecainide group, the absence of a primary endpoint was observed in 70.2% of patients versus 52.5% in the control group ( $P=0.016$ ). AF recurrences were observed in 120 (46%) of 261 patients receiving a short term, and in 103 (39%) of 263 patients receiving a long term

of flecainide therapy. The authors concluded that a short term of flecainide therapy significantly reduces the risk of AF recurrence, while a long course shows better therapy results. It should be noted that these results are based on a limited observation period.

### **Antiarrhythmic therapy and catheter ablation of atrial fibrillation**

In the era of catheter ablation treatment of AF patients, a long waiting time for the procedure can be a serious limitation and an important factor in the progression of the disease, given the ineffectiveness of antiarrhythmic drugs in this particular population [24].

A recent Canadian study estimated the time from referral for an ablation procedure to its completion [25]. An increase in waiting time from 211 days to 244 days was demonstrated compared to the previous register. One in five patients on the waiting list died, was hospitalized or received emergency care due to deterioration and the appearance/progression of heart failure. These adverse events were more often observed in patients on the waiting list with paroxysmal AF.

Another study showed that the time from diagnosis to ablation is a factor independently associated with recurrence of arrhythmia and the need for repeated ablation [26]. Perioperative treatment with antiarrhythmic drugs is important for maintaining sinus rhythm and maintaining the quality of life of patients, while optimal antiarrhythmic therapy before ablation remains poorly understood [27].

According to the ERHA-ESC registry in the Russian population, class IC antiarrhythmic drugs are received by 28% of patients before pulmonary vein isolation, whereas class III antiarrhythmic drugs are received by 53% [28]. Given the emergence of new drugs for use in AF, in the near future it is likely that the established regimens of preoperative and postoperative therapy of patients with indications for catheter ablation of AF will change.

### **VENTRICULAR ARRHYTHMIAS**

Since 1984, flecainide has been widely used to treat not only AF, but also other cardiac arrhythmias. In observational studies, high efficacy of suppression of ventricular tachyarrhythmias has been demonstrated. However, in 1991, the results of the CAST study were presented and shown that the use of flecainide in patients with reduced ejection fraction and frequent ventricular extrasystoles after myocardial infarction was associated with a high incidence of adverse events and death [4]. As a result, the use of flecainide in ventricular arrhythmias was limited to certain groups of patients where the proarrhythmogenic risk of its use is minimal.

### **Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia**

In 2023, A.T.Bergeman et al., published the results of a multicenter case cross-over study evaluating the possibilities of flecainide in reducing the number of arrhythmic events in addition to initial beta blocker therapy for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) [29]. This study included 247 patients (who received an average dose of flecainide 2.2 mg/kg per day). Initially, all patients received a beta-adrenoblocker, 70 (28%) had previously had a cardioverter defibrillator implanted, and 21 (9%) under-

went left-sided sympathetic cardiac denervation. Prior to the start of flecainide administration (median period 2.1 years), 41 patients (17%) had 58 episodes of ventricular tachycardia (VT). After the start of flecainide therapy (median follow-up of 2.9 years), 38 VT episodes were registered in 23 patients (9%). Thus, the authors suggested that combination therapy with flecainide with beta blockers is associated with a decrease in the frequency of ventricular arrhythmias. In other studies, flecainide has been proposed as monotherapy in patients with CPVT with poor tolerance of beta blockers. G.J.Padfield et al. described a series of cases when flecainide was better tolerated by patients, and its administration was associated with a tendency to increase heart rate and increase exercise tolerance [30].

#### **Long QT syndrome**

E.Chorin et al., evaluated the long-term safety and efficacy of flecainide therapy in patients with long QT syndrome (LQTS) type 3 with the D1790G SCN5A mutation. This study included 30 patients treated with flecainide and followed up for 1-215 months (on average,  $145 \pm 54$  months, median 140 months). During flecainide therapy, QTc decreased significantly, by an average of 53 ms (10%;  $P < 0.01$ ). QTc shortening was associated with clinical improvement: all patients who were committed to the prescribed therapy had no arrhythmic events for  $83 \pm 73$  months. 6 out of 20 patients who stopped taking flecainide had arrhythmic events after 1-11 months. An important finding of the work was that in 6 patients, initiation of flecainide therapy led to the appearance of Brugada-like changes on the ECG. Despite such limitations as the lack of monitoring of plasma flecainide levels and incomplete adherence to treatment, the results of the study indicated the possibility of using flecainide in patients with LQTS carrying the D1790G SCN5A mutation [31].

#### **Brugada syndrome**

Some researchers have used flecainide for oral or intravenous administration to diagnose ("unmask") Brugada syndrome. In 2005, C.Wolpert et al. compared the capabilities of intravenous flecainide and ajmaline in provoking the ECG pattern of Brugada syndrome [32]. 22 patients were included, in all of them, the administration of ajmaline at a dose of 1 mg/kg of body weight for 10 minutes provoked or increased ST segment elevation in the right thoracic leads. When flecainide was administered at a dose of 2.0 mg/kg of body weight (maximum 150 mg) for 10 minutes, the provocative test turned out to be positive in only 15 out of 22 patients. Despite the probably lower effectiveness of flecainide in the diagnosis of Brugada syndrome, its use may be justified if ajmaline is unavailable.

The use of oral flecainide at a dose of 400 mg in order to provoke Brugada-like ECG changes has been described in separate observations. In 2022, the results of the use of a low dose of oral flecainide for the diagnosis of Brugada syndrome were published: 30 minutes after taking 300 mg of flecainide, ECG changes characteristic of type 1 Brugada syndrome were detected in 2 patients [6]. At the same time, the maximum manifestations on the ECG were detected after 3-4 hours.

#### **Other channelopathies**

The use of flecainide has been tested in patients with Andersen-Tawil syndrome, a rare genetic disease charac-

terized by frequent ventricular tachyarrhythmias (bidirectional ventricular tachycardia), dysmorphic disorders and periodic paralysis. K.Miyamoto et al. evaluated the efficacy of flecainide in ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with the KCNJ2 mutation [33]. The study included 10 patients, all of whom had previously registered bidirectional ventricular tachycardia, despite the use of beta blockers. Holter monitoring and stress test were performed initially and after oral administration of flecainide ( $150 \pm 46$  mg/day). Flecainide reduced the number of episodes of ventricular arrhythmia from  $38407 \pm 19956$  to  $11196 \pm 14773$  per day. In patients with stress-induced unstable ventricular tachycardia, the use of flecainide suppressed episodes of arrhythmia. During the average therapy period of  $23 \pm 11$  months, none of the patients had syncope or cardiac arrest. The authors suggested that oral flecainide therapy is effective for suppressing ventricular arrhythmia in Andersen-Tawil syndrome.

### **CLINICAL RECOMMENDATIONS**

Since flecainide was registered for clinical use in Russia only in April 2024, it is not mentioned in the current clinical guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias [34], atrial fibrillation [20] and supraventricular tachycardia [35], approved by the expert council of the Ministry of Health in 2020.

At the same time, according to the recommendations of the European Society of Cardiology 2020 on the management of patients with AF, the possible use of flecainide (along with some other IC class drugs) is indicated in the following situations: for pharmacological cardioversion of recently onset AF (excluding patients with severe structural heart disease); for long-term rhythm control in patients with AF with normal left ventricular function and without structural heart disease, including significant left ventricular hypertrophy and myocardial ischemia; as a preliminary therapy to increase the success of electrical cardioversion in AF; in some cases, with infrequent episodes of recent AF in persons without significant structural or ischemic heart disease - in the form of a single continuous oral administration ("pill in the pocket") for cardioversion, but only after a preliminary evaluation of the effectiveness and safety of the drug in a particular patient. Concomitant use of flecainide with a drug that slows down the atrioventricular node conduction (with good tolerability) is advisable [36].

According to the guidelines of the ESC 2022 on the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [37], flecainide can be used to suppress idiopathic ventricular arrhythmias (extrasystoles and ventricular tachycardia). It is also recommended to consider flecainide therapy when catheter ablation of the arrhythmia substrate is unavailable, undesirable or especially risky in patients with symptomatic idiopathic ventricular arrhythmias from the right ventricular outflow tract and left ventricular fascicular arrhythmias. The recommendations include the use of flecainide in Andersen-Tawil syndrome and CPVT. Flecainide can be used to relieve monomorphic ventricular tachycardia without impaired hemodynamics in patients without structural myocardial diseases.

## CONCLUSION

Flecainide is an important member of the IC class antiarrhythmic drugs family for clinical use, having the ability

to terminate AF and restore sinus rhythm, prevent recurrence of AF and ventricular arrhythmias in the absence of structural heart diseases, in some channelopathies, as well as a diagnostic tool for Brugada syndrome.

## REFERENCES

1. Um KJ, McIntyre WF, Mendoza PA, et al. Pre-treatment with antiarrhythmic drugs for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Europace*. 2022 ;24(10): 1548-59. <https://doi.org/10.1093/europace/euac063>.
2. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Cardiol*. 2021;6(6): 697. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0852>.
3. Hudak JM, Banitt EH, Schmid JR. Discovery and development of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B17-20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90495-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90495-8).
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12): 781-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241201>.
5. Romano S, Fattore L, Toscano G, et al. Effectiveness and side effects of the treatment with propafenone and flecainide for recent-onset atrial fibrillation. *Ital Heart J Suppl*. 2001;2(1).
6. Amir M, Kabo P, Rahma I. Provocative testing using low dose oral flecainide for diagnosis of Brugada syndrome: a report of two cases. *Eur Heart J Case Rep*. 202;6(12). <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytac460>.
7. Crozier I. Flecainide in the Wolff-Parkinson-white syndrome. *Am J Cardiol*. 1992;70(5): A26-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91074-e](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91074-e).
8. Basza M, Maciejewski C, Bojanowicz W, et al. Flecainide in clinical practice. *Cardiol J*. 2023;30(3): 473-82. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2023.0018>.
9. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B41-51. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90501-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90501-0).
10. Johnston A, Warrington S, Turner P. Flecainide pharmacokinetics in healthy volunteers: the influence of urinary pH. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(4): 333-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05073.x>.
11. Josephson MA, Ikeda N, Singh BN. Effects of flecainide on ventricular function: Clinical and experimental correlations. *Am J Cardiol*. 1984;53(5): B95-100. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90510-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90510-1).
12. Platia EV, Estes NAM, Heine DL, et al. Flecainide: Electrophysiologic and antiarrhythmic properties in refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1985;55(8): 956-62. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90726-x](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90726-x).
13. Muhiddin KA, Turner P, Blackett A. Effect of flecainide on cardiac output. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(3): 260-3. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.37>.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
15. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: Effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(11): 2470-4. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01203.x>.
16. Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2000;86(9): 950-3. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01128-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01128-0).
17. Kartalis A, Afendoulis D, Voutas P, et al. Acute management of paroxysmal atrial fibrillation with intravenous flecainide plus oral beta-blockers. *International Journal of Translational Medicine*. 2024;4(2): 334-41. <https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0267>.
18. Crijns HJGM, Elvan A, Al-Windy N, et al. Open-label, multicenter study of flecainide acetate oral inhalation solution for acute conversion of recent-onset, symptomatic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(3). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010204>.
19. Ruskin JN, Camm AJ, Dufton C, et al. Orally inhaled flecainide for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(6): 1021-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.02.021>.
20. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
21. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Libr*. 2019;2019(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub5>.
22. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, et al. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: The Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1): 100.e1-100.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.033>.
23. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838): 238-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60570-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60570-4).
24. Gunawardene MA, Willems S. Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes. *Europace*. 2022;24(Supplement\_2):

- ii22-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euab257>.
25. Qeska D, Singh SM, Qiu F, Manoragavan R, et al. Variation and clinical consequences of wait-times for atrial fibrillation ablation: population level study in Ontario, Canada. *Europace*. 2023;25(5). <https://doi.org/10.1093/europace/euad074>.
  26. Pranata R, Chintya V, Raharjo SB, et al. Longer diagnosis-to-ablation time is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation-Systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2020;36(2): 289-94. <https://doi.org/10.1002/joa3.12294>.
  27. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024;26(4). <https://doi.org/10.1093/europace/euae043>.
  28. Korobchenko LE, Bayramova SA, Kharats VE, et al. Antiarrhythmic drug therapy after atrial fibrillation ablation: data of the ESC-EHRA registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5): 3874 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3874>.
  29. Bergeman AT, Lieve KVV, Kallas D, et al. Flecainide is associated with a lower incidence of arrhythmic events in a large cohort of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2023;148(25): 2029-37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064786>.
  30. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KVV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of  $\beta$ -blockade. *Heart Rhythm*. 2016;13(2): 609-13. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.027>.
  31. Chorin E, Taub R, Medina A, et al. Long-term flecainide therapy in type 3 long QT syndrome. *Europace*. 2018;20(2): 370-6. <https://doi.org/10.1093/europace/euw439>.
  32. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2(3): 254-60. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2004.11.025>.
  33. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm*. 2015;12(3): 596-603. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.12.009>.
  34. Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemiuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
  35. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5): 4484. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4484>.
  36. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, et al. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(11): 1698-704. <https://doi.org/10.1093/europace/euv462>.
  37. 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;43(40): 3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1410>

## THE JOURNAL NEWS

E.N. Mikhaylov, N.Z. Gasimova, M.M. Medvedev

### Artificial intelligence technologies

In the modern world, the speed of information update is growing at an unprecedented rate, and the number of clinical and fundamental research, scientific and educational publications is calculated in three-digit numbers every week. It is not surprising that artificial intelligence (AI) technologies, initially introduced for big data processing using clinical datasets, have begun to penetrate the field of preparation of scientific papers, and into the review process. Regulation, rather than banning the use of advanced technologies, promotes the development of science, including medical disciplines. In this regard, the “Journal of Arrhythmology” introduces for its authors, readers and reviewers the updated “Publishing Ethics” section of the Journal.

Authors should provide clear information whether AI-assisted technologies (for example, large language models, chatbots or image creators) were used for this work.

- It is necessary to indicate whether AI or AI-enabled technologies were used in the preparation of the manuscript. The information should be provided in the cover letter when submitting a manuscript.
- In the “Methods” section of the manuscript, authors should describe how and for what purpose AI or AI-enabled technologies were used in the research and/or preparation of the manuscript.
- AI or AI-enabled technologies are not considered as authors and should not be listed as authors or co-authors of a manuscript. Likewise, they should not be listed as authors or co-authors in references.
- Authors must declare and confirm that no part of the submitted material to the Journal created or modified by AI or AI-enabled technologies is under consideration or has been submitted to another journal for consideration, and that no element of its presentation, including any content generated by AI or AI-enabled technologies, constitutes plagiarism and does not violate the Journal’s policies.

Reviewers should not upload manuscripts into AI-software or other AI-assisted technologies where confidentiality cannot be guaranteed. In case of using AI or

AI-enabled technologies for the purpose of reviewing articles, reviewers should inform the Editorial Board. It is necessary to indicate how the AI technology was used in the process of evaluating the manuscript or in writing the comments/conclusion.

Caution! The results obtained by using AI tools may seem convincing and authoritative. However, AI tools themselves cannot distinguish true information from false information, which means that their results may be incorrect or misleading or provide an incomplete or biased result.

### “Journal of Arrhythmology” in audioformat

For those who want to keep up with the latest publications, but do not have enough time to read full texts articles, the following news will be particularly important. “AudioRhythm” is the name of a new Journal section, it contains podcasts - dialogues with Journal authors. Each recording lasts for 8-15 minutes and allows you to be immersed into the world of electrophysiology without taking your eyes off the road (while driving or cycling) or lunch.

In the podcasts, you will learn about the latest research and advanced clinical practice in the field of heart rhythm disorders, prevention of sudden cardiac death, diagnosis of cardiovascular diseases, cardiac pacing and many other areas of invasive, surgical and drug treatment of patients with arrhythmias.

It is important to note that the “AudioRhythm” podcasts, as well as the published scientific articles, are intended for healthcare professionals. Information in podcasts usually accompanies accepted or just published articles, but may be different from the published article; podcasts are not peer-reviewed and cannot be taken as medical recommendations. Authors may express their personal opinions regarding scientific and educational aspects. Information may differ from the policy of their employers and from current clinical guidelines.

For the convenience of readers and listeners, each podcast will be posted on the page along with a corresponding article, on a separate page of the Journal’s website - AudioRhythm (<https://vestar.elpub.ru/>), as well as in our Telegram-channel (<https://t.me/vestnikaritmologii>).