

*Рисунок к статье Е.О.Картофелевой, Л.И.Свинцовой,  
О.Ю.Джаффаровой и других*

# ВЕТАРНИК ЖУРНАЛ АРИТМОЛОГИИ

Journal of Arrhythmology

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 32 № 2 (120) 2025

Издается с 1993 года

## ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ\*:

А.Ш. Ревешвили  
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	М. Haissaguerge	C. Pappone
Р.С. Карпов	М.А. Школьникова	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	<b>Б.А. Татарский</b>	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., Гасимова Н.З., Канорский С.Г., Колоцей Л.В., Медведев М.М., Миллер О.Н., Немков А.С., Приходько Н.А., Топчян А.Г., Чугунов И.А., Шубик Ю.В.

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

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

Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons.

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

Электронная версия: <https://vestar.elpub.ru>, [www.vestar.ru](http://www.vestar.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru). Префикс DOI: 10.35336.

© Вестник аритмологии, 2025

Адрес редакции: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Электронная почта: [vestnik\\_aritmologii@mail.ru](mailto:vestnik_aritmologii@mail.ru).

Сдано в набор 25.04.2025 г. Подписано в печать 16.05.2025 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 60x90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,0. Заказ . Тираж 3000 экз.

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

Адрес издателя: 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 32 No 2 (120) 2025**  
**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. Kanorskiy	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	<u>B.A. Tatarsky</u>	

**ASSOCIATE EDITOR**

N.Z. Gasimova

**EDITORIAL ASSISTANT**

Yu.O. Muravskaja

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

**Reviewers:** Artyukhina E.A., Ayvazyan S.A., Chugunov I.V., Gasimova N.Z., Kanorskiy S.G., Kalatsei L.V., Medvedev M.M., Miller O.N., Nemkov A.S., Prikhod'ko N.A., Shubik Yu.V., Topchyan A.G.

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, 2025

Editorial office address: 197341, St. Petersburg, 2 Akkuratova str. E-mail: [vestnik\\_aritmologii@mail.ru](mailto:vestnik_aritmologii@mail.ru).

Put in the set on 25/04/2025. Signed in print 16/05/2025.

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

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

Publishing House NAO «Institute of Cardiology Technic».

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

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

**Founders**

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b>С.И.Сазонова, Е.В.Попов, Т.В.Московских, Ю.Н.Ильющенкова, Ю.В.Варламова, Р.Е.Баталов, А.М.Гусакова, Е.С.Кравченко, С.В.Попов</b> АССОЦИАЦИЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С БИОМАРКЕРАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	5
<b>Ahmed El-Damaty, Eslam Talaat Abdel Kader Ismail, Ahmed Shabban Khalil, Hesham Boshra, Ahmed Shaban Ali</b> SAFETY OF OUT-OF-HOSPITAL INITIATION OF FLECAINIDE IN PATIENTS WITH ATRIAL AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND STRUCTURALLY NORMAL HEART .....	12
<b>С.А.Пешков, Д.С.Титов, В.О.Поваров, С.С.Якушин</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ УДАЛЕННОЙ ТЕЛЕМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ДВУХКАМЕРНЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ .....	18
<b>N.TrongTuyen, H.Thi Yen, N.Manh Cuong, D.Tran Huy, L.Hong Hai, T.Thi Nhan, V.Tri Tiep</b> ATRIAL FIBRILLATION DETECTION USING MACHINE LEARNING ALGORITHM FROM SINGLE LEAD ELECTROCARDIOGRAMS.....	27
<b>Е.О.Картофелева, Л.И.Свинцова, О.Ю.Джаффарова, А.В.Сморгон, С.Н.Криволапов</b> КАРДИОМИОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧКОВ, ИЛИ ДИССИНХРОНИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНЫМ И СИМПТОМНЫМ СИНДРОМОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА .....	33
<b>О.А.Кофейникова, К.А.Чуева, А.А.Костарева, С.Г.Фетисова, Д.С.Лебедев, Т.М.Первунина, Е.С.Васичкина</b> АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА.....	42
<b>Д.А.Зорин, Н.Н.Илов, И.Р.Каримов, А.А.Нечепуренко, Н.П.Зорина</b> СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: ПУТЬ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМУ ВЫБОРУ УСТРОЙСТВА. РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
<b>ОБЗОР</b>	
<b>Б.Г.Искендеров, Т.В.Лохина, Л.Ф.Бурмистрова</b> ВОЗМОЖНОСТИ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	62
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b>	
<b>Н.Ю.Хорькова, Т.П.Гизатулина, А.В.Белокурова, А.В.Мамарина</b> ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ.....	e1
<b>ИЗОБРАЖЕНИЯ НОМЕРА</b>	
<b>Т.А.Павленко, Ю.Ю.Гуляев, М.В.Горев</b> СЕЛЕКТИВНАЯ И НЕСЕЛЕКТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА .....	e8

# CONTENT

## **ORIGINAL ARTICLES**

<b>S.I.Sazonova, E.V.Popov, T.V.Moskovskih, Yu.N.Ilyushenkova, Yu.V.Varlamova, R.E.Batalov, A.M.Gusakova, E.S.Kravchenko, S.V.Popov</b> RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE CHARACTERISTICS MEASURED BY MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY AND BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION .....	5
<b>Ahmed El-Damaty, Eslam Talaat Abdel Kader Ismail, Ahmed Shabban Khalil, Hesham Boshra, Ahmed Shaban Ali</b> SAFETY OF OUT-OF-HOSPITAL INITIATION OF FLECAINIDE IN PATIENTS WITH ATRIAL AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND STRUCTURALLY NORMAL HEART .....	12
<b>S.A.Peshkov, D.S.Titov, V.O.Povarov, S.S.Yakushin</b> COMPARATIVE ASSESSMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS AND CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS USING REMOTE TELEMETRY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS FOLLOWING DUAL-CHAMBER PACEMAKER IMPLANTATION .....	18
<b>N.TrongTuyen, H.Thi Yen, N.Manh Cuong, D.Tran Huy, L.Hong Hai, T.Thi Nhan, V.Tri Tiep</b> ATRIAL FIBRILLATION DETECTION USING MACHINE LEARNING ALGORITHM FROM SINGLE LEAD ELECTROCARDIOGRAMS .....	27
<b>E.O.Kartofeleva, L.I.Svintsova, O.Yu.Dzhaffarova, A.V.Smorgon, S.N.Krivolapov</b> CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH VENTRICULAR PRE-EXCITATION OR DISSYNCHRONOUS CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME: PERSONAL EXPERIENCE IN PATIENT MANAGEMENT .....	33
<b>O.A.Kofeynikova, K.A.Chueva, A.A.Kostareva, S.G.Fetisova, D.S.Lebedev, T.M.Pervunina, E.S.Vasichkina</b> ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN: GENETIC BASIS AND PHENOTYPIC MANIFESTATIONS. A SINGLE CENTER EXPERIENCE .....	42
<b>D.A.Zorin, N.N.Ilov, I.R.Karimov, A.A.Nechepurenko, N.P.Zorina</b> CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY: TOWARDS PERSONALIZED DEVICE SELECTION. RESULTS OF A TWO-YEAR PROSPECTIVE STUDY .....	52
<b>REVIEW</b>	
<b>B.G.Iskenderov, T.V.Lokhina, L.F.Burmistrova</b> POSSIBILITIES AND DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF HEREDITARY ARRHYTHMIC SYNDROMES IN REAL CLINICAL PRACTICE .....	62
<b>CASE REPORTS</b>	
<b>N.Yu.Khorkova, T.P.Gizatulina, A.V.Belokurova, A.V.Mamarina</b> THE POSSIBILITIES OF MONITORING THE EFFECTIVENESS OF ANTICOAGULANT THERAPY USING A THROMBODYNAMICS TEST IN PATIENTS WITH LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL CASES .....	e1
<b>IMAGES</b>	
<b>T.A.Pavlenko, Yu.Yu.Gulyaev, M.V.Gorev</b> SELECTIVE AND NON-SELECTIVE LEFT BUNDLE BRANCH PACING .....	e8

<https://doi.org/10.35336/VA-1461>

<https://elibrary.ru/FXTHLR>

АССОЦИАЦИЯ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С БИОМАРКЕРАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

С.И.Сазонова, Е.В.Попов, Т.В.Московских, Ю.Н.Ильющенкова, Ю.В.Варламова, Р.Е.Баталов, А.М.Гусакова, Е.С.Кравченко, С.В.Попов

*НИИ кардиологии - филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111А.*

**Цель.** Оценка ассоциации компьютерно-томографических характеристик (объем и плотность) эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) с концентрацией адипокинов, провоспалительных цитокинов и катехоламинов крови больных с фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы исследования.** Проспективно в исследование было включено 32 пациента (медиана возраста 58,5 (52,5; 64) года; 18 мужчин) с ФП, запланированных на радиочастотную абляцию аритмии. Всем пациентам была проведена мультиспиральная компьютерно-томографическая коронароангиография и выполнена сегментация ЭЖТ. Кроме того, методом иммуноферментного анализа определена концентрация адипонектина, лептина, резистина, интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 8 и метанефрина в крови.

**Результаты.** По результатам исследования была установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между объемом и плотностью ЭЖТ ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ). Рентгенологическая плотность ЭЖТ отрицательно коррелировала с концентрацией метанефрина ( $r=-0,4$ ) и лептина ( $r=-0,4$ ), а также положительно коррелировала с концентрацией интерлейкина-8 ( $r=0,36$ ). Кроме того, длительность ФП была отрицательно взаимосвязана с плотностью ЭЖТ ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ) и положительно взаимосвязана с концентрацией метанефрина крови ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ). Каким-либо ассоциаций между объемом ЭЖТ и исследованными биомаркерами выявлено не было.

**Заключение.** Результаты проведенной работы показали наличие ассоциации между показателем рентгенологической плотности ЭЖТ и концентрацией лептина, интерлейкина-8 и метанефрина у больных с ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; эпикардиальная жировая ткань; компьютерная томография; рентгенологическая плотность; метанефрин; биомаркеры крови

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 28.01.2025 **Исправленная версия получена:** 14.04.2025 **Принята к публикации:** 21.04.2025

**Ответственный за переписку:** Сазонова Светлана Ивановна, E-mail: sazonova\_si@mail.ru

С.И.Сазонова - ORCID ID 0000-0003-2799-3260, Е.В.Попов - ORCID ID 0000-0003-0772-6042, Т.В.Московских - ORCID ID 0000-0002-8689-8493, Ю.Н.Ильющенкова - ORCID ID 0000-0002-8649-3648, Ю.В.Варламова - ORCID ID 0000-0002-0193-9453, Р.Е.Баталов - ORCID ID 0000-0003-1415-3932, А.М.Гусакова - ORCID ID 0000-0002-3147-3025, Е.С.Кравченко - ORCID ID 0000-0002-1235-9956, С.В.Попов - ORCID ID 0000-0002-9050-4493

**Для цитирования:** Сазонова СИ, Попов ЕВ, Московских ТВ, Ильющенкова ЮН, Варламова ЮВ, Баталов РЕ, Гусакова АМ, Кравченко ЕС, Попов СВ. Ассоциация компьютерно-томографических характеристик эпикардиальной жировой ткани с биомаркерами крови у больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): 5-11. <https://doi.org/10.35336/VA-1461>.

RELATIONSHIP BETWEEN EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE CHARACTERISTICS MEASURED BY MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY AND BLOOD BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

S.I.Sazonova, E.V.Popov, T.V.Moskovskih, Yu.N.Ilyushenkova, Yu.V.Varlamova, R.E.Batalov, A.M.Gusakova, E.S.Kravchenko, S.V.Popov

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

**Aim.** To evaluate the association of computed tomography measurements (volume and density) of epicardial adipose tissue (EAT) with the blood concentration of adipokines, proinflammatory cytokines and catecholamines in patients with atrial fibrillation (AF).

**Methods.** We included 32 patients (median age 58.5 (52.5; 64.0); 18 men) with AF scheduled for radiofrequency ablation. All patients underwent multispiral computed tomographic coronary angiography and segmentation of the EAT. In addition, the concentration of adiponectin, leptin, resistin, interleukins 1b, 6, 8 and methanephine in the blood was determined by enzyme immunoassay.

**Results.** A negative correlation was established between the volume and the density of EAT ( $r = -0.5$ ,  $p < 0.05$ ). The X-ray density of EAT negatively correlated with the concentration of methanephine ( $r = -0.4$ ) and leptin ( $r = -0.4$ ), and positively correlated with the concentration of interleukin-8 ( $r = 0.36$ ). In addition, the duration of AF was negatively correlated with the density of EAT ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.05$ ) and positively correlated with the concentration of blood methanephine ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ). No associations were found between the volume of EAT and the studied blood biomarkers.

**Conclusion.** The results of the study showed an association between EAT X-ray density and the concentration of leptin, interleukin-8 and metanephine in AF patients.

**Key words:** atrial fibrillation; epicardial adipose tissue; computed tomography; X-ray density; metanephine; blood biomarkers

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.01.2025 **Revision Received:** 14.04.2025 **Accepted:** 21.04.2025

**Corresponding author:** Sazonova Svetlana, E-mail: sazonova\_si@mail.ru

S.I.Sazonova - ORCID ID 0000-0003-2799-3260, E.V.Popov - ORCID ID 0000-0003-0772-6042, T.V.Moskovskih - ORCID ID 0000-0002-8689-8493, Yu.N.Ilyushenkova - ORCID ID 0000-0002-8649-3648, Yu.V.Varlamova - ORCID ID 0000-0002-0193-9453, R.E.Batalov - ORCID ID 0000-0003-1415-3932, A.M.Gusakova - ORCID ID 0000-0002-3147-3025, E.S.Kravchenko - ORCID ID 0000-0002-1235-9956, S.V.Popov - ORCID ID 0000-0002-9050-4493

**For citation:** Sazonova SI, Popov EV, Moskovskih TV, Ilyushenkova YuN, Varlamova YuV, Batalov RE, Gusakova AM, Kravchenko ES, Popov SV. Relationship between epicardial adipose tissue characteristics measured by multidetector computed tomography and blood biomarkers in patients with atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 5-11. <https://doi.org/10.35336/VA-1461>.

В последние годы активно изучается возможность использования морфометрических показателей эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), определенных различными визуализирующими методами (эхокардиография, компьютерная томография), в качестве маркеров прогрессирования атеросклероза коронарных артерий (КА) и предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1-3]. Кроме того, в ряде исследований была показана ассоциация объема или плотности ЭЖТ с риском развития и поддержания фибрилляции предсердий (ФП) [4, 5]. Это объясняют, с одной стороны, способностью ЭЖТ продуцировать целый ряд биологически активных веществ, приводящих к «метаболическому воспалению», и оказывающих негативное влияние на состояние миокарда, с другой стороны - способностью ЭЖТ инфильтрировать и разобщать миокард [4-6].

Предполагается также, что ЭЖТ обладает проаритмическим эффектом за счет влияния на вегетативную регуляцию сердца. В частности, было показано, что вариабельность и турбулентность сердечного ритма снижены в группе больных с более высоким объемом ЭЖТ [7, 8]. В тоже время, А.Б.Романов и соавт., используя оригинальную сцинтиграфическую методику, продемонстрировали положительную корреляционную взаимосвязь объема периадриальной жировой ткани с активностью симпатических ганглиев предсердий [9]. Возможным объяснением этих результатов является эндогенная адипокиновая стимуляция и повышение концентрации катехоламинов в ЭЖТ и крови больных с ФП. Однако вопрос о механизмах влияния ЭЖТ на состояние миокарда и формирование ФП остается открытым и необходимы дальнейшие исследования.

Целью представленного исследования явилась оценка ассоциации компьютерно-томографических характеристик (объем и плотность) эпикардальной жировой ткани с концентрацией адипокинов, провоспалительных цитокинов и катехоламинов крови больных с фибрилляцией предсердий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективно в исследование было включено 32 пациента (медиана возраста 58,5 (52,5; 64,0); 18 мужчин) с ФП, проходивших обследование в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, и запланированных на радиочастотную абляцию (РЧА) ФП. Показания для РЧА были определены на основании рекомендаций по диагностике и лечению аритмии [10]. Всем пациентам до интервенционного вмешательства было проведено полное стандартное клинико-инструментальное обследование, а также мультиспиральная компьютерно-томографическая коронароангиография (МСКТ-КАГ) для исключения обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Перед выполнением МСКТ-КАГ у пациентов выполняли забор крови для последующего определения концентрации показателей гормональной активности жировой ткани (адипонектин, лептин, резистин), провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1 $\beta$ , 6, 8) и метанефрина.

Критериями включения пациентов в группу исследования являлись:

- возраст старше 18 лет независимо от пола;
- ФП, резистентная к медикаментозной терапии;
- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

- реваскуляризация миокарда в анамнезе;
- воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии;
- стеноз коронарных артерий более 50 %;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- хроническая сердечная недостаточность >2 ФК;
- тромб в левом предсердии или других полостях сердца;
- невозможность выполнения компьютерной томографии сердца с контрастированием;
- сахарный диабет;
- гипертиреоз, гипотиреоз;
- ожирение 3 и 4 степени;
- артериальная гипертензия 3 степени;
- наличие других аритмий (СССУ, тахиаритмии, синдромом WPW).

Клиническая характеристика пациентов из группы исследования представлена в табл. 1.

Помимо основной группы, была сформирована группа контроля, включавшая 20 пациентов без нарушений ритма сердца, которым была выполнена МСКТ-КАГ с целью исключения атеросклеротического поражения КА.

Таблица 1.

**Клиническая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий (n=32)**

Показатель	Значение
Возраст, лет*	58,5 (52,5; 64,0)
Пол, мужчины, n (%)	18 (56,3)
Индекс массы тела*	29,0 (24,9; 33,1)
Длительность заболевания, мес*	24,0 (9,0; 60,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (87,5)
Атеросклероз КА <sup>#</sup> , n (%)	14 (43,8)
ИБС, n (%)	14 (43,8)
Сахарный диабет, n (%)	6 (18,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (87,5)
Курение, n (%)	8 (25,0)
Пароксизмальная ФП, n (%)	21 (65,6)
Непароксизмальная <sup>§</sup> ФП, n (%)	11 (34,4)
ХСН, n (%)	12 (37,5)
ФВ ЛЖ (%) *	66,5 (64,0; 68,0)
КДО ЛЖ, мл*	97,0 (88,5; 107,0)
КСО ЛЖ, мл*	33,5 (28,0; 38,0)
Объем левого предсердия, см <sup>3</sup> *	116 (94,7; 138,0)

Примечание: здесь и далее \* - данные представлены в виде Me (Q1; Q3); n - количество пациентов; КА - коронарная артерия; <sup>#</sup> - без значимого стенозирования просвета сосуда ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФП - фибрилляция предсердий; <sup>§</sup> - персистирующая и длительно персистирующая ФП; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФВ - фракция выброса; ЛЖ - левый желудочек; КДО - конечно-диастолический объем; КСО - конечно-систолический объем.

Критериями включения в группу контроля являлись:

- пациенты от 18 до 50 лет;
- отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным МСКТ-КАГ;
- согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- наличие в анамнезе нарушений ритма и проводимости сердца, а также другой подтвержденной сердечно-сосудистой патологии;
- Индекс массы тела (ИМТ) > 28;
- эндокринологические заболевания.

Все пациенты из группы контроля были приглашены для забора крови через 3 дня после выполнения МСКТ-КАГ. Клиническая характеристика пациентов контрольной группы представлена в табл. 2.

Необходимо отметить наличие статистически значимых отличий по показателям возраста и ИМТ в группах исследования и контроля ( $p < 0,05$ ). Это обуславливало нецелесообразность межгруппового статистического сравнения рентгенологических характеристик. Однако ввиду отсутствия общепринятых нормальных показателей объема и плотности ЭЖТ, значения в группе контроля мы рассматривали в качестве ориентировочных.

**Мультиспиральная компьютерно-томографическая коронароангиография**

Во время исследования все пациенты имели синусовый ритм с ЧСС 50-65 ударов в минуту. МСКТ-КАГ проводили на 64-детекторном КТ сканере (GE Discovery NM/CT 570с, GE Healthcare, Milwaukee, WI, США) по стандартному протоколу в соответствии с «Рекомендациями по проведению коронарной КТ-ангиографии» [11]. Исследование состояло из 2 фаз сканирования. Первая фаза - бесконтрастная (Ca-scoring), вторая фаза - контрастусиленная. Полученные данные были реконструированы и проанализированы при помощи рабочей станции Advantage Workstation 4.6, GE Healthcare.

**Сегментация эпикардальной жировой ткани**

Сегментация ЭЖТ была выполнена на бесконтрастной ЭКГ-синхронизированной серии трехмерных DICOM-изображений (серия Ca-scoring), которые экспортировались в приложение 3D-Sliser software (Boston, MA, США) [12]. Сегментация ЭЖТ (рис. 1) происходила с помощью ручного инструмента разного размера в диапазоне значений плотности жировой ткани от -190 HU до -30 HU срез за срезом от бифуркации легочного ствола до верхушки сердца [13]. При помощи модуля SliserRadiomics (version 4.10.2) были вычислены показатели объема ЭЖТ и средней плотности ЭЖТ во всем сегментированном объеме.

**Лабораторные методы исследования**

Для оценки концентрации биомаркеров в крови у пациентов, включенных в исследование, проводили забор цельной крови. В центрифуге кровь при 3000 оборотах в минуту разделялась на форменные элементы и плазму. Плазма подвергалась заморозке и хранению при температуре -25 °С. В дальнейшем, после разморозки, методом иммуноферментного анализа в плазме определяли концентрацию оментина (RayBiotech, Китай), лептина (DVC, Канада), резистина (BioVendor, США), адипонектина (BioVendor, США), интерлейки-

нов -1 $\beta$ , -6, -8 (Вектор-БЕСТ, Россия) и метанефрина (Labor Diagnostika Nord, Германия). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Австрия).

#### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов была выполнена при помощи программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc, TULSA, OK, США). Для проверки нормальности распределения полученных данных был использован критерий Шапиро-Уилка. При описании количественных показателей были использованы медиана (Me) и межквартильные интервалы (25-й, 75-й процентиля) для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Статистическую значимость межгрупповых различий показателей для независимых выборок оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценку корреляционных связей между количественными и категориальными признаками выполняли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам рентгенологического обследования у пациентов с ФП объем ЭЖТ составил 141,0 (113,3; 187,5) см<sup>3</sup>, а рентгенологическая плотность - 81 (-88,5; -75,5) HU. В группе контроля объем ЭЖТ был статистически значимо ниже 107,5 (86,9; 126,1) см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), а рентгенологическая плотность ЭЖТ была статистически значимо выше -74 (-78; -73) HU, ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой исследования. Однако эти различия, вероятно, обусловлены существенными клинико-инструментальными различиями между группами исследования и контроля, в частности отличиями по возрасту и ИМТ. Между тем, в обеих группах нами была установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между объемом и плотностью ЭЖТ ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ).

Как видно из табл. 3, пациенты с ФП имели повышенные уровни провоспалительных интерлейкинов и метанефрина в крови. Уровень лептина в группе исследования превышал референсное значение на 30%, а концентрация адипонектина была значимо ниже, чем в группе контроля. При этом в группе исследования рентгенологическая плотность ЭЖТ отрицательно

коррелировала с концентрацией метанефрина ( $r = -0,4$ ) и лептина ( $r = -0,4$ ), а также положительно коррелировала с концентрацией интерлейкина-8 ( $r = 0,36$ ) (табл. 4). В то же время, в группе контроля статистически значимых корреляций между плотностью ЭЖТ и биомаркерами выявлено не было. Объем ЭЖТ не продемонстрировал ассоциации с исследованными биомаркерами ни в группе больных с ФП, ни в группе контроля.

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от формы аритмии (персистирующая или пароксизмальная) были выявлены статистически значимые более высокие показатели объема левого предсердия (112 см<sup>3</sup> (83,0; 143,1) vs 107 см<sup>3</sup> (80,0; 127,0)) и объема ЭЖТ (147,4 см<sup>3</sup> (110,4; 214,8) vs 144,8 (110,4; 196,0)) у пациентов с персистирующей формой ФП. По рентгенологической плотности и показателям концентрации исследованных биомаркеров различий между подгруппами выявлено не было. В то же время, корреляционный анализ показал, что длительность ФП отрицательно взаимосвязана с плотностью ЭЖТ ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ) и положительно взаимосвязана с концентрацией метанефрина крови ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день, по данным многочисленных исследований, включая мета-анализы, показана прямая связь между количеством ЭЖТ и риском развития ФП, независимо от ИМТ [6]. В ряде исследований установлена ассоциация объема ЭЖТ и периатриальной жировой ткани с риском рецидива ФП после РЧА [6]. Кроме того, продемонстрировано, что у пациентов с персистирующей ФП объем перикардиального жира больше, чем у больных с пароксизмальной ФП [14, 15]. В нашем исследовании были получены аналогичные

Таблица 2.

Клинические характеристики пациентов группы контроля ( $n=20$ )

Показатель	Значение
Пол мужской, n	15
Возраст, годы*	33 (35; 40)
Индекс массы тела*	24,1 (26,2; 27,5)
Предтестовая вероятность ИБС, %*	8 (5; 12)

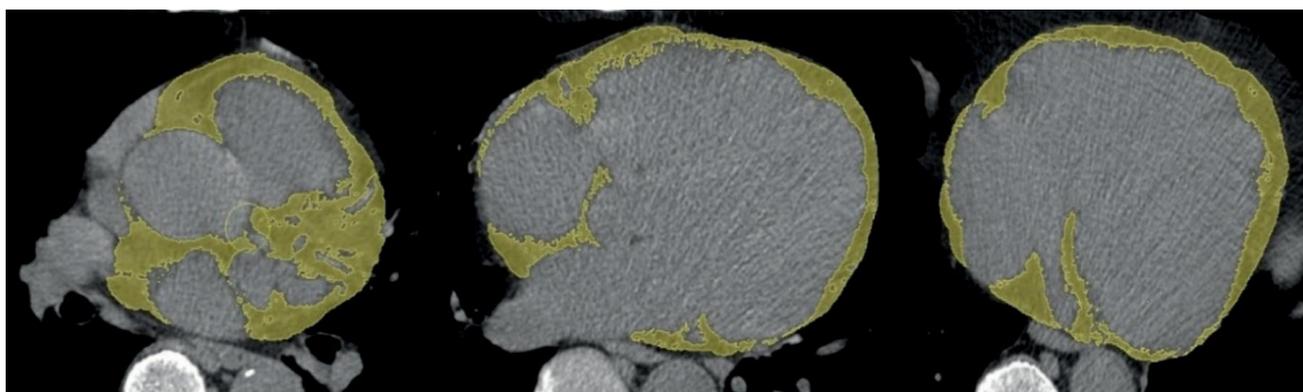


Рис. 1. Сегментация эпикардиальной жировой ткани на бесконтрастных КТ-изображениях сердца (зеленым цветом обозначена выделенная эпикардиальная жировая ткань).

результаты - объем ЭЖТ был выше в целом по группе у пациентов с ФП по сравнению с контролем, а также у больных с персистирующей формой аритмии по сравнению с пароксизмальной формой.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется рентгенологической плотности ЭЖТ [16, 17]. Данная характеристика ассоциирована со структурно-функциональным состоянием жировой ткани. В исследовании J.E.Lake et al. (2019) было продемонстрировано, что КТ-изображения жировой ткани с более крупными адипоцитами, имеют более низкие значения рентгенологической плотности по сравнению с жировой тканью, состоящей из плохо дифференцированных, более мелких адипоцитов [18]. Другими факторами, влияющими на данный показатель, являются воспаление ткани и последующий фиброз, которые, напротив, могут привести к увеличению рентгенологической плотности [19].

По данным различных авторов у больных с ФП результаты анализа рентгенологической плотности ЭЖТ различаются [14, 16, 17]. Так, в исследовании A.T.Huber et al. (2024) рентгенологическая плотность ЭЖТ была значительно ниже у пациентов с персистирующей формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой аритмии [16]. В работе M.Nodera et al. (2024), в отличие от результатов нашего исследования, у пациентов с ФП рентгенологическая плотность ЭЖТ была выше по сравнению с группой контроля [17]. Од-

нако авторами была выявлена отрицательная корреляция между объемом и рентгенологической плотностью ЭЖТ, что совпадает с нашими данными [17]. Причинами несовпадений результатов анализа рентгенологической плотности ЭЖТ могут являться особенности клинико-инструментальных характеристик пациентов, включенных в исследование, в методе измерения ЭЖТ, а также в потенциальных отличиях общей плотности ЭЖТ и периатриальной плотности [17]. Известно, что периатриальная жировая ткань наиболее тесно контактирует с миокардом предсердий и устьями легочных вен, и представляет большой интерес в аспекте изучения не только механизмов аритмогенеза, но и прогноза постабляционного рецидива ФП. На сегодняшний день показано, что толщина и рентгенологическая плотность периатриальной жировой ткани, более тесно ассоциирована с рецидивом аритмии после катетерного лечения, нежели аналогичные показатели общей ЭЖТ. Однако, поскольку представленная нами работа была нацелена, в первую очередь, на оценку эффектов циркулирующих биомаркеров крови, которые действуют системно, в качестве объекта исследования нами была выбрана общая ЭЖТ.

В недавних исследованиях было установлено, что локальные тканевые провоспалительные и профибротические цитокины / хемокины ЭЖТ ассоциированы с фиброзом ЭЖТ и фиброзом миокарда предсердий у пациентов с ФП [20]. Кроме того, отдельные сывороточные провоспалительные цитокины, например интерлейкин-6, взаимосвязаны с миокардиальным воспалением и рецидивом ФП после РЧА [21].

Ряд других циркулирующих биомаркеров, включая лептин, адипонектин и резистин, также ассоциированы с развитием и поддержанием ФП [22]. В этой связи, полученные нами данные, свидетельствующие о более высокой концентрации провоспалительных цитокинов, лептина, и более низкой концентрации адипонектина в крови больных с ФП по сравнению с контролем, полностью соответствуют данным литературы.

В доступной литературе нами не было найдено публикаций, представляющих результаты сопоставления рентгенологической плотности ЭЖТ и циркулирующих биомаркеров у пациентов с ФП. Однако выявленная в нашем исследовании прямая корреляция обсуждаемого показателя с концентрацией циркулирующего провоспалительного интерлейкина-8 соответствует ранее полученным данным о положительной

### **Биомаркеры крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и в группе контроля**

Показатель	Группа ФП (n=32)	Контроль (n=20)	p-value
Лептин (нг/мл)	14,18 (4,69; 24,31)	Норма менее 11,1	<0,05
Резистин (нг/мл)	3,75 (3,15; 4,55)	3,62 (3,12; 4,25)	ns
Адипонектин (мкг/мл)	5,29 (3,79; 8,76)	11,59 (10,63; 13,21)	<0,05
Интерлейкин-6 (пг/мл)	1,99 (1,64; 2,49)	1,50 (0,45; 1,91)	<0,05
Интерлейкин-1β (пг/мл)	2,20(1,57; 2,96)	1,80 (0,95; 2,19)	<0,05
Интерлейкин-8 (пг/мл)	3,94 (3,5; 6,91)	3,38 (2,45; 4,10)	<0,05
Метанефрин (пг/мл)	28,8 (21,44; 49,3)	18,75 (9,9; 20,74)	<0,05

Примечание: здесь и далее ns - отсутствие статистически значимых различий.

### **Корреляционные взаимосвязи между рентгенологическими характеристиками ЭЖТ и биомаркерами крови у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Биомаркер	Объем ЭЖТ	p-value	Плотность ЭЖТ	p-value
Лептин (нг/мл)	0,33	ns	-0,4	<0,05
Резистин (нг/мл)	-0,01	ns	0,2	ns
Адипонектин (мкг/мл)	0,13	ns	0,06	ns
Интерлейкин-6 (пг/мл)	-0,01	ns	0,25	ns
Интерлейкин-1β (пг/мл)	-0,16	ns	-0,06	ns
Интерлейкин-8 (пг/мл)	-0,3	ns	0,36	<0,05
Метанефрин (пг/мл)	-0,01	ns	-0,4	<0,05

Примечание: ЭЖТ - эпикардиальная жировая ткань.

**Таблица 3.**

**Таблица 4.**

ассоциации выраженности процессов воспаления и фиброза ЭЖТ с ее рентгенологической плотностью [20].

Отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией лептина в крови у больных с ФП и рентгенологической плотностью ЭЖТ, можно объяснить увеличением объема адипоцитов и количества жировых капель в их цитоплазме при гиперлептинемии. Однако в работе О.А.Кошельской и соавт. (2023) взаимосвязь между концентрацией сывороточного лептина и гипертрофией адипоцитов при морфологическом исследовании ЭЖТ доказать не удалось. Возможно, это связано с тем, что морфологические образцы ЭЖТ забирали у пациентов с выраженным атеросклерозом коронарных артерий и очень высокими базальными уровнями лептина крови [23].

Как известно, одну из главных ролей в патогенезе развития и прогрессирования ФП занимает дисбаланс вегетативной иннервации сердца и гиперсимпатикотония [7]. Рядом авторов при помощи скинтиграфии миокарда с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином была показана взаимосвязь между гиперактивацией симпатического отдела автономной нервной системы сердца и повышенной вероятностью рецидива ФП после РЧА [24-26]. В исследовании F.Polat, A.L.Ко (2023) концентрация метанефрина в моче пациентов с ФП была значимо выше по сравнению с контрольной группой [27]. Аналогично, в нашем исследовании концентрация метанефрина крови у пациентов с ФП была выше по сравнению с пациентами без аритмии. Кроме того, нами была показана положительная корреляция данного катехоламина с продолжительностью аритмологического анамнеза, а также отрицательная корреляция с рентгенологической плотностью ЭЖТ. Патофизиологическим объяснением этих результатов может являться

усиление адренергической активации ганглионарных сплетений, расположенных в ЭЖТ, предположительно в результате повышения содержания катехоламинов в гипертрофированной жировой ткани или в результате изменения Ca<sup>2+</sup>-тока [28, 29]. Другим механизмом системной активации симпатической нервной системы у пациентов с ФП, включенных в наше исследование, может являться гиперлептинемия [30], также отрицательно ассоциированная с рентгенологической плотностью ЭЖТ.

Представленное исследование имеет ряд ограничений, одним из которых является малый объем выборки. На результаты исследования могло повлиять также наличие у небольшого количества больных сахарного диабета. Однако в доступной литературе нами не было найдено данных, касающихся влияния сахарного диабета на рентгенологическую плотность ЭЖТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенной работы показали наличие ассоциации между показателем рентгенологической плотности ЭЖТ и концентрацией лептина, интерлейкина-8 и метанефрина у больных с ФП. Эти данные соответствуют ранее высказанному предположению об активирующем влиянии ЭЖТ на симпатические ганглии, залегающие в ней, а также на вовлеченность ЭЖТ в системный воспалительный ответ, характерный для данного вида аритмии. Поскольку КТ сердца является доступным и точным методом лучевой диагностики, который выполняется большинством диагнозов с сердечно-сосудистой патологией, рентгенологические показатели ЭЖТ, такие как объем и плотность ткани, являются перспективными для стратификации риска больных с ФП перед катетерной аблацией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, et al. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? *Compr Physiol*. 2017;7(3): 1051-1082. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160034>.
- Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;78: 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.04.006>.
- Мустафина ИА, Долганов АА, Кутлубаев МА., Загидуллин НШ. Взаимосвязь эпикардиальной жировой ткани и метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2023;29(2): 186-193. [Mustafina IA, Dolganov AA, Kutlubaev M., Zagidullin NSh. The relationship of epicardial adipose tissue and metabolic syndrome. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(2):186-193. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-2-186-193>.
- Conte M, Petraglia L, Cabaro S, et al. Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias: Focus on Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9: 932262. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.932262>.
- Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(17): 1730-1745. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.037>.
- Мустафина ИА, Ионин ВА, Долганов АА, и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2022;27(S1):4872. [Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S1): 4872. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4872>.
- Плотникова ИВ, Афанасьев СА, Перевозникова ЮЕ, и др. Вклад вегетативной нервной системы в формирование нарушений ритма сердца в детском возрасте (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(2): 23-29 [Plotnikova IV, Afanasiev SA, Perevostnikova YuE, et al. The effect of the autonomic nervous system on the formation of cardiac arrhythmias in childhood (review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2): 23-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-23-29>.
- Balcioglu AS, Çiçek D, Akinci S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1): 99-106. <https://doi.org/10.1111/pace.12512>.
- Romanov A, Minin S, Nikitin N, et al. The relationship between global cardiac and regional left atrial sympathetic

- innervation and epicardial fat in patients with atrial fibrillation. *Ann Nucl Med*. 2021;35(10): 1079-1088. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01643-2>.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
11. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(6): 435-449. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.10.002>.
12. Prokop M, Galansky M., et al. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. *Thieme*. 2003. <https://doi.org/10.1055/b-0034-79234>.
13. Чернина ВЮ, Писов МЕ, Беляев МГ, и др. Волюметрия эпикардиальной жировой ткани: сравнение полуавтоматического измерения и алгоритма машинного обучения. *Кардиология*. 2020;60(9): 46-54. [Chernina VY, Pisov ME, Belyaev MG, et al. Epicardial fat Tissue Volumetry: Comparison of Semi-Automatic Measurement and the Machine Learning Algorithm. *Kardiologiya*. 2020;60(9): 46-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1111>.
14. Ciuffo L, Nguyen H, Marques MD, et al. Periatrial Fat Quality Predicts Atrial Fibrillation Ablation Outcome. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6): e008764. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008764>.
15. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10): 784-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.071>.
16. Huber AT, Fankhauser S, Wittmer S, et al. Epicardial adipose tissue dispersion at CT and recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Eur Radiol*. 2024;34(8): 4928-4938. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10498-2>.
17. Nodera M, Ishida T, Hasegawa K, et al. Epicardial adipose tissue density predicts the presence of atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation: three-dimensional reconstructed image analysis. *Heart Vessels*. 2024;39(8): 696-705. <https://doi.org/10.1007/s00380-024-02384-8>.
18. Lake JE, Moser C, Johnston L, et al. CT Fat Density Accurately Reflects Histologic Fat Quality in Adults With HIV On and Off Antiretroviral Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10): 4857-4864. <https://doi.org/10.1210/je.2018-02785>.
19. Takahashi N, Abe I, Kira S, et al. Role of epicardial adipose tissue in human atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2023;39(2): 93-110. <https://doi.org/10.1002/joa3.12825>.
20. Ishii Y, Abe I, Kira S, et al. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: Imaging approach based on histological observation. *Heart Rhythm O2*. 2021;2(4): 311-323. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.05.006>.
21. Sazonova SI, Plushenkova JN, Batalov RE, et al. Plasma markers of myocardial inflammation at isolated atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2018;34(5): 493-500. <https://doi.org/10.1002/joa3.12083>.
22. Тарасова ИВ, Вёрткин АЛ. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий: обзор литературы. *Лечащий Врач*. 2024;7(27): 17-22. [Tarasova IV, Vertkin AL. The role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation: a literature review. *Lechaschi Vrach*. 2024;7(27): 17-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.7.002>.
23. Кошельская ОА, Нарыжная НВ, Кологривова ИВ, и др. Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальных адипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1): 64-74. [Koshelskaya OA, Naryzhnaya NV, Kologrivova IV, et al. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1): 64-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74>.
24. Sazonova SI, Varlamova JV, Nikitin NA, et al. Cardiac <sup>123</sup>I-mIBG scintigraphy for prediction of catheter ablation outcome in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(5): 2220-2231. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02658-y>.
25. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. Iodine-123 mIBG Imaging for Predicting the Development of Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1): 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.005>.
26. Arimoto T, Tada H, Igarashi M, et al. High washout rate of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(12): 1297-304. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02123.x>.
27. Polat F, Ko AL. Comparison of Patients with Atrial Fibrillation Without Structural Heart Disease and Normal Population In Terms of Urine Catecholamines. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2023;51(3): 168-173. English. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.16281>.
28. Kanorskii SG. Epicardial Adipose Tissue and Cardiac Arrhythmias. *Cardiac Arrhythmias*. 2022;2(2): 5-18. <https://doi.org/10.17816/cardar107112>.
29. Лосик ДВ, Никитин НА, Минин СМ, и др. Роль эпикардиальной жировой ткани и автономной нервной системы в патогенезе нарушений ритма сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021;25(3): 27-33. [Losik DV, Nikitin NA, Minin SM, et al. The role of epicardial adipose tissue and autonomic nervous system in pathophysiology of cardiac arrhythmias. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2021;25(3): 27-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2021-3-27-33>.
30. Джиджихия КМ, Каде АХ, Занин СА, и др. Лептин и артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Успехи современного естествознания. 2013;7: 159. [Jijihiya KM, Kade AH, Zanin S A, et al. Leptin and arterial hypertension in metabolic syndrome. *The successes of modern natural science*. 2013;7: 159. (In Russ.)].

## SAFETY OF OUT-OF-HOSPITAL INITIATION OF FLECAINIDE IN PATIENTS WITH ATRIAL AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS AND STRUCTURALLY NORMAL HEART

Ahmed El-Damaty<sup>1</sup>, Eslam Talaat Abdel Kader Ismail<sup>2</sup>, Ahmed Shabban Khalil<sup>1</sup>, Hesham Boshra<sup>2</sup>, Ahmed Shaban Ali<sup>2</sup><sup>1</sup>Cardiology department, Cairo University, Al kasr Al Aini, Old Cairo, Cairo governorate, 4240310;<sup>2</sup>Cardiology department, Beni-Suef University, 34M2+5X5, Qism Bani Sweif, Beni Suef, Beni Suef Governorate

**Aim.** This study aimed at investigating the safety of out-of-hospital initiation of flecainide in patients presenting with atrial or ventricular arrhythmias and structurally normal heart.

**Methods.** Patients were followed 1 week, 1 month and 2 months after drug initiation either in person or through phone interviews and were asked to report symptoms suggestive of sustained arrhythmia, syncope, aborted sudden death and/or emergency room (ER) visits. QRS duration and QTc intervals were measured in a 12-lead ECG at each follow up. Patients were asked to fill out a treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM), four weeks after drug initiation.

**Results.** The mean patient age was  $48.5 \pm 15.7$  years, 36 patients (52%) were females. The most frequent presenting arrhythmia was premature ventricular contractions in 34 (45.3%) patients followed by paroxysmal atrial fibrillation in 22 (29.3%) patients. There was a significant increase in the mean QRS duration ( $89.9 \pm 6.8$  msec vs  $91.1 \pm 7$  msec,  $P < 0.001$ ) and the mean QTc interval ( $417.4 \pm 10.6$  msec vs  $418 \pm 10.4$  msec,  $P = 0.025$ ) at 1 week compared to baseline. Only one patient (1.3%) had a clinically significant (more than 25%) increase in the QRS duration requiring drug discontinuation. There was no reported life-threatening ventricular arrhythmia, syncope, ER visits or aborted sudden cardiac death. There was 6.7% incidence of cardiac adverse events including conduction system abnormalities and atrial flutter, 4% of patients experienced non-resolving extracardiac manifestations. The overall drug discontinuation rate was 10.7%. The mean TSQM score for effectiveness domain was  $70.4 \pm 23.8$  while the mean of the side effects domain was  $94.3 \pm 14.6$ , that of convenience domain was  $65.2 \pm 10.5$  and that of global satisfaction was  $72.8 \pm 21.8$ .

**Conclusion.** Out-of-hospital initiation of flecainide is safe and thus feasible, there was no reported documented or suspected life-threatening ventricular arrhythmias. Cardiac and extracardiac adverse events requiring drug discontinuation was effectively detected through clinical and ECG outpatient follow up.

**Key words:** flecainide; antiarrhythmic; IC; structurally normal heart; safety

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none

**Received:** 18.12.2025 **Revision received:** 03.02.2025 **Accepted:** 10.03.2025

**Corresponding Author:** Ahmed El-Damaty, E-mail [Ahmed.damaty@kasralainy.edu.eg](mailto:Ahmed.damaty@kasralainy.edu.eg)

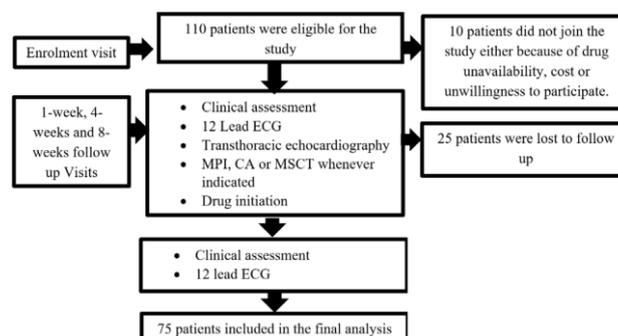
Ahmed El-Damaty - ORCID ID 0000-0002-7065-497X, Eslam Talaat Abdel Kader Ismail - ORCID ID 0000-0001-7669-3569, Ahmed Shabban Khalil - ORCID ID 0009-0000-0743-1434, Ahmed Shaban Ali - ORCID ID 0000-0001-8120-0917

**For citation:** Ahmed El-Damaty, Eslam Talaat Abdel Kader Ismail, Ahmed Shabban Khalil, Hesham Boshra, Ahmed Shaban Ali. Safety of out-of-hospital initiation of flecainide in patients with atrial and ventricular arrhythmias and structurally normal heart. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 12-17. <https://doi.org/10.35336/VA-1448>.

Flecainide is a class Ic antiarrhythmic drug that inhibits sodium channels, reducing cardiac cell excitability and conduction velocity [1, 2]. Flecainide also blocks ion flow across the sarcoplasmic reticulum, influencing calcium dynamics and stabilizing cardiac electrical activity [3, 4].

Flecainide has multiple indications supported by recent research, among the most common indications are restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and control of symptomatic frequent premature ventricular beats [5-8]. However, despite its benefits, flecainide's ability to delay cardiac conduction and hence enhancing spatial heterogeneities of electrical restitution, particularly in patients with structural heart disease, can lead to proarrhythmic side effects [6]. This was evident in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST)

study that showed increased mortality in post myocardial infarction (MI) patients receiving class Ic antiarrhythmic drugs [9]. This study paved the way for contraindicating



**Fig. 1. Study design flow chart.**

class Ic antiarrhythmic drugs in post MI patients and for extrapolating this practice to all patients with structural heart disease despite the lack of strong clinical evidence to support this practice. More recently, this dogma has been challenged by studies that support the safety of flecainide in subsets of patients with structural heart disease [10, 11].

The proarrhythmic effect of class Ic AAD tends to cluster shortly after drug initiation [12, 13], thus it is common practice to routinely hospitalize patients for drug initiation under continuous electrocardiographic surveillance. The low incidence of serious pro-arrhythmia in this patient population makes the cost-effectiveness of this practice controversial [14]. Although an expert opinion has suggested that outpatient drug initiation in patients without structural heart disease is safe, no prospective data currently exists to support this opinion [15]. We thought to test the safety of out-of-hospital initiation of flecainide in patients with atrial and ventricular arrhythmias and structurally normal heart.

**Table 1.**

**Baseline characteristics and the presenting arrhythmia in the study population (N=75)**

Baseline characteristics	Value
Age, years (Mean±SD)	48.5 ± 15.7
Male, n (%)	36 (48)
Female, n (%)	39 (52)
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (6.7)
Hypertension, n (%)	25 (33.3)
Smoking, n (%)	2 (2.7)
Dyslipidemia, n (%)	3 (4)
Presenting Arrhythmia	
Paroxysmal AF, n (%)	22 (29.3)
Atrial flutter, n (%)	3 (4)
Atrial tachycardia, n (%)	4 (5.3)
Premature atrial contractions, n (%)	6 (8)
Premature ventricular contractions, n (%)	34 (45.3)
AVRT, n (%)	2 (2.7)
Combined arrhythmia, n (%) <sup>§</sup>	4 (5.3)

Note: here and below, AVRT - accessory pathway mediated atrioventricular recurrent tachycardia; <sup>§</sup> - paroxysmal AF with PVCs or PACs with PVCs.

## METHODS

This study adopted a prospective single-arm experimental protocol, included patients above 18 years old who presented with atrial or ventricular arrhythmia to a specialized arrhythmia clinic affiliated to a tertiary referral hospital. The presenting arrhythmia included atrial fibrillation, atrial tachycardia, premature atrial beats, accessory pathway mediated tachycardia, sustained ventricular tachycardia and premature ventricular beats (PVCs). All patients had to have structurally normal heart and thus were considered candidates for flecainide therapy at the discretion of the treating physician. The heterogeneity of the presenting arrhythmia is thought not to preclude final analysis, since the primary endpoint is a safety endpoint related to the tested drug and the lack of underlying structural heart disease rather than the presenting arrhythmia. The study was conducted during the period from October 2021 to June 2023. The study protocol was approved by the local Research Ethics Board of the hospital to which the clinic conducting the study is affiliated.

Patients were considered to have normal heart based on normal physical examination, normal ECG, normal echocardiography, and no clinical suspicion of coronary artery disease (CAD). If suspected, CAD was ruled out through myocardial perfusion imaging, multi-slice computed tomography coronary angiography, or coronary angiography based on the judgment of the treating physician. Patients were excluded from the study if they have structural heart disease (significant left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, reduced systolic function, and significant valvular heart disease), significant kidney disease (CKD EPI<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) or significant bradyarrhythmia (sinus node or atrioventricular node diseases).

Study flowchart is displayed in Figure 1, on the day of initiating therapy, all patients were interviewed to obtain baseline demographic data (age and gender), risk factors for CAD such as diabetes mellitus, hypertension, smoking, and dyslipidemia and any reported symptoms that raises suspicion of CAD. General and local cardiac examination were performed. Baseline 12-lead electrocardiography was obtained for calculation of baseline QRS and QTc duration [QT interval was corrected to the heart rate using Bazett's formula [16]] and exclusion of any sinus node or AV node diseases. Baseline echocardiography was performed to exclude structural heart disease.

**Table 2.**

**Post-hoc pairwise comparison between baseline and follow-up values of the QRS width and QT interval in the study population**

Items (Mean ± SD)	Baseline	1-week	4-weeks	8-weeks	P-value
QRS width (msec)	89.9±6.8	91.1±7	91.2±7	91.9±8.2	<0.001*
% of increase	0 (0,4.7) 2.3±5.7				
Pairwise comparisons: P1<0.001* P2<0.001* P3<0.001* P4=0.321 P5=0.134 P6=0.118					
QT interval (msec)	417.4±10.6	418±10.4	418.9±9.9	418.9±9.9	<0.001*
% of increase	0 (0,0.7) 0.4±0.6				
Pairwise comparisons: P1=0.02* P2<0.001* P3<0.001* P4<0.0018* P5<0.001* P6=1.000					

Note: \* - significant P value. P1(baseline vs 1-week), P2 (baseline vs 4-weeks), P3 (baseline vs 8-weeks), P4 (1 week vs 4-weeks), P5 (1-week vs 8-weeks), P6 (4-weeks vs 8-weeks).

Flecainide was administered out of hospital at a dose of 50 mg twice daily and was uptitrated, if needed, to 100 mg twice daily at the 1-week visit based on improvement of symptoms and the first follow up ECG. Patients were followed up at 1-week, 4-weeks and 8-weeks, either in person or through telephonic interviews. Each follow up visit, patients were evaluated for symptoms suggestive of aggravation of the presenting arrhythmia or development of new arrhythmia including syncope, aborted sudden cardiac death and/or emergency room (ER) visits. Twelve-lead electrocardiography was reviewed, at each follow up, with emphasis on calculation of the QRS duration and QTc duration. Holter was requested if clinically indicated.

Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM version 1.4-IQVIA) was sent for patients to fill out at the 4-weeks follow up to evaluate patients' satisfaction. A license agreement was obtained from the company that owns the copyright. The TSQM has 14 questions and encompasses four domains: Effectiveness, Convenience, Side Effects, and Global Satisfaction. We adhered to the standard guidelines for implementing TSQM, including administering it in the respondents' native language thus the Arabic version was utilized [17], allocating enough time for the completion of the TSQM and ensuring that the font size of the TSQM text was sufficient for easy readability. The responder was required to indicate their degree of satisfaction or dissatisfaction with the drug for each item. This was done by inserting a single tick mark next to the answer that best matched their personal experiences, based on the previous 4 weeks. We categorized the responses to the Questions of each domain as "highly satisfied," "satisfied," "neutral," "dissatisfied," or "highly dissatisfied" based on the Likert scale.

The four previously mentioned domains of the TSQM were calculated. The scores for each domain are calculated by summing the TSQM items within each domain and then converting the combined score into a numerical value between 0 and 100, the higher being the better. The TSQM itself doesn't typically have a universal or standardized cutoff point to determine a threshold for treatment satisfaction.

The primary endpoint of this study was symptoms suggestive of life threatening proarrhythmia and clinically relevant ECG changes necessitating drug termination. Secondary objectives included investigating minor adverse events that does not necessitate drug termination, patient satisfaction according to the TSQM and flecainide efficacy in controlling atrial and ventricular arrhythmias.

### Statistical analysis

The study sample size at an effect size of 0.25 based on the difference from constant (binomial test, one sample case) with two-tailed calculation and a constant proportion of 50%, at alpha error of 0.05, and a power of 95%. We found that the sample size was 65 patients then we calculated a 20% dropout. The analysis was conducted using Statistical Package for Social Science (SPSS v. 27) on Windows. Quantitative variables that follow a normal distribution are often stated using the mean and standard deviation (SD), whereas non-parametric distributions are expressed using the median and interquartile range. The qualitative variables were represented using numerical values in the form of numbers (No.) and percentages (%). Chi-squared test (or Fisher's exact) was used to detect the difference in both groups regarding the categorical variables. Comparison between 2 sub-groups regarding normally distributed scale variables was done by T-test and that of not normally distributed was done using the Mann-Whitney U test. Comparison between 3 subgroups regarding normally distributed scale variables was done by One-Way ANOVA and that of not normally distributed was done using the Kruskal Wallis test. The significance of the results was assessed in the form of a P-value when it was < 0.05.

## RESULTS

### Baseline characteristics of the study population

One hundred fifteen patients assessed for eligibility to our study, 5 patients were excluded because of not meet-

Table 3.

### Clinical predictors of flecainide adverse events

Risk factors	No adverse events (n=59)	Adverse events (n=16)	P-value
Age (Median [IQR])	48 (37,57)	53 (40,65)	0.295 (MW)
Male, n (%)	29 (49.2)	7 (43.8)	0.908 (MW)
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (8.3)	0 (0.0)	0.128
Hypertension, n (%)	21 (35.0)	4 (26.7)	0.540
Smoking, n (%)	2 (3.3)	0 (0.0)	0.341 (FET)
Dyslipidemia, n (%)	1 (1.7)	2 (13.3)	0.100 (FET)
Paroxysmal AF, n (%)	19 (32.2)	3 (18.8)	0.178
Paroxysmal atrial flutter, n (%)	3 (5.0)	0 (0.0)	
Atrial tachycardia, n (%)	3 (5.0)	1 (6.3)	
PACs, n (%)	5 (8.4)	1 (6.3)	
PVCs, n (%)	25 (42.4)	9 (56.3)	
AVRT, n (%)	2 (3.4)	0 (0.0)	
PFCs and PVCs, n (%)	1 (1.7)	0 (0.0)	
Paroxysmal AF and PVCs, n (%)	1 (1.7)	2 (12.5)	
Flecainide dose 50 mg BD, n (%)	18 (30.5)	3 (18.8)	0.440
Flecainide dose 100 mg BD, n (%)	41 (69.5)	13 (81.3)	
Baseline QRS width (Median [IQR])	90 (85,95)	85 (85,90)	0.295
Baseline QT width (Median [IQR])	410 (410,428)	415 (410,430)	0.829

Note: AF - atrial fibrillation; PACs - premature atrial contractions; PVCs - premature ventricular contractions; IQR - interquartile range; FET - Fisher exact test; MW - Mann Whitney U test

ing the inclusion criteria, 10 patients couldn't initiate flecainide either because of availability or cost limitations, 25 patients were lost to follow-up, and thus 75 patients were included in the final analysis. Mean age was  $48.5 \pm 15.7$  years, 36 patients (48%) were males. Five (6.7%) patients were diabetic and 25 (33.3%) were hypertensives. The most common presenting arrhythmia was PVCs in 34 (45.3%) patients followed by paroxysmal atrial fibrillation (PAF) in 22 (29.3%) patients. Following the first follow up visit, 54 (72%) patients were maintained on 100 mgs flecainide twice daily dosing, while 21 (28%) patients were maintained on 50 mgs twice daily dosing. Baseline characteristics of the study population is shown in Table 1.

#### Electrocardiographic data

The mean baseline QRS width was  $89.9 \pm 6.8$  msec while the mean baseline QTc interval was  $417.4 \pm 10.6$  msec. There was a significant increase in the mean QRS duration ( $89.9 \pm 6.8$  msec vs  $91.1 \pm 7$  msec,  $P < 0.001$ ) and the mean QTc interval ( $417.4 \pm 10.6$  msec vs  $418 \pm 10.4$  msec,  $P = 0.025$ ) at the 1-week follow up compared to baseline, however, there was no further increment in the QRS duration beyond the first follow up visit Table 2.

At the end of follow up, 54 (72%) had no change of QRS duration, 4 (5.3%) had to  $< 5\%$  QRS prolongation, 15 (20%) patients had 5-10 % QRS prolongation, only one (1.3%) patient had 10-25% QRS prolongation and only one (1.3%) patient had  $> 25\%$  QRS prolongation requiring discontinuation of the drug (44.5% increment from baseline). Fifty-three (70.7%) of patients that had no change in QTc interval from baseline and 22 (29.3%) of patients less than 5% QT prolongation from baseline.

#### Efficacy of flecainide evidenced by arrhythmia burden in patients undergoing Holter monitor before and 8-weeks after therapy

Presenting arrhythmia	Number of patients	Baseline	At follow up	P-value
PVCs	22	13.5% (8.2-20.5)	5% (1-5)	0.001
PACs	3	10% (3.310)	10% (1-10)	0.656
Paroxysmal AF	9	9/9 (100%)	2/9(22.2%)	0.001
Atrial flutter	2	2/2 (100%)	0/2 (0%)	0.083
Atrial tachycardia	2	2/2 (100%)	0/2 (0%)	0.083

Note: data represented by percentage (%) median (Interquartile range) for PVCs and PACs and by for number of episodes for paroxysmal AF, atrial tachycardia and flutter episodes.

#### TSQM score based on the type of presenting arrhythmia

TSQM Domain	Presenting Arrhythmia <sup>#</sup>		P-value
	Atrial (n=35)	Ventricular (n=34)	
Effectiveness (Mean $\pm$ SD)	64.6 $\pm$ 22.1	67.1 $\pm$ 24.3	0.704
Side effects (Mean $\pm$ SD)	95.7 $\pm$ 11.9	94.2 $\pm$ 14.5	0.215
Convenience (Mean $\pm$ SD)	74.3 $\pm$ 10	73.9 $\pm$ 11.3	0.993
Global satisfaction (Mean $\pm$ SD)	62.3 $\pm$ 21.1	63.2 $\pm$ 23.2	0.902

Note: <sup>#</sup> - excluding patients with accessory pathway medicated tachycardia and patients with combined arrhythmia.

#### Proarrhythmia, side effects, efficacy and patients' satisfaction

There were no reported symptoms suggestive of aggravation of the presenting arrhythmia or development of life-threatening arrhythmia including syncope, aborted sudden cardiac death and/or ER visits. Two patients (2.7%) developed complete right bundle branch block, 1 patient (1.3%) developed asymptomatic tri-fascicular block, 1 patient (1.3%) developed marked PR prolongation, and 1 (1.3%) patient developed asymptomatic transient (30 seconds) atrial flutter with 1:1 atrioventricular conduction documented in a Holter monitor. The most common extra-cardiac side effects were blurred vision in 3 (4%) patients, insomnia in 2 (2.7%) patients and gastrointestinal symptoms in 2 (2.7%) patients, dizziness in 2 (2.7%) patients, other less common non-cardiac adverse effects occurred in 2 (2.7%) patients including weight gain and eyelid tremors. The drug was discontinued in eight (10.7%) patients due to adverse effects, in 5 (6.6%) patients due to cardiac adverse effects (conduction system abnormalities and atrial flutter) and in 3 (4%) patients due to blurring of vision and insomnia. The occurrence of adverse events was independent of the patients' baseline characteristics, the presenting arrhythmia, baseline QRS and QTc duration and flecainide dose Table 3.

Table 4 shows the efficacy of flecainide evidenced by reduction of the arrhythmia burden reduction in patients who underwent follow up Holter monitor at the discretion of the treating physician. The mean effectiveness domain of the TSQM score was  $70.4 \pm 23.8$  while the mean side effects' domain was  $94.3 \pm 14.6$ , that of the convenience domain was  $65.2 \pm 10.5$ , and that of global satisfaction was  $72.8 \pm 21.8$ . There was no statistically significant difference between in all domains of the TSQM comparing atrial to ventricular arrhythmias Table 5.

#### DISCUSSION

Flecainide is a class Ic antiarrhythmic drug that blocks sodium channels. The drug is effective for the treatment of both atrial and ventricular arrhythmias [5-8]. There has been reports about increased mortality in post MI patients [9], this raised concerns about its safety in patients with structural heart disease and led to the common practice of initiating it in-hospital in many centers worldwide even in patients with structurally normal heart [13, 18-20]. This prospective single-arm cohort study explored the safety of outpatient initiation of flecainide in patients with apparently structurally normal hearts in patients presenting with atrial or ventricular arrhythmia.

The present study found a statistically significant increase in the QRS duration and QTc interval at the 1-week follow up visit of drug initiation compared to baseline. There were no reported symptoms suggesting life-threatening

ventricular arrhythmia, including syncope, aborted SCD and/or ER visits. There was 6.7% incidence of cardiac adverse events including conduction system disease and atrial flutter, 4% of patients experienced non-resolving extracardiac manifestations. The overall drug discontinuation rate was 10.7%.

To our knowledge, the current study is the first that investigates the safety of out-of-hospital initiation of flecainide as long-term therapy in patients with structurally normal hearts. There was no life-threatening pro-arrhythmia, cardiac and extracardiac side effects requiring drug discontinuation were detected through scheduled follow up visits thus proving the safety and feasibility of this approach. One study, investigated the use of flecainide as an out-of-hospital, pill in the pocket therapy in 165 patients and reported that 12 (7%) patients had drug adverse effects, one 1(0.6%) patient and atrial flutter with rapid ventricular response and the rest of the adverse effects were non cardiac including nausea, asthenia and vertigo, thus advocating for the drug safety in the out-of-hospital setting. However, this study investigated a pill-in-the-pocket single dose approach rather than initiation of long-term therapy [21].

Previous studies reported a multitude of side effects associated with flecainide, with comparable incidences to those in our study. In patients without structural heart disease, flecainide is relatively well-tolerated, with dizziness (15-20%) and visual abnormalities such as blurred vision and difficulty focusing (up to 15%) being the common adverse effects [22]. A comparative study by Tamargo et al. noted adverse effects like angina symptoms (1%), hypotension (0.8%), diarrhea (0.7%), headache (2.0%), and nausea (1.6%) [19]. Central nervous system side effects such as dizziness, visual disturbances, headache, and nausea are frequent, though severe central nervous system toxicity is rare [23]. In a study by Oudijk et al., negative inotropic effects occurred in 2 to 5% of patients [24]. In

this study, none of the baseline clinical and electrocardiographic characteristics, flecainide dose or the presenting arrhythmia correlated with the occurrence of adverse events. In one study conducted in the pediatric population, younger age and lighter weight were associated with higher plasma concentrations of flecainide, potentially increasing the risk of adverse effects, this was likely because of significantly less mean age and body weight in this pediatric patient group [25].

#### Study limitations

The present study is limited by being a single-arm non-randomized cohort study thus future randomized controlled studies are needed to further investigate this research question. The relatively short time of follow up is another limitation which may result in underreporting of some of the drug adverse events particularly the extracardiac manifestations. A third limitation is the relatively high drop-out rate in follow up (25 out of 100 patients), this is more likely to be explained by logistic factors that hinders communication due to continuous relocation and change of medical facilities characteristic to this young active population rather than being related to life threatening events, particularly that the rest of the cohort showed no life threatening events.

#### CONCLUSION

In conclusion, this study demonstrates the safety and feasibility of out-of-hospital initiation of flecainide in patients with structurally normal hearts presenting with atrial or ventricular arrhythmias. Consistent with existing literature, flecainide prolonged the QRS complex and the QT interval at drug initiation, however, there was no report of any symptoms suggesting life-threatening ventricular arrhythmia. Drug adverse effects that warranted discontinuation were around 10.7% and were effectively detected through clinical and ECG outpatient follow up.

#### REFERENCES

- Ramos E, O'Leary ME. State-dependent Trapping of Flecainide in the Cardiac Sodium Channel. *The Journal of Physiology*. 2004;560(1): 37-49. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.065003>.
- Yang P, Moreno JD, Miyake CY et al. "In Silico" Prediction of Drug Therapy in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *The Journal of Physiology*. 2015;594(3): 567-93. <https://doi.org/10.1113/JP271282>.
- Bannister ML, MacLeod KT, George CH. Moving in the Right Direction: Elucidating the Mechanisms of Interaction Between Flecainide and the Cardiac Ryanodine Receptor. *British Journal of Pharmacology*. 2021;179(11): 2558-63. <https://doi.org/10.1111/bph.15718>.
- Thireau J, Pasquie J-L, Martel E et al. New Drugs vs. Old Concepts: A Fresh Look at Antiarrhythmics. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;132(2): 125-45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.003>.
- Ruskin JN, Camm J, Dufton D et al. Orally inhaled flecainide for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: INSTANT phase 2 trial. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2024;10(6): 1021-1033. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.02.021>.
- Hauguel-Moreau M, Guedeney P, Dauphin C et al. Flecainide to Prevent Atrial Arrhythmia after Patent Foramen Ovale Closure, the AFLOAT Study: A Randomized Clinical Trial." *Circulation*. 2024;150(21). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071186>.
- Bertels A., Kammeraad AE, van Geloven N et al. EC-TOPIC trial: The efficacy of flecainide Compared To metoprolol in reducing Premature ventricular Contractions: A randomized open-label crossover study in pediatric patients. *Heart Rhythm*. 2025;22(2):536-543. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.07.111>.
- Soroosh K, Sayegh M, Ibrahim R et al. The feasibility and safety of flecainide use among patients with varying degrees of coronary disease. *Clinical Electrophysiology*. 2023;9: 1172-1180. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.12.021>.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*. *The New England journal of medicine*. 1991;324(12): 781-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241201>.
- Moffett BS, Valdés SO, Lupo PJ et al. Flecainide Use in Children With Cardiomyopathy or Structural Heart Disease. *Pediatric Cardiology*. 2014;36(1): 146-50. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-0988-8>.

org/10.1007/s00246-014-0978-3.

11. Maura ZM, Wolfes J, Schleberger R et al. Use of class IC antiarrhythmic drugs in patients with structural heart disease and implantable cardioverter defibrillator. *Clinical Research in Cardiology*. 2024; 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02394-6>.
12. Alboni P, Botto GL, Boriani G et al. Intravenous Administration of Flecainide or Propafenone in Patients With Recent-Onset Atrial Fibrillation Does Not Predict Adverse Effects During ‘Pill-in-the-Pocket’ Treatment. *Heart*. 2010;96(7): 546-9. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.187963>.
13. 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/10.3390/ijtm4020021>.
14. Basza M, Maciejewski C, Bojanowicz W et al. Flecainide in clinical practice. *Cardiology journal*. 2023;30(3): 473-82. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2023.0018>.
15. Zimetbaum PJ, Schreckengost VE, Cohen DJ et al. Evaluation of outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy in patients reverting to sinus rhythm after an episode of atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 1999;83(3): 450-2. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00885-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00885-6).
16. Bazett's formula - QT interval corrected. In: Gilbert-Kawai ET, Wittenberg MD, editors. *Essential Equations for Anaesthesia: Key Clinical Concepts for the FRCA and EDA*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
17. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and quality of life outcomes*. 2004;2:1-13. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-12>.
18. Tamargo J, Capucci A, Mabo P. Safety of flecainide. *Drug safety*. 2012;35(4): 273-89. <https://doi.org/10.2165/11599950-000000000-00000>.
19. Tamargo J, Heuzey JYL, Mabo P. Narrow Therapeutic Index Drugs: A Clinical Pharmacological Consideration to Flecainide. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(5): 549-67. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1832-0>.
20. Hill AC, Silka MJ, Bar-Cohen Y. A Comparison of Oral Flecainide and Amiodarone for the Treatment of Recurrent Supraventricular Tachycardia in Children. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2019;42(6): 670-7. <https://doi.org/10.1111/pace.13662>.
21. Alboni P, Botto GL, Boriani G et al. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during ‘pill-in-the-pocket’ treatment. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(7): 546-9. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.187963>.
22. Frenzl G, Sodickson A, Chung MK et al. 2014 AATS Guidelines for the Prevention and Management of Perioperative Atrial Fibrillation and Flutter for Thoracic Surgical Procedures. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(3): e153-e93. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.036>.
23. Ting S, Lee D, MacLean D, Sheerin N. Paranoid Psychosis and Myoclonus: Flecainide Toxicity in Renal Failure. *Cardiology*. 2008;111(2): 83-6. <https://doi.org/10.1159/000119694>.
24. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE et al. Drug Treatment of Fetal Tachycardias. *Pediatric Drugs*. 2002;4(1):49-63. <https://doi.org/10.2165/00128072-200204010-00006>.
25. Thomas SAL, Ferguson RL, Wilson DG. Flecainide Administration in Children: Dosage, Drug Levels, and Clinical Effect. *Cardiology in the Young*. 2022;33(10): 2072-7. <https://doi.org/10.1017/S1047951122003729>.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ УДАЛЕННОЙ ТЕЛЕМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ДВУХКАМЕРНЫХ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ

С.А.Пешков<sup>1</sup>, Д.С.Титов<sup>2</sup>, В.О.Поваров<sup>1,2</sup>, С.С.Якушин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Областной клинический кардиологический диспансер, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96;

<sup>2</sup>Рязанский ГМУ имени академика И.П.Павлова, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная д. 9.

**Цель.** Сравнение частоты и сроков выявления нарушений ритма сердца и клинико-экономический анализ удаленной телеметрии (УТ) у пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов (ЭКС) в сравнении с очным наблюдением в клинике на протяжении 12-и месяцев.

**Материал и методы исследования.** В проспективное исследование включено 92 пациента (50% женщин), со средним возрастом 71,5 лет. Опытная группа пациентов (n=39) наблюдалась дистанционно с помощью системы удаленного мониторинга Medtronic CareLink Network, США. Пациенты передавали данные каждый месяц, в течение года. Контрольная группа пациентов (n=53) наблюдалась очно в клинике через месяц и 1 год. Группы сопоставимы по возрасту, полу, клиническим нозологиям и осложнениям (p>0,05). Проведен клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis, CEA) и расчет коэффициента «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER).

**Результаты.** В опытной и контрольной группе больных не были выявлены статистически значимые отличия по частоте случаев нарушений ритма сердца. Опытная и контрольная группы статистически значимо отличались по срокам выявления нарушений ритма (p<0,001), так в опытной группе нарушения ритма выявлялись раньше. Согласно результатам клинико-экономического анализа «затраты-эффективность» значение CER для метода дистанционного мониторинга (33226,30 [33226,30; 33226,30]) статистически значимо меньше аналогичного коэффициента для очной диагностики (373542,00 [3735,42; 373542,00]).

**Заключение.** Использование УТ у пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных ЭКС не выявило статистической разницы в выявлении аритмий, однако у пациентов опытной группы нарушения ритма сердца диагностируются в более ранние сроки. Клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» показывает, что для метода УТ требуются меньшие финансовые затраты для достижения единицы эффективности.

**Ключевые слова:** клинико-экономический анализ; электрокардиостимулятор; удаленная телеметрия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 28.03.2025 **Исправленная версия получена:** 13.05.2025 **Принята к публикации:** 19.05.2025

**Ответственный за переписку:** Пешков Сергей Анатольевич, E-mail: sergeypeshkov87@yandex.ru

С.А.Пешков - ORCID ID 0009-0002-9225-3533, Д.С.Титов - ORCID ID 0000-0002-4535-9549, В.О.Поваров - ORCID ID 0000-0001-8810-9518, С.С.Якушин - ORCID ID 0000-0002-1394-3791

**Для цитирования:** Пешков СА, Титов ДС, Поваров ВО, Якушин СС. Сравнительная оценка нарушений ритма сердца и клинико-экономический анализ при удаленной телеметрии у пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): 18-26. <https://doi.org/10.35336/VA-1477>.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS AND CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS USING REMOTE TELEMETRY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS FOLLOWING DUAL-CHAMBER PACEMAKER IMPLANTATION

S.A.Peshkov<sup>1</sup>, D.S.Titov<sup>2</sup>, V.O.Povarov<sup>1,2</sup>, S.S.Yakushin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Cardiological Dispensary, Russia, Ryazan, 96 Stroykova str.; <sup>2</sup>Ryazan State Medical University, Russia, Ryazan, 9 Vysokovoltynaya str.

**Aim.** To compare the frequency and timing of cardiac arrhythmia detection and conduct a clinical and economic analysis of remote telemetry (RT) in elderly and senile patients following dual-chamber pacemaker (PM) implantation compared to in-person clinical follow-up over a 12-month period.

**Methods.** A prospective study was conducted involving 92 patients (50% female), with a mean age of 71,5 years. The intervention group (n=39) was monitored remotely using the Medtronic CareLink Network, USA, with patients transmitting data monthly for one year. The control group (n=53) underwent in-person clinical follow-ups at one month

and one year post-implantation. The groups were comparable in age, sex, clinical diagnoses, and complications ( $p > 0,05$ ). A cost-effectiveness analysis (CEA) was performed, and the cost-effectiveness ratio (CER) was calculated.

**Results.** No statistically significant differences were observed between the experimental and control groups in the frequency of cardiac arrhythmias. However, significant differences were found in the timing of arrhythmia detection ( $p < 0,001$ ), with earlier detection in the experimental group. According to the results of the clinical and economic cost-effectiveness analysis, the CER value for the remote monitoring method (33226,30 [33226,30; 33226,30]) is statistically significantly lower than the similar coefficient for in-person diagnostics (373542,00 [3735,42; 373542,00]).

**Conclusion.** The use of RT in elderly and senile patients following dual-chamber PM implantation did not show a statistical difference in arrhythmia detection rates. However, cardiac arrhythmias were diagnosed earlier in the experimental group. The cost-effectiveness analysis demonstrated that RT requires lower financial costs to achieve a unit of effectiveness compared to in-person monitoring.

**Key words:** clinical and economic analysis; pacemaker; remote telemetry.

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.02.2025 **Revision Received:** 13.05.2025 **Accepted:** 19.05.2025

**Corresponding Author:** Peshkov Sergey, E-mail: sergeypeshkov87@yandex.ru

S.A.Peshkov - ORCID ID 0009-0002-9225-3533, D.S.Titov - ORCID ID 0000-0002-4535-9549, V.O.Povarov - ORCID ID 0000-0001-8810-9518, S.S.Yakushin - ORCID ID 0000-0002-1394-3791

**For citation:** Peshkov SA, Titov DS, Povarov VO, Yakushin SS. Comparative assessment of cardiac arrhythmias and clinical and economic analysis using remote telemetry in elderly and senile patients following dual-chamber pacemaker implantation. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 18-26. <https://doi.org/10.35336/VA-1477>.

В мире наблюдается постоянный рост числа пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами, такими как электрокардиостимуляторы (ЭКС), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) и устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). В России в 2022 г. в 211 медицинских организациях антиаритмические устройства имплантированы 53 486 пациентам (в 2021 г. - 50 646), а рост числа имплантаций сердечных имплантированных устройств (СИЭУ) с 2013 г. по 2022 г. составляет 36,4% [1]. Сами имплантируемые системы становятся более сложными и требуют больше времени для проверки в связи с наличием сложного миникомпьютера для оценки работы, как самого устройства, так и сбора информации о нарушениях ритма пациента. После имплантации двухкамерных ЭКС взрослым пациентам рекомендовано проводить тестирование его работы дважды в течение 6 месяцев, затем не менее одного раза в год [2].

В последние два десятилетия телемедицина всё чаще применяется для мониторинга пациентов с СИЭУ. Пандемия COVID-19 активизировала ее развитие, заставив пациентов и медицинских работников развивать новые способы взаимодействия [3]. Просмотр данных, полученных с помощью удаленной телеметрии (УТ), позволяет оценивать практически все зарегистрированные нарушения ритма сердца и тем самым не отличается от очного осмотра пациента в клинике с проведением оценки функционирования ЭКС (follow-up). С помощью УТ возможна оценка количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, анализ внутрисердечных эндограмм (ВЭГМ) позволяет провести дифференциальную диагностику между наджелудочковой тахикардией (НЖТ) и желудочковой тахикардией (ЖТ), выставить диагноз фибрилляции

предсердий (ФП) или трепетания предсердий (ТП). V.Russo et al. (2022 г.) показали, что УТ по сравнению с очным наблюдением в клинике приводит к сокращению интервала от регистрации эпизодов высокой предсердной частоты (ЭВПЧ) до ее оценки врачом [4]. В исследовании ASSERT (2017 г.) установлено, что длительные ЭВПЧ связаны со значительным повышением риска острого нарушения кровообращения (ОНМК) или системной эмболии [5]. У таких пациентов назначение антикоагулянтной терапии снижает риск тромбоэмболических осложнений по сравнению с назначением аспирина, но повышает риск серьезного кровотечения [6].

УТ также дает выигрыш в получении и анализе клинических событий [4, 7, 8], по сравнению с очным визитом пациента в клинику. В исследовании TRUST продемонстрировано снижение нагрузки на проведение обследований в клинике почти на 50% (в основном за счет сокращения рутинных обследований устройств, не приносящих результатов) при сохранении безопасности пациента, а также сокращение среднего времени оценки клинически значимого события до 3 дней [9]. Существуют также работы, показывающие экономическую эффективность УТ в сравнении с очным наблюдением в клинике [10, 11]. Так, в исследовании PONIENTE показано значительное сокращение расходов на здравоохранение (как для пациентов, так и для учреждения) [12], однако по данным ученых после пяти лет наблюдения УТ у пожилых пациентов с ЭКС, по-видимому, является более дорогостоящей альтернативой очному наблюдению в клинике.

В Норвежском исследовании NORDLAND, опубликованном в 2022 г, общие затраты на одного пациента, наблюдающегося с помощью УТ были выше, однако статистически недостоверны [13]. В доступ-

ной литературе данные о подобных исследованиях в России нами не найдены. Тем не менее, несмотря на преимущества удалённого мониторинга ЭКС, в реальной российской практике явно преобладает очное посещение медицинских учреждений для оценки функции ЭКС.

Цель исследования: сравнение частоты и сроков выявления нарушений ритма сердца и клинико-экономический анализ удаленной телеметрии у пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных ЭКС в сравнении с очным наблюдением в клинике на протяжении 12-и месяцев.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенная работа представляет собой проспективное одноцентровое исследование, включавшее 92 пациента (от 60 до 88 лет) после первичной имплантации двухкамерного ЭКС на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. Показаниями к имплантации ЭКС служили атриовентрикулярные блокады II-III степени и синдром слабости синусового узла с клиническими проявлениями.

Критериями включения были: возраст 60 лет и старше, отсутствие задокументированных эпизодов тахикардий в анамнезе, отсутствие проводимой антиаритмической терапии, показания к имплантации двух-

камерного ЭКС, возможность пациентов или лиц, находящихся с ними понимать инструкции для дистанционной передачи данных и готовность выполнять их.

Критериями невключения были: наличие модели ЭКС, не способной к регистрации и хранению ВЭГМ, наличие тяжелых и декомпенсированных соматических заболеваний, нарушения функции щитовидной железы, наличие задокументированных эпизодов тахикардий, проводимая антиаритмическая терапия.

Критериями исключения являлись: отказ пациента от продолжения участия в исследовании, выраженные когнитивные нарушения.

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинской декларации и было одобрено на заседании локального этического комитета (протокол №9 от 11.03.2024). Все пациенты подписывали информированное согласие об участии

в исследовании и проведении оперативного вмешательства.

Всем пациентам были имплантированы двухкамерные ЭКС, с функцией записи ВЭГМ. После включения в исследование пациенты были разделены на 2 группы. Опытной группе (n=39) выдан на руки монитор пациента MyCareLink (модель 24950, США) для удаленной передачи данных. Пациенты передавали информацию на сервер Medtronic Care Link каждый месяц в течение года после операции. Контрольная группа (n=53) наблюдалась в клинике через месяц, далее через год после операции. Опытная и контрольная группы больных по возрасту, полу, нозологическим формам, клинико-демографическим характеристикам были сопоставимы между собой, результаты приведены в табл. 1.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных и графическое представление результатов выполняли с использованием программ Statistica 13.0 (StatSoftInc., США, номер лицензии AX003J115213FAACD-X), SPSS Statistics 20 (IBM SPSS, США), GraphPadPrism 9.0 (GraphPadSoftware, США) и пакета программ Office XP (Microsoft, США). При выполнении статистической обработки для количественных данных оценивали характер распределения по критерию Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий оценивали по тесту Левена.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Опытная группа (n=39)	Контрольная группа (n=53)	p-value
Возраст, лет	71,1±6,9	71,8±8,4	0,406
Мужской пол, n (%)	18 (46,2)	28 (52,8)	0,406
Женский пол, n (%)	21 (53,8)	25 (47,2)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,2 (25,7-30,9)	27,2 (24,2-30,1)	0,207
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,9 (1,82-2,04)	1,9 (1,86-1,97)	0,857
Показания к имплантации ЭКС, n (%)			
Атриовентрикулярная блокада	23 (59,0)	37 (69,8)	0,292
Дисфункция синусового узла	16 (41,0)	16 (30,2)	
Заболевания, n (%)			
Нарушение ритма сердца	38 (97,4)	52 (98,1)	1
Стенокардия напряжения	4 (10,3)	10 (18,9)	0,251
Инфаркт миокарда в анамнезе	6 (15,4)	10 (18,9)	0,654
Гипертоническая болезнь	39 (100)	51 (96,2)	0,259
ХСН	39 (100)	53 (100)	
Функциональный класс 1	2 (5,1)	9 (17)	0,202
Функциональный класс 2	14 (35,9)	20 (37,7)	
Функциональный класс 3	23 (59)	25 (47,1)	
Функциональный класс 4	0 (0)	0 (0)	
ОНМК в анамнезе	3 (7,7)	2 (3,7)	0,648
Сахарный диабет	11 (28,2)	9 (17)	0,204

Примечание: ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

Показатели, распределение которых отличалось от нормального (непараметрические данные), оценивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса. В качестве метода множественных сравнений применяли критерий Данна, для оценки количественных непараметрических данных двух независимых групп - критерий Манна-Уитни. При анализе качественных дихотомических данных независимых групп использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для количественных данных, имеющих распределение отличное от нормального, рассчитывали медиану (Median), верхний и нижний квартили (lq; uq). Для качественных дихотомических данных рассчитывали частоты (%) [14].

#### Клинико-экономический анализ «затраты-эффективность»

Для цели исследования был выполнен анализ «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness analysis, CEA) и расчет коэффициента «затраты-эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER), позволяющий определить, насколько затраты на дистанционное и очное мониторирование в течение 12 месяцев соответ-

ствуют их эффективности, и выбрать наиболее экономически предпочтительный метод, при котором соотношение затрат и эффективности будет минимальным.

Расчет CER (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности) выполняли по формуле:  $CER = DC / Ef$ , где DC - прямые затраты; Ef - эффективность мониторирования.

Чем меньше значение CER, тем менее значимые затраты приходятся на единицу эффективности - следовательно, применение рассматриваемого метода лечения экономически более выгодно [15].

Для целей анализа в качестве критерия клинической эффективности мониторирования состояния пациентов рассматривался факт своевременного выявления нарушения ритма (ЭВПЧ, ФП, ТП, НЖТ, ЖТ) в опытной и контрольной группах. Выявление нарушения ритма в месяц его фактического появления у пациента оценивалась как 100% эффективность детектирования (1,0). В случае детектирования нарушений ритма не в месяц его фактического появления у пациента рассматривалось, как снижение эффективности своевременного мониторирования на 99% (0,01), т.к. для целей анализа в качестве критерия эффективности не допустимо использование 0.

Для целей CEA использовались данные только тех пациентов из опытной и контрольной группы, у которых за время исследования (12 месяцев) был факт выявления нарушения ритма: ЭВПЧ, ФП, ТП, НЖТ, ЖТ. В случае выявления у одного пациента нескольких нарушений ритма, каждое нарушение рассматривалось по отдельности: контрольная группа  $n=53$ , опытная группа  $n=39$ . При переводе дней в месяцы исходили из допущения, что в одном месяце 30 дней.

#### Источники информации для расчета стоимости детектирования

Информация о стоимости оборудования, применяемого, для дистанционного мониторирования была получена от фирмы Medtronic и составляла 30000 рублей на одного пациента. По распространенной на территории Рязанской области практике для проверки имплантированного устройства пациент посещает терапевта с проведением ЭКГ по месту жительства для направления к кардиологу Рязанского кардиодиспансера, где проводится follow-up. Сама услуга follow-up не оплачивается в рамках территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС). Все посещения медицинских учреждений для пациента бесплатны. Согласно данным ТФОМС на одну консультацию терапевта выделяется 744,20 рублей, кардиолога - 954,42 рублей. Стоимость ЭКГ-169,09 рублей. Таким образом, суммарные затраты для очного мониторирования, покрываемые в рамках ТФОМС, составляют 3735,42 рублей. По нашим данным время на просмотр одной трансмиссии составляет 30 минут, включая оформление медицинской документации на пациента в электронном виде и общение с пациентом по результатам обследования. В случае УТ в рамках данного исследования для каждого пациента выполнялось по 11 трансмиссий (по одной трансмиссии ежемесячно), с расчетной стоимостью каждой по 293,30

Таблица 2.

#### Выявленные нарушения ритма

	Контрольная группа (n=53)	Опытная группа (n=39)	p-value
ЭВПЧ, n (%)	25 (47,2)	15 (38,5)	0,438
ФП, n (%)	10 (18,9)	3 (7,7)	0,226
ТП, n (%)	3 (5,7)	0	0,261
НЖТ, n (%)	8 (15,1)	11 (28,2)	0,130
ЖТ, n (%)	11 (20,7)	11 (28,2)	0,463

Примечание: ЭВПЧ - эпизод высокой предсердной частоты; ФП - фибрилляция предсердий; ТП - трепетание предсердий; НЖТ - наджелудочковая тахикардия; ЖТ - желудочковая тахикардия.

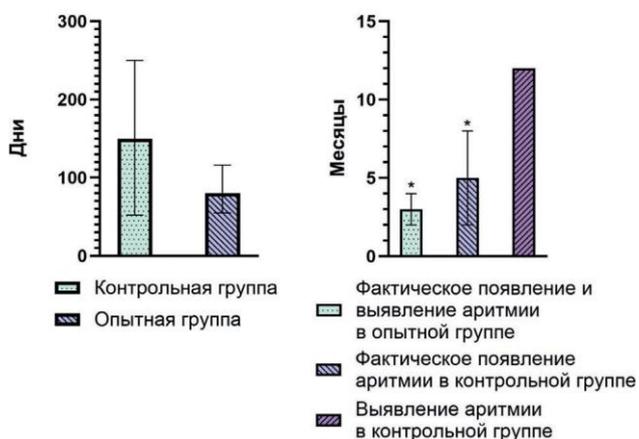


Рис. 1. Фактическое возникновение нарушения ритма (Median [lq; uq] дни,  $p=0,077$ , слева). Фактическое появление и выявление нарушений ритма в опытной и контрольной группах (Median [lq; uq], месяцы, \* -  $p < 0,05$  по сравнению с выявлением аритмии в группе контроля, справа). Объяснения в тексте.

рублей (по данным ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»), суммарные затраты составляют 3326,3 рублей.

**Анализ чувствительности клинико-экономического анализа «затраты-эффективность»**

Для оценки достоверности полученных результатов проведен детерминированный однофакторный анализ чувствительности, демонстрирующий, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении затрат на дистанционное и очное мониторирование ±10%. В ходе анализа чувствительности определили, как повлияет изменение стоимости указанных статей расходов на значения CER [16].

**ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

В опытной и контрольной группе больных не были выявлены статистически значимые отличия по частоте случаев нарушений ритма сердца ЭВПЧ (p=0,438), ФП (p=0,226), ТП (p=0,261), НЖТ (p=0,130), ЖТ (p=0,463) (табл. 2).

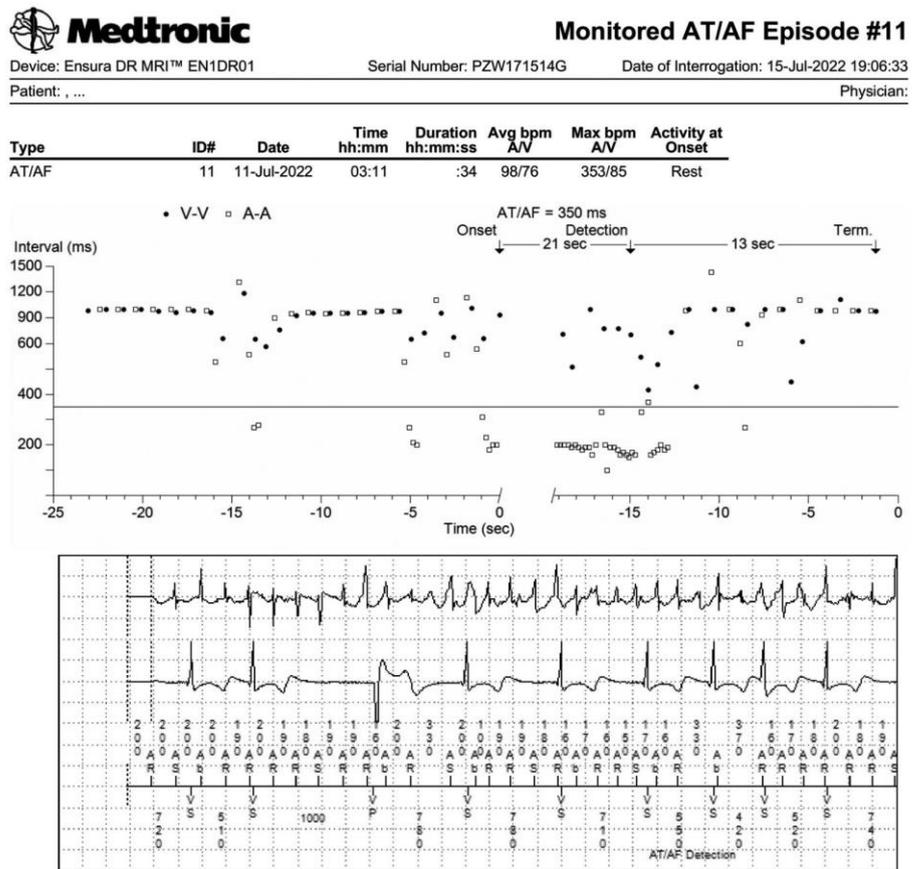
Также у пациентов в опытной и контрольной группе не были обнаружены статистически значимые отличия (p=0,077) в сроках фактического возникновения нарушения ритма: дни от начала исследования (рис. 1). В контрольной группе были обнаружены статистически значимые отличия (p<0,001) между сроками (месяцы) фактического появления и выявления нарушений ритма, выявление нарушений наблюдалось в существенно более поздние сроки по сравнению с их фактическим появлением. Опытная и контрольная группы статистически значимо отличались по срокам (месяцы) выявления нарушений ритма (p<0,001), так в опытной группе нарушения ритма выявлялись раньше. В опытной группе аритмии выявлялись в месяц их появления (рис. 2).

Опытная и контрольная группа также статистически

значимо отличались по эффективности выявления нарушений ритма (p<0,001) (табл. 3).

Согласно результатам анализа «затраты-эффективность» значение CER для метода дистанционного мониторинга статистически значимо меньше аналогичного коэффициента для очной диагностики (p<0,001) (рис. 3). Полученные результаты подтверждаются детерминированным однофакторным анализом чувствительности, согласно которому значение CER для дистанционного мониторинга статистически значимо меньше (p<0,001), чем для очной диагностики.

В рамках данного исследования для каждого пациента опытной группы выполнялось по 11 дистанционных трансмиссий. Однако, учитывая тот факт, что в опытной группе мера центральной тенденции и меры изменчивости указывают, что наиболее часто нарушения ритма (ЭВПЧ, ФП, ТП, НЖТ, ЖТ), своевременное выявление которых в рамках данного клинико-экономического исследования использовалось в качестве показателя клинической эффективности, наблюдались



**Рис. 2. Эпизод высокой предсердной частоты (в опытной группе) зарегистрирован 11 июля 2022 г, выявлен 15 июля 2022 г.**

**Таблица 3.**

**Выявление нарушений ритма в месяц его появления, n (%)**

Месяц выявления аритмии и ее фактического появления	Выполнение 11 трансмиссий			Выполнение трансмиссий в 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 месяцы		
	Контрольная группа (n=53)	Опытная группа (n=39)	p-value	Контрольная группа (n=53)	Опытная группа (n=39)	p-value
Совпадают	15 (28,3)	39 (100)		15 (28,3)	34 (87,18)	

Не совпадают	38 (71,7)	0 (0)	$p < 0,001$	38 (71,7)	5 (12,82)	$p < 0,001$
--------------	-----------	-------	-------------	-----------	-----------	-------------

на 2, 3 и 4 месяц был проведен анализ «затраты-эффективность» из представления, что трансмиссии выполнялись бы в 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 месяц после имплантации ЭКС. Согласно ранее полученным результатам данная схема мониторинга привела бы к некоторому снижению показателя, который в рамках данного исследования использовался в качестве критерия эффективности диагностики. Тем не менее, опытная группа оставалась бы статистически значимо клинически эффективнее группы контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

При этом, согласно результатам анализа «затраты-эффективность» CER для метода дистанционного мониторинга в измененные сроки сохранялся статистически значимо меньше аналогичного коэффициента для очной диагностики ( $p = 0,041$ ) (рис. 4). Полученные результаты подтверждались анализом чувствительности.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным нашего исследования разницы в частоте выявляемости аритмий при удаленной телеметрии по сравнению с традиционным подходом у пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных ЭКС нами не выявлено. В работе A.S.Menezes Junior с соавт. (2023 г.) у больных после имплантации ЭКС наблюдающихся дистанционно и очно в клинике при периоде наблюдения от 12 до 24 месяцев было установлено, что при УТ чаще выявлялась предсердная тахикардия ( $OR = 1,22$ , 95% ДИ, 1,01-1,48,  $p = 0,04$ ), при отсутствии достоверных различий между группами пациентов по смертности от всех причин, инсульту, госпитализациям из-за сердечно-сосудистых событий и качеству жизни [17]. С другой стороны, J.Jiang et al. (2023) выявили, что у пациентов после имплантации ИКД и СРТ регистрация ЭВПЧ приводила к более чем двукратному повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [18]. Изучаемые методы детектирования аритмии (follow-up или с помощью УТ) не способны повлиять на сам факт развития эпизода нарушения ритма сердца у пациентов. Таким образом, если эпизод нарушения ритма сердца существует, он будет выявлен изучаемыми методами детектирования, вопрос только в сроках его выявления. В рамках

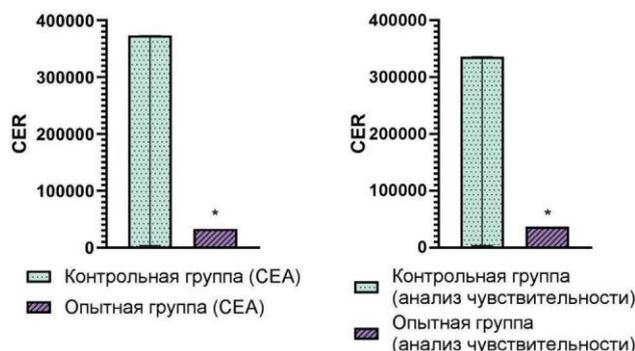


Рис. 3. Клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» (слева) и оценка его чувствительности (справа) при выполнении 11 трансмиссий, где \* -  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

данной работы из-за небольшого количества пациентов и срока исследования не оценивалась смертность, количество госпитализаций, связанных с острым коронарным синдромом, нарушением мозгового кровообращения, их связь с ЭВПЧ и УТ.

Изначально предполагалась большая значимость УТ в контексте эффективности у пациентов с ИКД, СРТ в связи с наличием у части пациентов немотивированных разрядов и раннего выявления неэффективности терапии для лечения сердечной недостаточности [10, 19, 20], однако, появляются новые данные о необходимости и эффективности применения методики наблюдения за пациентами с имплантированными ЭКС. Так, в исследовании COMPASS число госпитализаций по поводу предсердных аритмий и инсультов была меньше в группе, наблюдающихся дистанционно ( $p < 0,05$ ) [21], а в исследовании REFORM в опытной группе сократилось число визитов на 63,2% [11].

Несмотря на ожидания, рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализы, оценивающие влияние УТ на выживаемость, были в основном нейтральными, хотя и ассоциировались с заметным сокращением запланированных посещений больницы и снижением затрат [10, 22]. Данное исследование показало снижение количества личных посещений клиники пациентами опытной группы как минимум на 39 визитов, что эквивалентно 72840 рублям. В некоторых исследованиях показана лучшая выживаемость у пациентов с имплантированными устройствами, наблюдающихся с помощью УТ [23].

Проведенное нами исследование показало, что выявление нарушений ритма сердца у пациентов опытной группы происходит статистически значимо в более ранние сроки, что во многом соответствует данным других авторов [4, 8].

В результате литературного поиска авторами не были найдены клинико-экономические исследования по изучению УТ у пациентов после имплантации ЭКС в России. В результате проведенного японскими учеными исследования было выявлено, что УТ экономически более эффективна у пациентов после имплантации ЭКС по сравнению с очным наблюдением в клинике. Этот эффект может быть более значителен у пациентов с высоким баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, особенно у тех, кто имеет балл  $\geq 3$  [24].

Имеются только зарубежные публикации по оценке эффективности «смешанного мониторинга» (дистанционного и очного наблюдения). В частности, в совместном заявлении Канадского общества кардиологов и Канадского общества нарушений ритма указывается, что у клинически стабильных пациентов плановые очные осмотры должны чередоваться с дистанционными передачами данных с помощью УТ в соотношении 1:1 [25]. Однако оговаривается, что клиники должны использовать более гибкий подход для каждого пациента, а соотношение 1:1 является ориентировочным. M.Wah et al. (2018 г.) оценили экономическую эффективность «смешанного мониторинга» (дистанционное и очное наблюдение в клинике в соотношении 1:1), в результате которого выявили, что у пациентов с ЭКС «смешанный мони-

торинг» был менее затратным (с дополнительной экономией в размере 2370 долларов США на человека) и более эффективным (с дополнительной стоимостью в 0,12 года жизни с поправкой на качество), чем при одном только наблюдении в клинике [11]. При этом государственное финансирование дистанционного мониторинга может привести к экономии средств в размере 14 миллионов долларов в течение первых пяти лет [11]. Такие же данные об эффективности смешанного мониторинга получены в исследовании F.J.García-Fernández et al. (2019) [26]. Таким образом, дистанционный мониторинг полностью не заменяет очного наблюдения в клинике и должен дополнять, а не заменять его. Учитывая географические размеры некоторых Российских регионов с низкой плотностью населения применение УТ может иметь большой потенциал для использования.

В Итальянском исследовании, в котором принимало участие 209 пациентов с имплантированными двухкамерными ЭКС оценивалась стоимость и эффективность УТ по сравнению со стандартным наблюдением в клинике. В результате ежегодные затраты на пациентов в группе стандартного наблюдения были значительно выше, чем в группе УТ (€169,49±80,22 против €56,87±80,22, в расчете на одного больного,  $p<0,001$ ). В группе УТ количество госпитализаций снизилось на 58,78%, что также привело к экономии средств. При этом качество жизни пациентов не различалось между группами [27].

Корейские ученые рассчитали среднюю стоимость медицинской помощи в минуту за 12 месяцев в период до и после внедрения УТ путем деления общей суммы расходов на медицинские услуги на общее время, затраченное на оказание медицинских услуг одному пациенту. Оказалось, что внедрение УТ снизило среднюю стоимость медицинской помощи в минуту на 44% ( $p<0,001$ ) [28].

В Консенсусе американского кардиологического общества и HRS по проведению удаленного опроса и мониторинга СИЭУ [29] рекомендован срок дистанционной проверки 1 раз в 4 месяца. Особенности, связанные с возрастом пациентов и потребностью в более гибком расписании для дистанционных осмотров пожилых пациентов, не упоминаются в современных Российских рекомендациях. Однако, это кажется нам важным моментом, влияющим на необходимость более частых трансмиссий передач данных для пожилых пациентов, учитывая их большую коморбидность и сердечно-сосудистые риски. В ряде исследований в анализ экономической составляющей не включался процесс внедрения УТ (покупка оборудования для дистанционной передачи данных) [13].

Процесс оценки экономической эффективности УТ требует дополнительного изучения в виду наличия множества не учитываемых в данном исследовании факторов, таких как поездка пациентов на общественном транспорте до клиники [30], отсутствия на работе [12], риска падений и переломов у лиц старшей возрастной группы и т.д. В данном исследовании эти параметры не учитывались в виду сложности построения эффективной математической формулы для отсле-

живания этих моментов и громоздкости исследования. Однако возможные подобные исследования в РФ представляются нам весьма актуальными и своевременными. Предложенные в данном исследовании сроки для дистанционной передачи данных (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 месяц после имплантации) вносят свой вклад в дальнейшее изучение оценки экономической и клинической эффективности УТ в РФ у пациентов после имплантации двухкамерных ЭКС.

Наблюдение пациентов с помощью УТ может быть экономически выгодным для большинства клиник, но требует оценки в местных условиях. Так, в Северной и Южной Америке устройства с дистанционным мониторингом используются в 58,5% случаев, в Азии - менее 6% [31], что вероятно связано с экономическими и регуляторными причинами. Анализ зарубежных данных об экономической эффективности УТ у пациентов после имплантации двухкамерных ЭКС указывает на разноречивость данных [13]. В то время как проведенное нами одноцентровое исследование позволило установить, что проведение УТ экономически целесообразнее, что подтверждается детерминированным однофакторным анализом чувствительности. Отсутствие четких и понятных критериев для оплаты труда врачей затрудняет процесс внедрения этого, безусловно перспективного, метода в повседневную Российскую практику. Между тем финансовые стимулы могут увеличить использование УТ [32]. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поддержание баланса между увеличением нагрузки на врача, связанным с проведением дистанционных проверок и клинико-экономическим эффектом от такой деятельности.

#### Ограничения исследования

1. Оценка клинической эффективности проводилась по суррогатной точке, без учета конечных точек. В качестве критерия клинической эффективности мониторинга состояния пациентов рассматривался факт своевременного выявления нарушения ритма (ЭВПЧ, ФП, ТП, НЖТ, ЖТ) в опытной и контрольной группах. Детектирование признавалось своевременным если сроки фактического появления и выявления нарушений ритма у пациента совпадали. Несовпадение фак-

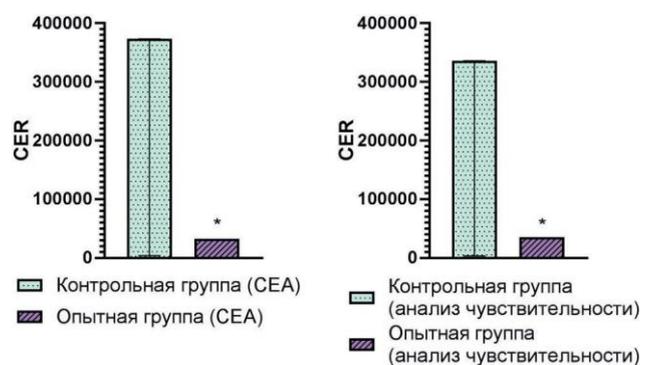


Рис. 4. Клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» (слева) и оценка его чувствительности (справа) при выполнении трансмиссий в 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 месяцы, где \* -  $p<0,05$  по сравнению с группой контроля.

тического появления и выявления нарушений ритма у пациента расценивалась, как почти полная утрата эффективности диагностики.

2. В исследование не включалась оценка других экономических факторов, которые могут оказать влияние на итоговый результат исследования (транспортные расходы, расходы на потерю дохода при посещении больницы и др.).

3. Информация о стоимости оборудования, необходимого для дистанционного мониторинга была получена от производителя фирмы Medtronic, США.

4. Количество пациентов в исследовании формировалось с учетом доступности мониторов MyCareLink (модель 24950, США) для удаленной передачи данных

из-за существующих на тот момент логистических проблем, не давших возможности мультиплицировать объем выборки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование УТ у пациентов пожилого и старческого возраста после имплантации двухкамерных ЭКС на протяжении года не выявило статистической разницы в появлении аритмий, однако у пациентов опытной группы аритмии выявляются в более ранние сроки. Проведенный нами клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» показывает, что для метода УТ требуются меньшие финансовые затраты для достижения единицы эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голухова ЕЗ, Милюевская ЕБ, Филатов АГ, и др. Аритмология - 2022. Нарушения ритма сердца и проводимости. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2023. 148 с. [Golukhova EZ, Milievskaya EB, Filatov AG, et al. Arrhythmology - 2022. Heart rhythm and conduction disorders. Moscow: A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. 148 p. (In Russ)]. ISBN: 978-5-7982-0452-6.
2. Ревишвили АШ, Артюхина ЕА, Глезер МГ, и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4): 203-245. [Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, et al. Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4): 4448. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4448>.
3. Suran M. Increased Use of Medicare Telehealth During the Pandemic. *JAMA*. 2022;327(4): 313. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23332>.
4. Russo V, Rapacciuolo A, Rago A, et al. Early evaluation of atrial high rate episodes using remote monitoring in pacemaker patients: Results from the RAPID study. *J Arrhythmia*. 2022;38(2): 213-220. <https://doi.org/10.1002/joa3.12685>.
5. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1339-1344. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx042>.
6. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. ARTESIA Investigators. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2024; 390(2): 107-117. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310234>.
7. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, et al. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: The value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10): 1181-1189. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.012>.
8. Saxon LA, Hayes DL, Roosevelt GF, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: The ALTITUDE survival study. *Circulation*. 2010;122(23): 2359-2367. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960633>.
9. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: The lumos-t safely reduces routine office follow-up (TRUST) trial. *Circulation*. 2010;122(4): 325-332. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409>.
10. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, et al. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: A meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2): 195-204. <https://doi.org/10.1002/ejhf.470>.
11. Vania Costa, Man Wah Yeung, Jenny Gilbert, et al. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy and permanent pacemakers: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2018;18 (7): 1-199.
12. Lopez-Villegas A, Catalan-Matamoros D, Musso ER, et al. Effectiveness of pacemaker tele-monitoring on quality of life, functional capacity, event detection and workload: The PONIENTE trial. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2016;16(11): 1188-1195. <https://doi.org/10.1111/ggi.12612>.
13. Lopez-Villegas A, Catalan-Matamoros D, Peiro S, et al. Cost-utility analysis of telemonitoring versus conventional hospital-based follow-up of patients with pacemakers. The NORDLAND randomized clinical trial. *PLoS One*. 2020;15(1): 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226188>.
14. Калинин РЕ, Сучков ИА, Упоров ММ, и др. Исследование эффективности различных тактик терапии тромбоза поверхностных вен нижних конечностей (с разработкой математической модели для прогнозирования эффективности терапии). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2023;31(4): 535-550. [Kalinin RE, Suchkov IA, Uporov MM, et al. Effectiveness of Different Treatment Tactics of Superficial Thrombophlebitis of Lower Limbs (with Development of Mathematical Model for Prediction of Therapeutic Effectiveness). *IP. Pavlov Russ Med Biol Herald*. 2023;31(4): 535-550. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ192535>.
15. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Метелкин ИА. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012;5(4): 3-8. [Yagudina RI, Kulikov AYU,

- Metelkin IA. Methodology of cost-effectiveness analysis in conducting pharmaco-economic studies. *Pharmacoeconomics*. 2012;5(4): 3-8. (In Russ.).
16. Ягудина РИ, Серпик ВГ, Куликов АЮ. Фармакоэкономика теория и практика. Фармакоэкономика теория и практика. 2014;2(1): 5-20. [Yagudina RI, Serpik VG, Kulikov AYU. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014;2(1): 5-20. (In Russ)]. <https://doi.org/10.30809/phe.1.2014.47>
17. Menezes Junior AS, Rivera A, Ayumi Miyawaki I, et al. Long-Term Remote vs. Conventional Monitoring of Pacemakers: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(11): 1415-1424. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01963-x>.
18. Yee R, Verma A, Beardsall M, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position statement on the use of remote monitoring for cardiovascular implantable electronic device follow-up. *Can J Cardiol*. 2013;29(6): 644-51. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.11.036>.
19. Guédon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: Safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(8): 605-614. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs425>.
20. Ferrick AM, Raj SR, Deneke T, et al. 2023 HRS/EHRA/APHRs/LAHRs expert consensus statement on practical management of the remote device clinic. *Hear Rhythm*. 2023;20(9): e92-e144. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1525>.
21. Mabo P, Victor F, Bazin P, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J*. 2012;33(9): 1105-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr419>.
22. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, et al. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65(24): 2591-2600. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.029>.
23. Kolk MZH, Narayan SM, Clopton P, et al. Reduction in long-term mortality using remote device monitoring in a large real-world population of patients with implantable defibrillators. *Europace. Oxford University Press*. 2023;25(3): 969-977. <https://doi.org/10.1093/europace/ueac280>.
24. Kawakami H, Saito M, Fujisawa T, et al. A cost-effectiveness analysis of remote monitoring after pacemaker implantation for bradycardia in Japan. *J Cardiol*. 2023;82(5): 388-397. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2023.06.003>.
25. Jiang J, Mi L, Chen K, Hua W, Su Y, Xu W, Zhao S, Zhang S. Association of Device-Detected Atrial High-Rate Episodes With Long-term Cardiovascular and All-Cause Mortality: A Cohort Study. *Can J Cardiol*. 2024;40(4): 598-607. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.12.007>.
26. García-Fernández FJ, Asensi JO, Romero R, et al. Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: A long-term randomized trial (RM-ALONE). *Eur Heart J*. 2019;40(23): 1837-1846. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz067>.
27. Ricci RP, Vicentini A, D'Onofrio A, et al. Economic analysis of remote monitoring of cardiac implantable electronic devices: Results of the Health Economics Evaluation Registry for Remote Follow-up (TARIFF) study. *Hear Rhythm*. 2017;14(1): 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.008>.
28. Bae H, Hwang Y. Economic Evaluation of Remote Monitoring for Implantable Cardiac Devices: Evidence from a Remote-Care Study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2024;16 September: 697-705. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S478089>.
29. Slotwiner D, Varma N, Akar. JG, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Hear Rhythm. Elsevier*. 2015;12(7): e69-e100. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.05.008>.
30. Lopez-Villegas A, Leal-Costa C, Perez-Heredia M, et al. Knowledge update on the economic evaluation of pacemaker telemonitoring systems. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;. 18 (22):12120. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212120>.
31. Varma N, Kondo Y, Park SJ, et al. Utilization of remote monitoring among patients receiving cardiac resynchronization therapy and comparison between Asia and the Americas. *Hear Rhythm O2*. 2022;3(6): 868-870. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.06.013>.
32. Vandenberg B, Ferrick N, Wan EY, et al. Determinants of global cardiac implantable electrical device remote monitoring utilization - Results from an international survey. *Cardiovasc. Digit. Heal. J*. 2024;5(3): 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.cvdhj.2024.03.003>.

ATRIAL FIBRILLATION DETECTION USING MACHINE LEARNING ALGORITHM FROM SINGLE LEAD ELECTROCARDIOGRAMS

N.Trong Tuyen<sup>1</sup>, H.Thi Yen<sup>1</sup>, N.Manh Cuong<sup>1</sup>, D.Tran Huy<sup>1</sup>, L.Hong Hai<sup>2</sup>, T.Thi Nhan<sup>3</sup>, V.Tri Tiep<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Le Quy Don Technical University, Vietnam, Hanoi, 236 Hoang Quoc Viet; <sup>2</sup>Vietnam Ministry of Health, Vietnam, Hanoi, 135/1 Nui Truc; <sup>3</sup>Electric Power University, Vietnam, Hanoi, 235 Hoang Quoc Viet

**Aim.** Atrial fibrillation (AF) represents one of the most critical cardiac arrhythmias, as it significantly increases the risk of stroke. Its detection is particularly challenging due to the unpredictable nature of its episodes.

**Methods.** This study proposes a low-complexity algorithm, enabling integration into embedded devices for real-time AF episode detection. The proposed method integrates non-linear, time-domain and frequency-domain features extracted from electrocardiogram signals with The LightGBM algorithm (an extension of decision tree algorithm) is used to classify and detect AF.

**Results.** The model was trained using the MIT-BIH AF Database (MIT-AFDB), achieving sensitivity (*Se*), specificity (*Sp*), accuracy rates (*Acc*), precision (*PPV*), F1-score and AUC of 0.9838, 0.9690, 0.9748, 0.9543, 0.9688 and 0.9957, respectively. We also performed 10-fold cross-validation on this dataset. The obtained values for *Se*, *Sp*, *Acc*, *PPV*, F1-score, and AUC were, respectively,  $0.9837 \pm 0.0020$ ,  $0.9701 \pm 0.0021$ ,  $0.9755 \pm 0.0007$ ,  $0.9559 \pm 0.0029$ ,  $0.9696 \pm 0.0008$ , and  $0.9959 \pm 0.0002$ . This indicates that the model achieves good performance compared to current studies in AF recognition and detection.

**Conclusions.** The experimental results demonstrate that the model achieves high performance in the classification and detection of AF episodes. Furthermore, the model is suitable for integration into real-time arrhythmia detection systems.

**Key words:** electrocardiogram; atrial fibrillation; heart rate variability; QT interval variability; power spectrum; machine learning

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** none.

**Acknowledgement:** The article is an output of the regular research (2024) at Le Quy Don Technical University, code number 24.1.69'.

**Received:** 26.03.2025 **Revision received:** 12.05.2025 **Accepted:** 13.05.2025

**Corresponding author:** Nguyen Trong Tuyen, Email: nguyentuyen1988@gmail.com

N.Trong Tuyen - ORCID ID 0000-0001-9408-2622, H.Thi Yen - ORCID ID 0000-0003-4431-0804, N.Manh Cuong - ORCID ID 0000-0002-7665-6503, D.Tran Huy - ORCID ID 0009-0004-7037-051, L.Hong Hai - ORCID ID 0009-0002-2363-0120, T.Thi Nhan - ORCID ID 0009-0002-3760-6607, V.Tri Tiep - ORCID ID 0000-0002-5868-018X

**For citation:** Tuyen Trong N, Thi Yen H, Manh Cuong N, Tran Huy D, Hong Hai L, Thi Nhan T, Tri Tiep V. Atrial fibrillation detection using machine learning algorithm from single lead electrocardiograms. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 27-32.

Atrial fibrillation (AF), a life-threatening cardiac arrhythmia, has shown a significant global burden, with its prevalence rising from 33.5 million cases in 2010 to 59 million in 2019. Projections estimate a twofold to threefold increase by 2050, particularly among high-risk populations such as hypertensive and diabetic patients. AF is characterized by uncoordinated atrial electrical activity, leading to thrombus formation and elevated stroke risk [1]. Clinically, AF is categorized into paroxysmal, persistent, and permanent subtypes, with the latter posing significant management challenges due to irreversible rhythm disturbances.

Current diagnostic methods, including Holter monitoring, exhibit limitations in detecting transient AF episodes, underscoring the need for advanced monitoring systems. Recent advancements in wearable devices and artificial intelligence have enhanced real-time AF detection; however, demonstrating their effectiveness in detecting short AF episodes lasting less than 30 seconds remains a challenging problem. These AF episodes have the potential to develop into longer, more persistent episodes, which are more difficult to restore to normal sinus rhythm (NSR). Electrocardiogram

(ECG)-based machine learning models leverage AF-associated markers, such as RR interval irregularity and fibrillatory wave morphology, to improve classification accuracy. Prior studies have employed Markov chains, spectral analysis, and entropy metrics on RR intervals [2-4], while others have integrated atrial activity frequency features [5, 6]. Deep learning approaches, in which convolutional neural networks (CNNs) are used to automatically extract features with filters that have been investigated in recent years, have also been explored. In study [7], the authors used segments comprising 30 RR intervals from the MIT-AFDB, combining CNN and Long-Short Term Memory (LSTM) networks to extract high-level features for the classification of AF and NSR. The model achieved sensitivity and specificity of 98.98% and 96.95%, respectively. In study [8], the authors used segments with a duration of 750 ms - comprising 250 ms before the R peak and 500 ms after the R peak - as input data for a machine learning model employing a hybrid CNN-LSTM network to classify AF and other cases, achieving sensitivity and specificity of 97.87% and 99.29%, respectively. Additionally, some models transform biosignal data

into 2D images, which are then fed into CNNs to recognize AF and NSR, as demonstrated in studies [9, 10]. However, these models require large amounts of input data and powerful computational resources that, in some cases, exceed those available on conventional computing devices.

The development of algorithms that utilize the selection of pathological features from ECG signals based on time-domain and frequency-domain characteristics is of considerable significance. These models facilitate a reduction in the number of input features and require less training data compared to deep learning models, making them more suitable for real-time applications. In this study, we propose a method that incorporates time-domain features, nonlinear features of heart rate variability (HRV), and the morphological characteristics of atrial activity in cases of AF and NSR, along with frequency-domain features for the identification and detection of AF episodes. The model was developed using the MIT-AFDB and validated on the SHDB-AF Database (SHDB-AF). Furthermore, the implementation of the LightGBM algorithm enhances the model's applicability in real-time systems for AF recognition and detection.

## METHODS

### Outline of proposed method

In this study, we propose a methodology that incorporates HRV, time- and frequency-domain features alongside a machine learning model to classify and detect AF using ECG signals. The feature set construction process in the proposed algorithm consists of the following steps: signal preprocessing, which includes signal selection, filtering, and analysis; computation of HRV features in the time domain; calculation of frequency-domain features; construction of the machine learning model; and evaluation of its performance.

The classification and detection algorithm are designed for single-channel ECG signals. To compute time-domain and frequency-domain features, the ECG signal first undergoes noise filtering. Subsequently, feature extraction is performed by isolating characteristic waves of the ECG signal, including the QRS complex, P wave, and T wave. HRV features, encompassing time-domain and nonlinear characteristics, are identified. Additionally, atrial waveform morphology features in cases of AF and NSR are determined through QT intervals on the ECG signal. Frequency-domain features are extracted by analyzing the peak energy spectral distribution under varying conditions. Finally, the LightGBM algorithm is utilized to classify ECG signals into two categories: AF and non-AF.

### Signal preprocessing

Elimination of baseline drift noise was achieved using a median filter [11]. Following the removal of baseline drift, a Savitzky-Golay smoothing filter was applied for mitigating high-frequency noise [12]. Both the median filter and the Savitzky-Golay filter preserve the morphology of the ECG signal, ensuring that the original signal characteristics remain unchanged. After denoising the ECG signal, premature ventricular complexes and premature atrial complexes were removed based on the length of the RR interval. Detection is based on the criterion that the distance from the R peak of abnormality to the preceding R peak is less than 0.8 times the average RR interval.

ECG signals were subsequently segmented, including QRS complexes and T-wave endpoints. Detection of QRS complexes was performed using the Pan-Tompkins algorithm [13]. This algorithm identifies QRS complexes through filtering and thresholding techniques for locating R-peaks. Positions of the Q and S waves were determined relative to the R-wave positions. Identification of T-wave positions was carried out using the Zhang algorithm, which leverages the convexity or concavity of the T-wave [14].

The primary advantage of these waveform segmentation algorithms lies in their low computational complexity and high effectiveness in detecting ECG waveforms. Thus, they are well-suited for real-time analysis and recognition of ECG signals.

### Heart rate variability features

AF is characterized by irregular RR intervals. Consequently, HRV features play a crucial role in detecting AF. In this study, statistical features of RR intervals, including the mean, range, and dispersion, were utilized as inputs for the machine learning model. These parameters are defined by Eq. (1), (2), and (3), as follows.

$$RR_{mean} = \frac{\sum_{i=1}^{N_b} RR_i}{N_b} \quad (1)$$

$$dRR = RR_{max} - RR_{min} \quad (2)$$

$$dispRR = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_b} (RR_i - RR_{mean})^2}{N_b - 1}} \quad (3)$$

The non-linear features of HRV analyzed include the SD1 and SD2 parameters derived from the Poincaré plot, and the ellipse area defined by the SD1 and SD2 axes. These parameters provide insights into HRV, with SD1 reflecting short-term variability and SD2 representing long-term variability. The irregularity of RR intervals is evident in the scattergram of RR intervals, distinguishing cases of AF from NSR. The SD1 and SD2 values and area of ellipse are calculated using Eq. (4), (5) and (6), respectively.

$$SD_1 = \sqrt{\frac{Var(RR_{n+1} - RR_n)}{2}} \quad (4)$$

$$SD_2 = \sqrt{\frac{Var(RR_{n+1} + RR_n)}{2}} \quad (5)$$

$$Area_{SD} = \pi SD_1 SD_2 \quad (6)$$

where the *Var* functions correspond to the variance function of the respective variable of the function.

### Time-domain features

In the case of patients with AF, small-amplitude atrial *f* waves with varying frequencies and shapes appear on the ECG signal. The QT interval is the wave interval measured from the end of the T wave to the start of the QRS complex (QRS onset). These points are determined using the algorithms mentioned above. Subsequently, the synchronization of the signal intervals is performed using interpolation methods to assess the variability of the QT interval in both AF and NSR cases.

Due to changes in the relative position of the Q wave with respect to the R peak, the position of the P wave peak

in some cases also changes within the analysis window. Therefore, when synchronizing the QT intervals in the case of NSR, we account for the position of the P wave peak. The probability of detecting the P peak is expressed through the following conditions: (i) the P peak appears within 180 ms before the R peak and (ii) the amplitude of the P wave is not less than 0.02 times the average amplitude of the R wave in the signal analysis window. If P peaks satisfying both of two conditions (i) and (ii), the QT intervals within the analysis window are synchronized through interpolation using three points of the largest QT interval: the endpoint of T wave, the QRS onset point, and the peak of the QT interval or the P wave peak. In the opposite case, the QT intervals are synchronized through interpolation using only the endpoint of T wave and the QRS onset points of the largest QT interval. The feature used to determine the presence of the P wave on the QT interval is defined by Eq. (7), (8) and (9), as follows.

$$\overline{TQ} = \frac{\sum_{i=1}^{N_b} TQ_i}{N_b} \quad (7)$$

$$D_e = \frac{\|TQ_i - \overline{TQ}\|}{\|TQ_i\|} \quad (8)$$

$$Var_{D_e} = \frac{N_{D_e \geq D_{th}}}{N_b} \quad (9)$$

where,  $TQ_i$  represents the QT intervals in the monitored signal segment after synchronization,  $\overline{TQ}$  is the average value of the  $TQ_i$  intervals,  $N_{D_e \geq D_{th}}$  is the number of  $D_e$  values greater than a specified threshold  $D_{th}$  (in this study,  $D_{th}$  is empirically determined to be 0.8),  $N_b$  is the number of QT intervals after excluding premature ventricular beats and premature atrial beats, and  $\| \cdot \|$  denotes the length of a vector.

### Frequency-domain features

In this study, the power spectral distribution is utilized as a feature for identifying and classifying AF and NSR. The power spectrum is computed using a method that eliminates spectral leakage at the main spectral peaks of the signal's power spectrum. This approach enables the identification of peak distribution based on clear separation in the signal's power spectrum. The process involves

multiplying the signal with appropriate windows. It can be observed that, in the case of NSR, the power spectral peaks are evenly distributed due to the stability of the ECG signal. Assume a sequence of spectral peaks  $\{f_i^{PS}\}$  is obtained, where  $i = 1, 2, \dots, M+1$ , and  $M+1$  represents the number of spectral peaks within the frequency range [0,15 Hz]. The frequency-domain feature is defined as the variance of the sequence  $\delta_i^{PS} = f_{i+1}^{PS} - f_i^{PS}$ , for  $1 \leq i \leq M$ , as determined by Eq. (10).

$$\sigma_p^{PS} = Var(\delta_i^{PS}) = \sqrt{\frac{1}{M-1} \sum_{i=1}^M (\delta_i^{PS} - \overline{\delta^{PS}})^2} \quad (10)$$

where,  $\overline{\delta^{PS}}$  represents the mean value of the sequence  $\delta_i^{PS}$ .

The distribution of peaks is determined based on the power spectrum of the signal, independent of the detection of the ECG's R peak. Therefore, this approach is particularly beneficial in scenarios where the signal remains stable during NSR but is affected by noise, especially when the R peak has a lower amplitude compared to other waveform peaks. In such instances, we determine the variability values of the non-linear HRV features similarly to those defined in Eq. (4), (5), and (6). Variations in the peak spectral distribution are calculated according to Eq. (11), (12), and (13) as follows.

$$\sigma_{SD1} = \sqrt{\frac{Var(\delta_{n+1}^{PS} - \delta_n^{PS})}{2}} \quad (11)$$

$$\sigma_{SD2} = \sqrt{\frac{Var(\delta_{n+1}^{PS} + \delta_n^{PS})}{2}} \quad (12)$$

$$Area_\sigma = \pi \sigma_{SD1} \sigma_{SD2} \quad (13)$$

### Building machine learning model for classification ECG database

The MIT-AFDB comprises 25 records, each containing two ECG signals recorded over durations ranging from 6 to 10 hours at Beth Israel Hospital in Boston. The signals were sampled at a frequency of 250 Hz with an analog-to-digital converter (ADC) resolution of 12 bits. The dataset provides annotations for episodes of AF, NSR, and non-AF arrhythmias, including atrial flutter (AFL). Notably, most AF cases in this dataset are classified as paroxysmal AF (PAF) [2, 15]. Apart from recordings 00735m and 03665m, which are unavailable, the remaining recordings were utilized for training and evaluating the machine learning model. The SHDB-AF (Saitama Heart Database Atrial Fibrillation) is an open-source ECG recording database from Japan, consisting of 100 patients with PAF [15, 16]. The recordings were collected over approximately 24 hours between November 2019 and January 2022. Data acquisition was performed using a Holter monitor with a sampling frequency of 125 Hz, recording two leads per session according to the CC5 and NASA configurations. The recordings in the database underwent preprocessing to remove baseline wander and high-frequency noise and were subsequently unsampled to 200 Hz. The dataset includes five classified rhythm types: AFIB (atrial fibrillation), AFL (atrial flutter), AT (atrial tachycardia),

Table 1.

### Classification Features

Feature	Description
$RR_{mean}$	Mean of RR intervals
$dRR$	Range of RR intervals
$dispRR$	Dispersion of RR intervals
$SD_1$	Short-term variability of HRV
$SD_2$	Long-term variability of HRV
$Area_{sd}$	Area of the ellipse defined by SD1 and SD2
$Var_{D_e}$	Variability of TQ intervals
$\sigma_p^{PS}$	Dispersion of ECG signal power spectrum peaks
$\sigma_{SD1}$	Modified SD1 of ECG signal power spectral peaks
$\sigma_{SD2}$	Modified SD2 of power spectral peaks
$Area_\sigma$	Modified of area of the ellipse defined by SD1 and SD2 of power spectral peaks

PAT (other supraventricular tachycardias), NOD (intranodal tachycardias), and N (other rhythms, including NSR).

**Classification**

We used the MIT-AFDB dataset to train the model. Signal segments were extracted from record 1 for each patient, after which these segments were translationally shifted by  $q = 300$  steps, corresponding to approximately one cardiac cycle at a sampling frequency of 250 Hz. The signals were filtered to remove noise, and features were computed as described in the preceding sections and shown in the Table 1. A total of 685,771 samples were obtained using this method, including 272,032 AF samples and 413,739 non-AF samples.

In this study, the LightGBM algorithm was employed to construct the model. LightGBM is a gradient boosting framework based on decision tree algorithms, designed to enhance model performance and reduce memory usage while effectively handling large-scale data. It incorporates several novel techniques, including Gradient-based One-Side Sampling, which selectively retains cases with steep gradients during training to optimize both memory usage and

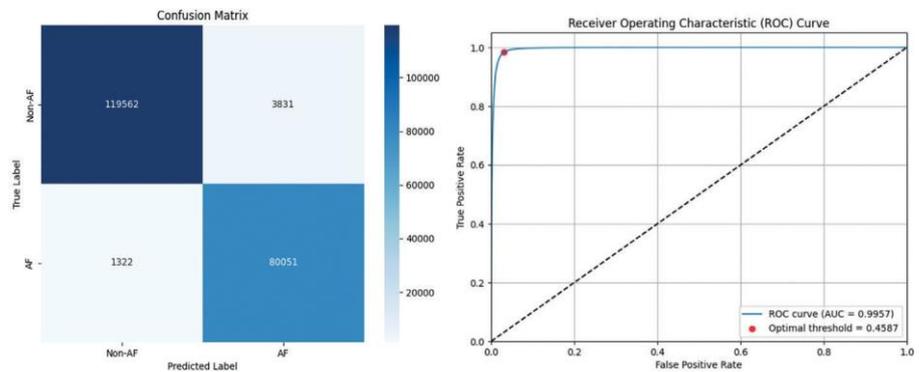
training time. The advantages of this algorithm include rapid training speed, high training efficiency, robust performance with imbalanced data, ease of parameter tuning, and a reduced risk of overfitting [17].

**RESULTS**

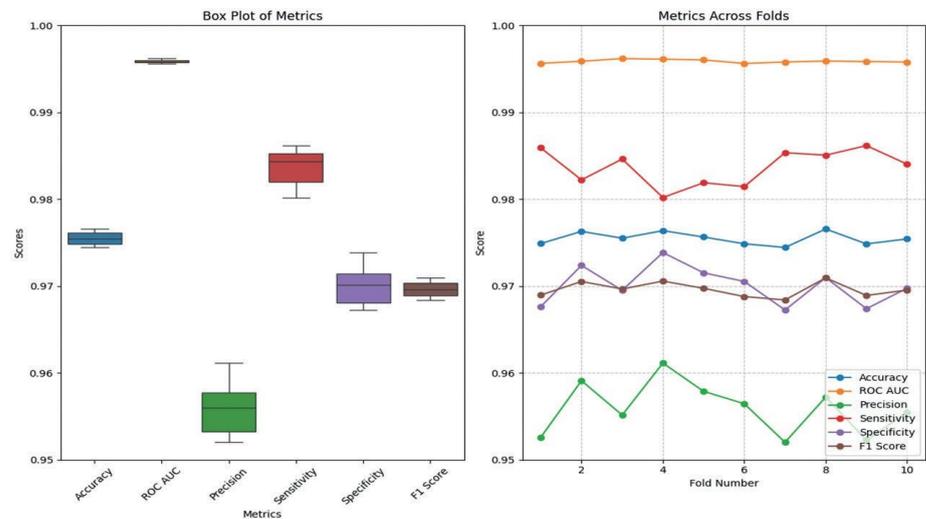
The MIT-AFDB dataset was partitioned into training and testing sets in a 70%:30% ratio. The computing system utilized comprised an Intel Core i7 12700K CPU (5.2 GHz), a 12 GB GPU (Nvidia GeForce RTX 3060), and 32 GB of RAM. The confusion matrix and ROC curve based on the MIT-AFDB are presented in Fig. 1. The sensitivity ( $Se$ ), specificity ( $Sp$ ), accuracy ( $Acc$ ), precision ( $PPV$ ), F1 score, and AUC are 0.9838, 0.9690, 0.9748, 0.9543, 0.9688, and 0.9957, respectively. We also conducted 10-fold cross-validation. The average values of  $Se$ ,  $Sp$ ,  $Acc$ ,  $PPV$ , F1 score, and AUC are  $0.9837 \pm 0.0020$ ,  $0.9701 \pm 0.0021$ ,  $0.9755 \pm 0.0007$ ,  $0.9559 \pm 0.0029$ ,  $0.9696 \pm 0.0008$ , and  $0.9959 \pm 0.0002$ , respectively. A comparative table and distribution of

model metrics across the cross-validation folds are illustrated in Fig. 2.

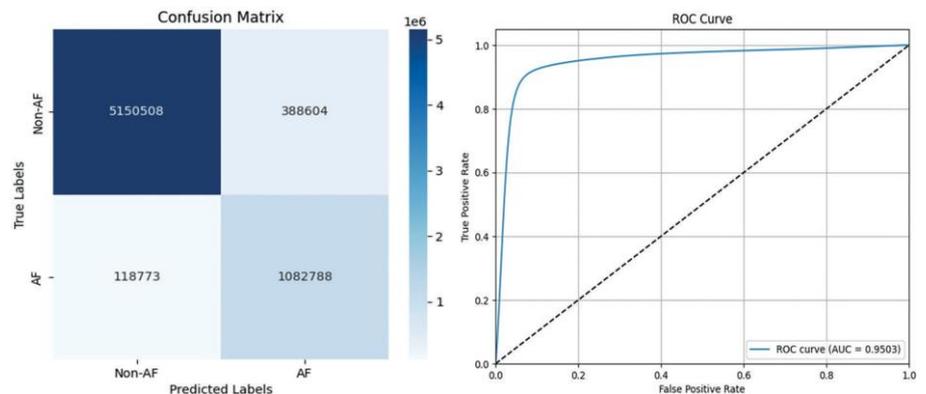
The model was additionally validated on the SHDB-AF. Segments with a length of 15 seconds were extracted using a sliding window with a step size of 240 samples, corresponding to 1.2 seconds at a sampling frequency of 200 Hz. The total number of samples is 6,740,673, of which 1,201,561 are labeled as AF and the remaining 5,539,112 as non-AF, which were used for model testing. The confusion matrix and ROC curve for the SHDB-AF are presented in Fig. 3. The model performance metrics, including  $Se$ ,  $Sp$ ,  $Acc$ ,  $PPV$  (Positive Predictive Value) and  $FPR$  (False Positive Rate), in Table 2 and the ROC curve (AUC = 0.9503) on the SHDB-AF indicate that the proposed model can effectively operate on unseen data.



**Fig. 1. Confusion matrix for AF classification and AUC curve with MIT-AFDB.**



**Fig. 2. Model performance metrics across folds in a 10-fold cross-validation of the MIT-AFDB.**



**Fig. 3. Confusion matrix and ROC curve for the SHDB-AF.**

## DISCUSSION

Due to the irregular heart rate in cases of AF, various HRV features are used. Additionally, to assess the presence of atrial waves instead of the typical P-waves, study [20] combines heart rate variability indices (standard deviation of RR intervals, range of RR intervals) with the number of threshold crossings in the atrial wave segment within the QT intervals. Threshold-based parameters are then employed to classify AF and non-AF. In another approach, study [21] proposes using single-parameter wavelet entropy to detect atrial fibrillation by determining the optimal threshold for the wavelet entropy of QT intervals, thereby classifying AF and non-AF. However, this method is sensitive to noise, and variations in QT intervals across ECG signal segments may fluctuate between cardiac cycles, reducing classification accuracy.

Studies that rely on RR interval parameters depend on accurate detection of R-peaks. In many cases, misidentification of R-peaks leads to errors in AF detection. This issue is particularly evident when R-peaks have much lower amplitudes than T-waves. Notable examples include ECG recordings from the MIT-AFDB, specifically in records *04015m*, *04043m*, *04908m*, *04936m*, *06426m*, *06453m*, and *07162m*. In this study, we address these challenges by combining parameters, including RR interval variability, QT interval variability, and the spectral peak distribution in the power spectrum. Calculating QT interval variability based on Eq. (8) helps mitigate the impact of noise on QT interval assessments. Furthermore, computing the spectral peak distribution as a parameter independent of ECG waveform detection enhances the classification accuracy, particularly in cases where R-peak detection is unreliable. This combination of parameters improves the overall specificity, sensitivity, and accuracy of the AF detection algorithm, thereby enhancing its general performance in AF identification.

In recent studies, deep learning models used for AF detection have shown good performance. In study [7], the

**Table 2.**

**Evaluation metrics of the model on the SHDB-AF**

Metrics	SHDB-AF
Se	0.9012
Sp	0.9298
Acc	0.9247
PPV	0.7359
FPR	0.0702

**Table 3.**  
**Comparison of the model's performance with other recent deep learning algorithms developed for AF detection**

Study	Methods	Evaluation Metrics		
		Sp, %	Se, %	Acc, %
[7]	RR intervals and CNN - LSTM	96.29	98.17	97.10
[8]	ECG beats and CNN - LSTM	99.29	97.87	-
[19]	ECG and RR intervals with Res-CNN and BiLSTM	-	-	98.63
This study	TFE and LightGBM	96.90	98.38	97.48

authors used RR intervals combined with CNN and LSTM networks for feature extraction; our model demonstrates improved performance compared to study [7], with both employing the MIT-AFDB as input. In study [8], the authors utilized raw ECG signals from the MIT-AFDB with CNN and LSTM networks, and our proposed model exhibits higher sensitivity and lower specificity. However, the model in the study [8] has not yet been validated on external unseen data. In study [19], the authors employed signal features and RR intervals from five different databases (CPSC2021, MIT-AFDB, LTAf, MITDB, and NSRDB) and achieved generalization on the training database, but did not extend this generalization to other databases. This study demonstrates that the model performs well across different databases, considering factors such as ethnicity, gender, and lifestyle. The training results obtained using the MIT-AFDB with the LightGBM algorithm and the traditional feature engineering methods compared to recent machine learning models demonstrate that the algorithm achieves performance metrics comparable to those models. Tabl. 3 presents the model performance metrics in comparison with recent studies. Comparative results indicate that the model can classify AF and non-AF with high performance metrics relative to previous studies.

In the algorithm, low-complexity algorithms are used. This allows the algorithm to be applied in embedded systems for real-time AF detection. The embedded system records ECG signals from leads where f-waves may appear when the patient is in an AF episode. The signals are digitized and transmitted to handheld devices, such as phones, through wireless channels like Bluetooth. These signals are stored in buffers with a length equal to the analysis window length. The features are calculated based on algorithms. The machine learning model is stored in the operating system and predicts the output based on the input features through sliding windows. The sliding windows are shifted by approximately one cardiac cycle compared to the previous window. The machine learning model can also be applied and embedded in edge devices in embedded systems, helping to reduce the load on servers.

Based on the method described above, the start and end points of an AF episode can be determined in real-time, allowing for the calculation of its duration. In real-time monitoring of patients with AF, the duration and frequency of HRV associated with AF are critical factors in both diagnosis and the formulation of treatment plans. These factors provide insight into the progression of the disease. Based on charts displaying the duration and frequency of ar-

rhythmia, healthcare providers can make informed recommendations tailored to the patient's condition. In practice, when acquiring ECG signals from patients, for example, when using home monitoring devices such as Holter or real-time monitoring devices, in some cases, the signals are significantly affected by noise, causing signal distortion. This leads to an inability to recognize the signal. Some patients, in addition to AF, may also have other arrhythmias, such as AFL. These two types of signals can be confusing and can be

misclassified. In future studies, we will continue to develop methods for classifying and recognizing AF with background factors like noise and other arrhythmias.

### Limitations

The proposed algorithm faces challenges in accurately detecting AF when the signal quality index of the ECG recording is suboptimal. In such cases, essential ECG waveforms, including the QRS complexes, T waves, and P waves, become indistinct, leading to errors in the detection and classification of AF. The model failed to accurately classify an ECG signal exhibiting junctional rhythm, such as, in record *04013m* of MIT-AFDB. Furthermore, in the case of a patient with AFL and variable F-wave morphology, such as transitions from 2:1 to 3:1 conduction block -

the algorithm similarly produced a misclassification. This error is evident in record *07910m* of MIT-AFDB.

### CONCLUSIONS

The AF detection algorithm enables the classification and identification of AF as well as NSR. The model employs machine learning techniques that leverage features derived from both the HRV, time-domain and frequency-domain and has been validated using verified databases. Its low computational complexity makes it suitable for integration into real-time AF detection and classification systems. The model is well-suited for implementation in automated ECG signal analysis software for Holter monitors or wearable smart devices designed for home use.

### REFERENCE

- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journals of the American College of Cardiology*. 2024;83(1): 109-279. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.017>.
- Moody GB, Mark RG. A new method for detecting atrial fibrillation using RR intervals. *Computer in Cardiology*. 1983;10: 227-230.
- Cerutti S, Mainardi LT, Porta A et al. Analysis of the dynamics of RR interval series for the detection of atrial fibrillation episodes. *Computer in Cardiology*. 1997: 77-80. <https://doi.org/10.1109/CIC.1997.647834>.
- Horie T, Burioka N, Amisaki T et al. Sample entropy in electrocardiogram during atrial fibrillation. *Yonago Acta Medica*. 2018;61(1): 049-057. <https://doi.org/10.33160/yam.2018.03.007>.
- Slocum J, Sahakian A, Swiryn S. Diagnosis of atrial fibrillation from surface electrocardiograms based-on computer-detected atrial activity. *Journal of Electrocardiology*. 1992;25(1): 1-8. [https://doi.org/10.1016/0022-0736\(92\)90123-H](https://doi.org/10.1016/0022-0736(92)90123-H).
- Hirsch G, Jensen SH, Poulsen ES et al. Atrial fibrillation detection using heart rate variability and atrial activity: A hybrid approach. *Expert Systems with Applications*. 2021;169: 114452. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2020.114452>.
- Andersen RS, Peimankar A, Puthusserypady S. A deep learning approach for real-time detection of atrial fibrillation. *Expert Systems with Applications*. 2019;115: 465-473. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2018.08.011>.
- Petmezas G, Haris K, Stefanopoulos L et al. Automated atrial fibrillation detection using a hybrid CNN-LSTM network on imbalanced ECG datasets. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2021;63: 102194. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102194>.
- Jun TJ, Nguyen HM, Kang D et al. ECG arrhythmia classification using a 2-D convolutional neural network. *ArXiv preprint arXiv*. 2018;arXiv:1804.06812. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1804.06812>.
- Xu X, Wei S, Ma C et al. Atrial fibrillation beat identification using the combination of modified frequency slice wavelet transform and convolutional neural networks. *Journal of Healthcare Engineering*. 2018;1: 2102918. <https://doi.org/10.1155/2018/2102918>.
- Nankani D, Baruah RD. Effective removal of baseline wander from ECG signals: A comparative study, in: *Arup Bhattacharjee, Samir Kr. Borgohain, Badal Soni, Gyanendra Verma, Xiao-Zhi Gao (Eds). Machine Learning, Image Processing, Network Security and Data Sciences: Second International Conference, MIND 2020, Silchar, India, July30-31, 2020, Proceedings, Part II 2, Springer Singapore*. 2020: 310-324.
- Hargittai S. Savitzky-Golay least-squares polynomial filters in ECG signal processing. *Computer in Cardiology*. 2005: 763-766. <https://doi.org/10.1109/CIC.2005.1588216>.
- Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1985;3: 230-236. <https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325532>.
- Zhang Q, Manriquez AI, Médigue C et al. An algorithm for robust and efficient location of T-wave ends in electrocardiograms. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2006;53(12): 2544-2552. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.884644>.
- Goldberger A, Amaral L, Glass L et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation [Online]*. 2000;101(23): e215-e220.
- Tsutsui K, Brimer SB, Ben-Moshe N et al. SHDB- AF: a Japanese Holter ECG database of atrial fibrillation. *ArXiv preprint arXiv*. 2024 Jun;arXiv: 2406.16974. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2406.16974>.
- LightGBM. Welcome to LightGBM's documentation, 2025. Accessed 5 March 2025 <https://lightgbm.readthedocs.io/en/stable/>
- Frazier PI. A tutorial on Bayesian optimization. *ArXiv preprint arXiv*. 2018; arXiv: 1807.02811. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1807.02811>.
- Zou Y, Yu X, Li S et al. A generalizable and robust deep learning method for atrial fibrillation detection from long-term electrocardiogram. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2024;90: 105797. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105797>.
- Du X, Rao N, Qian M et al. A novel method for real time atrial fibrillation detection in electrocardiograms using multiple parameters. *Ann. Noninv. Electrocardiol*. 2014;19(3): 217-225. <https://doi.org/10.1111/anec.12111>.
- Rodenas J, Garcia M, Alcaraz R et al. Wavelet-entropy automatically detects episodes of atrial fibrillation from single lead electrocardiograms. *Entropy*. 2015;17(9): 6179-6199. <https://doi.org/10.3390/e17096179>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1495>

<https://elibrary.ru/RGNUEK>

КАРДИОМИОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРЕДВОЗБУЖДЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧКОВ,  
ИЛИ ДИССИНХРОНИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНЫМ  
И СИМПТОМНЫМ СИНДРОМОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА

**Е.О.Картофелева, Л.И.Свинцова, О.Ю.Джаффарова, А.В.Сморгон, С.Н.Криволапов**  
*НИИ кардиологии - филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НМИЦ), Россия, Томск, ул. Киевская 111А.*

**Цель.** Изучить причинно-следственную связь между функционированием дополнительно предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС) и изменениями внутрижелудочковой гемодинамики с развитием диссинхронической кардиомиопатии.

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 83 пациента с зарегистрированной преэкситацией по данным ЭКГ. Они были поделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 33 пациента с диагностированными эхокардиографическими признаками диссинхронической кардиомиопатии (снижение фракции выброса (ФВ), увеличение объемов камер сердца, и/или снижение глобальной продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ)). В контрольную группу были включены 50 пациентов с синдромом / феноменом Вольфа-Паркинсона-Уайта без диссинхронии.

**Результаты.** После радиочастотной абляции у пациентов основной группы отмечалась закономерная нормализация ширины комплекса QRS и GLS ЛЖ. Медиана ширины QRS до операции составила 110 мс [100; 120] и после операции 70 мс [60; 80] ( $p < 0,0001$ ). Медиана GLS ЛЖ до операции составила -18,2 [-19,1; -17]% и после операции - -21,3 [-23; -19,2]% ( $p < 0,0001$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимого различия ширины QRS у пациентов основной и контрольной группы, были выявлены статистически значимые различия размера и ФВ ЛЖ. В основной группе медиана конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ (в процентном выражении параметра от индивидуальной прогнозируемой нормы) составила 112% [102; 123] и ФВ ЛЖ - 64% [55; 65], а у пациентов из контрольной группы - 102% [97; 112] и 65% [64; 66] соответственно. Уровень значимости различий для КДО составил  $p = 0,0183$ , для ФВ ЛЖ -  $p = 0,0003$ .

**Заключение.** Описанные факторы риска (возраст пациентов, правосторонняя локализация ДПЖС, выраженность преэкситации), вероятно имеют важное клиническое значение, но не являются специфичными.

**Ключевые слова:** синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; диссинхрония; кардиомиопатия; детская популяция; глобальная продольная деформация

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № государственной регистрации 122020300044-8.

**Рукопись получена:** 27.03.2025 **Исправленная версия получена:** 28.04.2025 **Принята к публикации:** 29.05.2025

**Ответственный за переписку:** Картофелева Елена Олеговна, E-mail: lenakartofeleva@yandex.ru

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

**For citation:** Картофелева ЕО, Свинцова ЛИ, Джаффарова ОЮ, Сморгон АВ, Криволапов СН. Кардиомиопатия, ассоциированная с предвозбуждением желудочков, или диссинхроническая кардиомиопатия у пациентов с асимптомным и симптомным синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Вестник аритмологии*. 2025; 32(2): 33-41. <https://doi.org/10.35336/VA-1495>.

CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH VENTRICULAR PRE-EXCITATION OR DISSYNCHRONOUS  
CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC  
WOLFF-PARKINSON-WHITE SYNDROME: PERSONAL EXPERIENCE IN PATIENT MANAGEMENT

**E.O.Kartofeleva, L.I.Svintsova, O.Yu.Dzhaffarova, A.V.Smogon, S.N.Krivotapov**  
*Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy  
of Sciences», Russia, Tomsk, 111A Kiyevskaya.*

**Aim.** To study the causal relationship between the functioning of accessory pathway and changes in intraventricular hemodynamics in patients with dissynchronous cardiomyopathy.

**Methods.** The study included 83 patients with registered preexcitation according to ECG data. Patients were divided into study and control group. The study group included 33 patients with diagnosed echocardiographic signs of dissynchro-

nous cardiomyopathy (reduced ejection fraction (EF), increased chamber volume and/or decreased global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle (LV)). The control group included 50 patients with Wolff-Parkinson-White syndrome/phenomenon without dissynchrony.

**Results.** After radiofrequency ablation (RFA), patients in the study group showed natural normalization of the QRS complex width and LV GLS. The median QRS width before RFA was 110 ms [100; 120] and after RFA 70 ms [60; 80] ( $p < 0.0001$ ). The median LV GLS before RFA was -18.2% [-19.1; -17] and after RFA -21.3% [-23; -19.2] ( $p < 0.0001$ ). Despite the absence of statistically significant differences in the QRS width in patients in the study and control groups, statistically significant differences in the size and LV EF were revealed. In the study group, the median of end-diastolic volume (EDV) of LV (as a percentage of the parameter from the individual predicted norm) was 112% [102; 123] and EF was 64% [55; 65], and in patients from the control group 102% [97; 112] and 65% [64; 66], respectively. The level of significance of the differences for EDV was  $p = 0.0183$ , for EF it was  $p = 0.0003$ .

**Conclusion.** Risk factors of dissynchronous cardiomyopathy (age of patients, right-sided localization of accessory pathway, severity of ventricular preexcitation) are probably of important clinical significance, but are not specific.

**Key words:** Wolff-Parkinson-White syndrome; dyssynchrony; cardiomyopathy; pediatric population; global longitudinal strain

**Conflict of interest:** none.

**Funding:** The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, state registration number 122020300044-8.

**Received:** 27.03.2025 **Revision received:** 28.04.2025 **Accepted:** 29.05.2025

**Corresponding author:** Kartofeleva Elena, E-mail: lenakartofeleva@yandex.ru

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

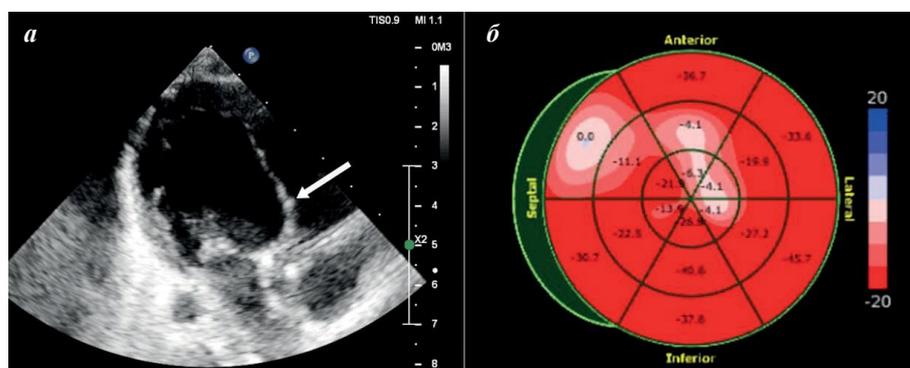
**For citation:** Kartofeleva EO, Svintsova LI, Dzhaffarova OYu, Smorgon AV, Krivotapov SN. Cardiomyopathy associated with ventricular pre-excitation or dissynchronous cardiomyopathy in patients with asymptomatic and symptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome: personal experience in patient management. *Journal of Arrhythmology*. 2025; 32(2): 33-41. <https://doi.org/10.35336/VA-1495>.

У пациентов с феноменом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) предвозбуждение желудочков, обусловленное функционированием правосторонних дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС), может вызвать диссинхронию межжелудочковой перегородки (МЖП) [1]. Из-за двойного возбуждения желудочков по проводящей системе сердца (атриовентрикулярный узел, пучок Гиса) и ДПЖС, происходит электрическая и механическая эксцентрическая активация желудочков с преждевременной активацией базальной части МЖП относительно сокращения остального миокарда, что приводит к нарушению синхронности сокращения миокарда левого желудочка (ЛЖ) [2]. МЖП истончается, как при аневризме, с формированием сегментарной дискинезии и выпячиванием МЖП в правый желудочек в систолу желудочков (рис. 1). Эти изменения приводят к развитию диссинхронии ЛЖ, как у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса или постоянной правожелудочковой кардиостимуляцией [3-5].

Согласно данным литературы, формирование кардиомиопатии (КМП) чаще наблюдается у пациентов с

ВПУ без эпизодов суправентрикулярной тахикардии (СВТ) или с единичными приступами. Это отличает диссинхроническую КМП от хорошо изученной аритмогенной тахииндуцированной КМП. Как и в случае с тахииндуцированной КМП, диссинхрония у пациентов с феноменом ВПУ, в большинстве случаев разрешается после радиочастотной абляции (РЧА) ДПЖС [6, 7].

Считается, что формирование диссинхронической КМП чаще наблюдается у пациентов раннего возраста, с наиболее выраженной преэкситацией на ЭКГ и правой сегментальной или правой боковой локализацией ДПЖС [6]. Однако КМП также может наблюдаться у взрослых пациентов [6, 8, 9]. А левосторонняя лока-



**Рис. 1.** Эхокардиография (а) и speckle-tracking эхокардиография (б): аневризматическое выпячивание межжелудочковой перегородки (показано стрелкой), сопровождающееся нарушением продольной деформации в базальном сегменте межжелудочковой перегородки.

лизация ДПЖС не исключает возможность развития КМП [3].

Первая публикация, описывающая формирование дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у детей с феноменом ВПУ и диссинхронией, была опубликована в 2004 году. Однако до сих пор остается много нерешенных вопросов, в основном связанных с диагностикой данного состояния, не существует единой формулировки. В литературе можно встретить разные определения: «кардиомиопатия, индуцированная преэксцитацией» (preexcitation induced cardiomyopathy), «симптомный манифестирующий феномен ВПУ» (symptomatic manifesting WPW phenomenon), «дисфункция желудочков, вызванная предвозбуждением» (ventricular dysfunction secondary to preexcitation), «кардиомиопатия, связанная с предварительным возбуждением желудочков» (ventricular preexcitation-associated cardiomyopathy) [6-9]. Это связано с тем, что в действующих классификациях КМП у детей нет определения для данного вида КМП [10,11]. Для простоты понимания в данной работе мы используем термин диссинхроническая КМП.

В большинстве представленных публикациях, диагноз КМП у пациентов с феноменом ВПУ был поставлен на основании данных трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) (ФВ ЛЖ < 55%, фракция укорочения ЛЖ < 25%) и наличия у пациентов клинических проявлений сердечной недостаточности (СН) [6]. В последнее время стало популярным определение нарушений систолической функции ЛЖ, при помощи методики Speckle-tracking ЭхоКГ. Было показано, что данный метод обладает более высокой чувствительностью в отношении диагностики нарушения контрактильности ЛЖ, в том числе на «субклиническом» уровне, в сравнении с привычным показателем ФВ ЛЖ [12, 13]. Кроме того, наличие у пациента диссинхронии, может привести к ошибкам при измерении значения ФВ ЛЖ [14].

Диссинхроническая КМП имеет благоприятное течение и в большинстве случаев разрешается после проведения РЧА ДПЖС. Также в литературе описаны случаи обратного ремоделирования ЛЖ после спонтан-

ного прекращения функционирования ДПЖС, которое чаще встречается у детей до 1 года [6, 7]. Использование антиаритмических препаратов (флекаинид, амиодарон, пропафенон) может привести к прекращению возбуждения по ДПЖС. Однако по данным литературы медикаментозная терапия имела ограниченную эффективность и в дальнейшем таким пациентам приходилось проводить РЧА ДПЖС [6, 15-18]. Учитывая риск развития осложнений при проведении РЧА у пациентов с весом менее 15 кг [19], использование медикаментозной терапии может рассматриваться, как альтернативный способ введения маленьких детей до достижения ими оптимальных показателей физического развития для выполнения РЧА.

Цель исследования: изучить причинно-следственную связь между функционированием ДПЖС и появлением изменений внутрижелудочковой гемодинамики с развитием диссинхронической кардиомиопатии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика пациентов

В исследование было включено 83 пациента с зарегистрированной преэксцитацией по данным ЭКГ. Все пациенты находились на обследовании и лечении с 2015 по 2025 годы и были разделены на 2 группы, основную и контрольную. В основную группу вошли 33 пациента с диагностированными по данным ЭхоКГ признаками диссинхронической КМП (снижение ФВ, увеличение объемов камер сердца, и/или снижение GLS ЛЖ), 14 пациентов (42%) из основной группы предъявляли жалобы на эпизоды учащенного сердцебиения, при этом только у 5 пациентов (15%) на ЭКГ был зарегистрирован пароксизм СВТ, Остальные 19 пациентов (58%) - были асимптомными, Контрольную группу составили 50 пациентов с синдромом / феноменом ВПУ без ЭхоКГ признаков диссинхронии.

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие ВПС, первичных КМП (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная), лабораторно-подтвержденного миокардита;

Таблица 1.

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=50)	P
Мужской пол, n (%)	17 (51,5)	28 (56)	0,689
ВПГ, лет (Me [Q1; Q3])	14 [8;16]	11 [8;15]	0,462
ВП РЧА, лет (Me [Q1; Q3])	13 [8;15]	11 [9;16]	0,462
Манифестирующая преэксцитация, n (%)	26 (78,8)	36 (72)	0,487
Преходящая преэксцитация, n (%)	7 (21,2)	14 (28)	0,492
Правостороннее ДПЖС, n (%)	29 (87,8)	31 (62)	0,008
Левостороннее ДПЖС, n (%)	6 (18,2)	18 (36)	0,074
Нодовентрикулярный тракт, n (%)	3 (9,1)	3 (6)	0,595

Примечание: ВПГ - возраст первичной госпитализации; ВП - возраст проведения; РЧА - радиочастотная абляция; ДПЖС - дополнительное предсердно-желудочковое соединение.

- наличие острых инфекционных и обострения хронических соматических заболеваний;
- наличие аритмогенной КМП, обусловленной постоянной или непрерывно-рецидивирующей формами тахикардии;
- наличие по данным анамнеза у пациента эндокринной патологии, которая может сопровождаться повышением среднесуточной ЧСС (например, гипертиреоз, Болезнь Аддисона, феохромоцитомы и др.);
- нежелание родителей пациентов и пациентов, достигших 15-летнего возраста, участвовать в исследовании.

Пациентам обеих групп была выполнена РЧА ДПЖС. Оперативное лечение считалось эффективным при отсутствии презжитации на электрокардиограмме и отсутствии рецидива тахикардии во время контрольной стимуляции. В раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с процедурой РЧА, не отмечалось.

Всем пациентам до и через 3-5 дней после операции было проведено стандартное обследование, включающее ЭКГ с оценкой ширины QRS, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), ЭхоКГ с оценкой размеров, объемов камер сердца и сократительной функции ЛЖ и Speckle-tracking ЭхоКГ для оценки GLS ЛЖ.

В качестве «нормы» показателей ЭКГ принимались значения, полученные в ходе основных мировых популяционных скринингов ЭКГ у детей [20]. Анализ результатов ХМ ЭКГ проводился в соответствии со стандартным протоколом [21]. ЭхоКГ исследование проводилось на аппарате Affinity 70cv (Philips, Нидерланды) согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [22]. Кроме стандартных измерений объемов камер, оценивали отклонение объема предсердий и конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ от индивидуально прогнозируемых антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а также применим 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» [23, 24]. Определение ФВ ЛЖ осуществлялось по мето-

ду Simpson. При этом норма у детей считалось значение более 62-64%. Анализ GLS был произведен с использованием программного обеспечения (QLAB) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) и Американского общества эхокардиографии (ASE) [25]. Для работы были выбраны значения GLS\_Avg. Пороговое значение GLS\_Avg, указывающее на нарушение систолической функции, составляет -21%.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы STATISTICA 10. Категориальные показатели представлены абсолютными

(n) и относительными (в %) частотами, n (%). Количественные показатели представлены медианой (Me) и интерквартильным промежутком [Q1; Q3], Me [Q1; Q3]. Различия между двумя зависимыми выборками измерений количественного признака, оценивались с помощью критерия Уилкоксона. Межгрупповые сравнения количественных показателей выполнялись по критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании составлял 0,05.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В основную группу было включено 33 пациента, из них 17 мальчиков (51,5%) и 16 девочек (48,5%); в возрасте от 9 месяцев до 17 лет, средний возраст пациентов составил 14 [8;16] лет. В контрольной группе

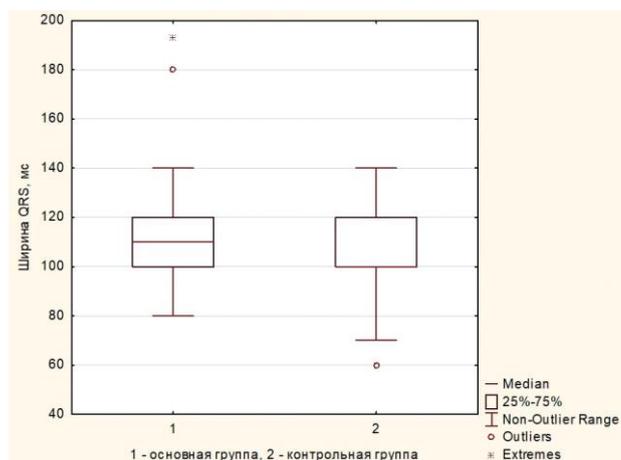


Рис. 2. Диаграммы размаха ширины QRS в основной и контрольной группах до РЧА.

Таблица 2.

#### Электрофизиологическая и эхокардиографическая характеристика пациентов

	Основная группа (n=33)		Контрольная группа (n=50)	p
	До РЧА	После РЧА		
Продолжительность QRS, мс (Me [Q1; Q3])	110 [100; 120]	70 [60; 80]	110 [100;120]	p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> =0,6572
КДО ЛЖ, мл (Me [Q1; Q3]),	78 [58; 88]	78 [54; 86]	72 [50; 90]	p <sub>1</sub> =0,1952 p <sub>2</sub> =0,5164
КДО ЛЖ % (Me [Q1; Q3])	112 [102; 123]	105 [101; 118]	102 [97; 112]	p <sub>1</sub> =0,1153 p <sub>2</sub> =0,0183
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> (Me [Q1; Q3])	54,82 [50,5; 60,6]	53,04 [50,5; 57,8]	51,195 [47,76; 55,13]	p <sub>1</sub> =0,1624 p <sub>2</sub> =0,0081
ФВ ЛЖ (В режим), % (Me [Q1; Q3])	64 [55; 65]	64 [56; 65]	65 [64; 66]	p <sub>1</sub> =0,2636 p <sub>2</sub> =0,0003
GLS ЛЖ, % (Me [Q1; Q3])	-18,2 [-19,1; -17]	-21,3 [-23; -19,2]	-23,5 [-25,2; -21,9]	p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> <0,0001

Примечание: p<sub>1</sub>- уровень статистической значимости различий показателя в группе с синдромом ВПУ и диссинхронией до и после РЧА; p<sub>2</sub> - уровень статистической значимости различий показателя в основной (до РЧА) и контрольной группах; КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ% - процентное выражение параметра от индивидуальной прогнозируемой нормы; КДИ ЛЖ - конечно-диастолический индекс левого желудочка; ФВ ЛЖ (В) - фракция выброса левого желудочка по Симпсону в В - режиме; GLS ЛЖ - глобальная деформация левого желудочка

было 50 пациентов, 22 мальчика (44%) и 28 девочек (56%), возраст варьировал от 4 лет до 17 лет, средний возраст составил 11 [8;15] лет (табл. 1). Отсутствие у наших пациентов пароксизмов СВТ, редкие пароксизмы СВТ (с продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов и кратностью от 1 раза в месяц до 1 раза в год), а также нормальные показатели среднесуточной ЧСС по данным ХМ ЭКГ, демонстрирует отличие кардиомиопатии, связанной с предвозбуждением, от тахииндуцированной кардиомиопатии.

В основной группе статистически значимо преобладало правостороннее расположение ДПЖС ( $p=0,008$ ). У двух пациентов основной группы (6%) и двух пациентов контрольной группы (4%) одновременно функционировали правосторонний и левосторонний ДПЖС (табл. 1).

Проведение ЭКГ у детей основной и контрольной групп не показало значимых различий ширины комплекса QRS (рис. 2). У пациентов основной группы в послеоперационном периоде наблюдалась закономерная нормализация ширины комплекса QRS. Среди пациентов основной группы исходно, до проведения РЧА, только у 5 пациентов (15,2%) отмечалось увеличение ЛЖ. Из них у 3 пациентов (9,1%) дилатация ЛЖ сопровождалась увеличением предсердий. Снижение ФВ ЛЖ было выявлено у 9 пациентов (27,2%). Анализ показателей ЭхоКГ демонстрируют, что у пациентов с диссинхронией размеры ЛЖ больше, а ФВ ЛЖ меньше, чем у пациентов контрольной группы (рис. 3). Среди пациентов основной группы было получено статистически значимое улучшение GLS ЛЖ после операции. Также было выявлено улучшение показателей контрактильности ЛЖ (ФВ b-режим, метод Simpson) и размера ЛЖ (КДО, конечно-диастолический индекс (КДИ)), но уровень значимости различий достигнут не был (табл. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поиск причинно-следственной связи между функционированием ДПЖС и развитием диссинхронической, ассоциированной с преэкситацией КМП - относительно новое направление в аритмологии. Несмотря на появление в последнее время новых публи-

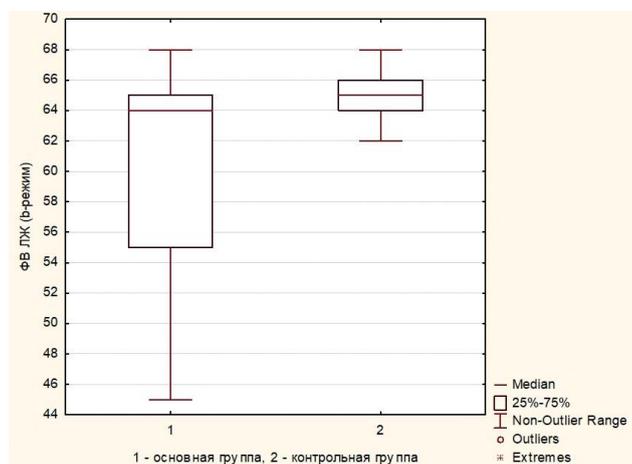


Рис. 3. Диаграммы размаха ФВ ЛЖ (метод Simpson, B-режим) в основной и контрольной группах до РЧА.

каций, посвященных этой теме, до сих пор остается много нерешенных вопросов.

Согласно данным литературы, диссинхроническая КМП чаще развивается у пациентов с феноменом ВПУ (при отсутствии пароксизмов СВТ) или с единичными приступами СВТ. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, где у 79% пациентов в анамнезе и по данным ХМ ЭКГ отсутствовали пароксизмы тахикардии.

Ввиду отсутствия единых критериев данной патологии и отсутствия ее в классификации КМП, перед госпитализацией в наше отделение 7 пациентов основной группы наблюдались в других клиниках с основным диагнозом дилатационной КМП и сопутствующим диагнозом феномен ВПУ. Терапия, которую получали пациенты на момент госпитализации (различные комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, мочегонных препаратов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, дигоксина, кардиометаболической терапии) не имела значимого клинического эффекта. У большей части наших пациентов ( $n=24$ , 72,7%) были выявлены только субклинические нарушения контрактильности: повышение GLS ЛЖ, при нормальных значениях ФВ и размеров ЛЖ. Тем самым проведение только «стандартного» протокола ЭхоКГ может привести к недооценке диссинхронии и начальных проявлений диссинхронической кардиомиопатии у детей с синдромом ВПУ.

A.Miyazaki et al. (2022) отмечают, что развитие ассоциированной с преэкситацией кардиомиопатии чаще наблюдалось у детей грудного и раннего возраста. Также они описали случаи обнаружения диссинхронической КМП у взрослых пациентов (с 18 до 59 лет) [6]. Иногда быстрое прогрессирование вентрикулярной дисфункции развивается у маленьких пациентов сразу после рождения [26, 27]. В нашем исследовании диссинхрония и нарушение контрактильности, чаще выявлялось у детей школьного возраста. В настоящее время распространенность диссинхронической КМП у пациентов с феноменом / синдромом ВПУ не известна. Это связано с тем, что некоторым пациентам была успешно выполнена РЧА ДПЖС до развития КМП. Ещё часть пациентов наблюдается с диагнозом идиопатическая ДКМП [6, 26], получают терапию СН или даже находятся в листе ожидания на трансплантацию сердца, имплантацию вспомогательной желудочковой системы [28, 29].

У выявленных нами пациентов преимущественно наблюдалась правосторонняя локализация ДПЖС, что совпадает с данными литературы [30]. Хотя левосторонняя локализация ДПЖС не исключает возможность развития КМП, но встречается реже.

Согласно действующим рекомендациям по проведению РЧА у детей, у пациентов с феноменом ВПУ и желудочковой дисфункцией, вторичной по отношению к предвозбуждению желудочков и резистентной к медикаментозной терапии, рекомендовано проведение РЧА с классом рекомендации IIa [9]. Эта рекомендация относится и к пациентам, чей вес составляет менее 15 кг. Описаны случаи проведения РЧА у детей

до года (в возрасте 2 и 4 месяцев), у которых отсутствовали пароксизмы СВТ, но после рождения отмечалось быстрое прогрессирование дисфункции ЛЖ с развитием клиники СН. В одном случае перед проведением РЧА пациентке потребовалась имплантация вспомогательной бивентрикулярной желудочковой системы (BiVAD). Система BiVAD была удалена через 30 дней после проведения РЧА и нормализации показателей ЭхоКГ [29]. В другом случае пациент получал терапию амиодароном, которая не оказала положительного эффекта [31].

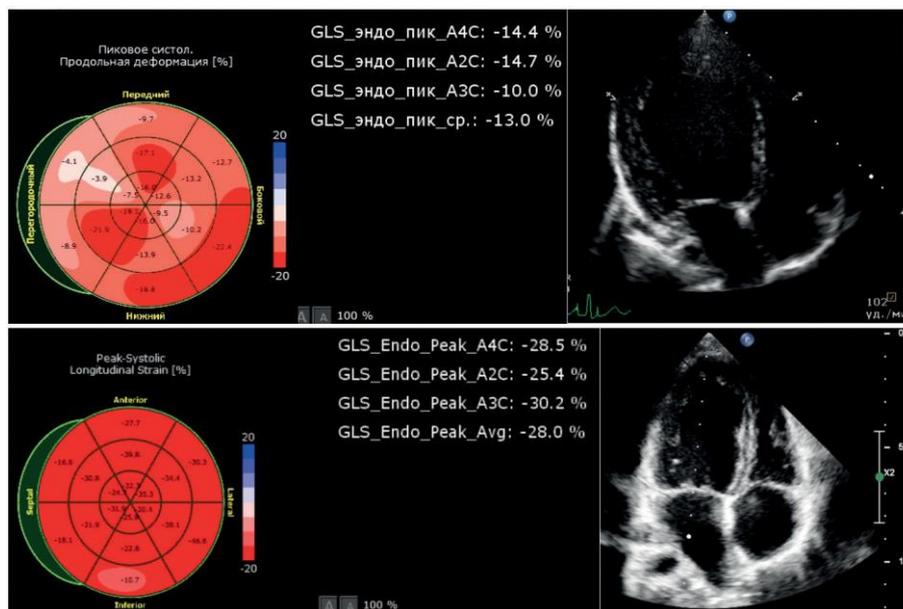
В литературе описаны случаи использования медикаментозной терапии (амиодарон, флекаинамид, пропafenон) при синдроме ВПУ, как альтернативного способа ведения маленьких детей, пока пациент не достигнет оптимальных показателей физического развития для проведения РЧА. В нашей практике только одна пациентка получала терапию амиодароном, которая была назначена в связи с эпизодом СВТ. Данная пациентка наблюдалась в других клиниках с основным диагнозом дилатационная КМП и сопутствующим диагнозом - синдром ВПУ. На фоне медикаментозной терапии сердечной недостаточности и амиодарона, у нее однократно был зарегистрирован эпизод СВТ, сохранялись клинико-инструментальные признаки кардиомиопатии. Впервые пациентка поступила в наше отделение в возрасте 9 месяцев, но РЧА было проведено только в возрасте 2 лет и 10 месяцев, когда масса тела достигла 16 кг. Полное обратное ремоделирование ЛЖ произошло только через 2 года после проведения РЧА [32].

Восстановление сердечной функции после РЧА ДПЖС происходит в различные сроки: от нескольких дней, до нескольких лет [6]. По данным литературы описаны случаи, когда на восстановление функции ЛЖ потребовалось более 3 лет. К факторам, которые коррелируют со временем и степенью восстановления функции ЛЖ после РЧА, относят степень исходной дисфункции ЛЖ, а также возраст пациента (старше 6 лет). Соответственно у детей старше 6 лет имеющих тяжелую СН, иногда происходит только частичное восстановление функции ЛЖ после проведения РЧА [7, 8]. Среди наших пациентов восстановление функции ЛЖ чаще наблюдалось в раннем послеоперационном периоде, что вероятно связано с тем,

ности) восстановление функции ЛЖ отмечалось через 6 месяцев - 3 года после РЧА (рис. 4). Восстановление функции ЛЖ после проведения РЧА, а также наличие исходно преэкситации на ЭКГ, свидетельствует не только о роли эксцентрической активации миокарда в развитии диссинхронической КМП с дилатационным фенотипом, но и отличает кардиомиопатию пациентов с феноменом ВПУ от идиопатической ДКМП [6, 7].

Описанные факторы риска (возраст пациентов, правосторонняя локализация ДПЖС, выраженность предвозбуждения желудочков), вероятно имеют важное клиническое значение, но не являются специфичными. Поэтому поиск новых предикторов развития диссинхронической КМП у пациентов с феноменом ВПУ, необходим для определения прогноза и тактики лечения пациентов.

Согласно данным литературы диссинхрония ЛЖ и anomальное движение МЖП предшествуют ремоделированию ЛЖ (увеличение объема, снижении фракции выброса (ФВ)), имитирующему идиопатическую ДКМП [33]. Поэтому распространенность пациентов с феноменом ВПУ и признаками ДКМП меньше, чем пациентов с диссинхронией. В нашем исследовании при оценке функции ЛЖ наряду с ФВ мы использовали показатели глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLS ЛЖ). Это связано с тем, что GLS ЛЖ более воспроизводима, чем другие формы деформации (по окружности, радиальная). Кроме того, анализ продольной деформации посредством методики Speckle-tracking ЭхоКГ теперь доступен и встроены в большинство современных эхокардиографических аппаратов, и его можно измерять напрямую, без передачи изображений в компьютерное программное обеспечение для автономного анализа.



**Рис. 4. Примеры эхокардиографических измерений: speckle-tracking эхокардиография, 18-сегментная полярная карта (слева), трансторакальная эхокардиография (справа). Дилатация левого желудочка и снижение продольной деформации (GLS) в базальных, средних сегментах переднеперегородочной области у пациентки с правосторонним ДПЖС до РЧА (возраст 9 месяцев) (сверху). Нормализация размера левого желудочка и продольной деформации через 2 года 9 месяцев после РЧА ДПЖС (снизу).**

что большая часть пациентов имели только субклиническое нарушение контрактильности (повышение GLS). Среди пациентов с исходным ремоделированием ЛЖ (увеличение ЛЖ, снижение контрактиль-

Анализ продольной деформации сегментов полярной карты (Bull's eyes) позволяет оценить продольную деформацию для каждого сегмента в отдельности и среднее значение глобальной продольной деформации (GLS\_Avg). Прежде всего при анализе пациентов с синдромом ВПУ внимание уделяется базальным и средним сегментам миокарда. Это связано с тем, что ДПЖС располагаются только в базальных и средних сегментах, а анализ апикальных сегментов бывает затруднителен из-за плохого отслеживания верхушечных сегментов. Цветовая шкала полярной карты представлена от темно-красного цвета, для сегментов с высокой отрицательной деформацией / укорочением (нормальные значения) до синего цвета, для сегментов с положительной деформацией / растяжением (отсутствие деформации). Пораженный сегмент обычно демонстрирует либо низкую отрицательную деформацию (бледно-розовую), либо положительную деформацию (синюю). G.Abdelmohsen et al. выявили, что сегменты, связанные с ДПЖС, также имеют ранний пик деформации, поскольку электрические импульсы приходят к этим сегментам раньше, вызывая значительную диссинхронию [3].

Остается открытым вопрос о вкладе генетических нарушений в формирование диссинхронической КМП. В доступной литературе данных о гено-фенотипической корреляции у пациентов с синдромом ВПУ и диссинхронической КМП не представлено. Только M.Emmel et al. высказали сомнения относительно генетической причины данного заболевания. Свое предположение авторы обосновали

отсутствием семейного анамнеза у своих пациентов, а также выздоровлением пациентов после прекращения функционирования ДПЖС [1]. Однако известно, что на клиническое течение заболеваний оказывают влияние не только мутации в генах, но и действие других генетических факторов, способных модифицировать влияние таких мутаций (генов-модификаторов). Влияние генетических модификаторов может утяжелять течение болезни (выше риск развития заболевания, более тяжелое течение), а может, наоборот, выполнять протективную роль.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие преэкситации и обратное ремоделирование ЛЖ после прекращения функционирования ДПЖС, не только свидетельствует о непосредственной роли эксцентрической активации миокарда в развитии диссинхронической КМП, но и отличает её от дилатационной КМП. В настоящее время существует необходимость в стандартизации диагностических критериев и классификации КМП, вызванной преэкситацией, у пациентов с феноменом ВПУ. Мы считаем, что пациентам с синдромом / феноменом ВПУ следует включить в эхокардиографическое исследование методику Speckle-tracking ЭхоКГ для диагностики «субклинических» нарушений контрактильности миокарда, которые не могут быть обнаружены посредством стандартного протокола ЭхоКГ. В случае выявления подобных изменений, раннее проведение РЧА ДПЖС позволит предупредить прогрессирование КМП и улучшить прогноз для пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Emmel M, Balaji S, Sreeram N. Ventricular preexcitation associated with dilated cardiomyopathy: a causal relationship? *Cardiol Young*. 2004;14(6): 594-599. <https://doi.org/10.1017/S1047951104006031>;
2. Мамчур СЕ, Сизова ИН, Шмудевич СА. Оценка внутрижелудочковой диссинхронии у пациентов с манифестирующей желудочковой преэкситацией при помощи трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени. *Анналы аритмологии*. 2014;11(1): 31-37. [Mamchur SE, Sizova IN, Shmulevich SA. Evaluation of the intraventricular dyssynchrony in patients with manifesting ventricular preexcitation using three-dimensional echocardiography. *Annaly Aritmologii*. 2014;11(1): 31-37 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2014.1.4>.
3. Abdelmohsen G, El-Farargy N, Abdelaziz O, et al. Using 2D speckle-tracking echocardiography to localize the accessory pathway and evaluate cardiac function and dyssynchrony in pediatric patients with Wolf-Parkinson-White syndrome. *Eur J Pediatr*. 2023;182(8): 3659-3669. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05040-x>;
4. Cheng Z, Liu H, Chen Y, et al. Two-dimensional speckle tracking imaging to assess the hazards of left ventricular function and ventricular wall motion disorders in children with pre-excitation syndrome and the efficacy of radiofrequency ablation treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(17):7882-7890. [https://doi.org/10.26355/eur-rev\\_202309\\_33545](https://doi.org/10.26355/eur-rev_202309_33545).
5. Мамедова АИ, Приходько НА, Любимцева ТА, и др. Механическая диссинхрония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при блокаде левой ножки пучка Гиса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(3): 72-79. [Mamedova AI, Prihod'ko NA, Lubimceva TA, et al Mechanical dyssynchrony in patients with chronic heart failure and left bundle branch block. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3): 72-79 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-72-79>.
6. Miyazaki A, Uemura H. Perspective of preexcitation induced cardiomyopathy; early septal contraction, and subsequent rebound stretch. *J Cardiol*. 2022;79(1):30-35. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.08.017>.
7. Etheridge SP, Gakenheimer-Smith L, Asaki SY, et al. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White Syndrome: An Ounce of Prevention Is Worth the Risk of Cure. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6): 543-551. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01879-6>.
8. Савельев АА, Каменев АВ, Берман МВ, Медведев ММ. Обследование и лечение пациентки с симптомным манифестирующим феноменом WPW: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2022;29(4): e1-e8. [Savelev AA, Kamenev AV, Berman MV, Medvedev MM. Examination and treatment of a female patient with symptomatic manifesting WPW phenomenon: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(4): e1-e8. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-4-11>.
9. Philip Saul J, Kanter RJ, et al. PACES/HRS expert con-

- sensus 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 (AEPCC). *Heart Rhythm*. 2016;13(6): e251-e289. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.009>.
10. Pasotti M, The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: More Questions Than Answers? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23): 2584. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.078>.
11. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(1): e9-e68. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000682>.
12. Dai C, Guo B, Li WenXiu, et al. The effect of ventricular pre-excitation on ventricular wall motion and left ventricular systolic function. *Europace*. 2018;20(7): 1175-1181. <https://doi.org/10.1093/europace/eux242>.
13. Cameli M, Mandoli GE, Sciacaluga C, Mondillo S. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography*. 2019; 36(5): 958-970. <https://doi.org/10.1111/echo.14339>.
14. Hayashi T, Ono H, Kaneko Y. Echocardiographic assessment of ventricular contraction and synchrony in children with isolated complete atrioventricular block and epicardial pacing: Implications of interventricular mechanical delay. *Echocardiography*. 2018;35(9):1370-1377. <https://doi.org/10.1111/echo.14035>.
15. Suzuki S, Hokusaki T, Iwamoto M. Pharmacologic therapy with flecainide for asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome in an infant with severe left ventricular dyssynchrony. *Cardiol Young*. 2018;28(7): 970-973. <https://doi.org/10.1017/S1047951118000252>.
16. Sekine M, Masutani S, Imamura T, et al. Improvement in Dyssynchrony with Pharmacological Ablation of Right-Sided Accessory Pathway-Induced Cardiomyopathy in Infants. *Int Heart J*. 2019;60(5): 1201-1205. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-723>.
17. Sumitomo NF, Fukushima N, Miura M. Flecainide improves cardiac synchronization in an early infant with Wolff-Parkinson-White syndrome with left ventricular dyssynchrony. *J Cardiol Cases*. 2020;22(1):1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.03.004>.
18. Chencheng D, Min Z, Wanming S, et al. Case Report: Ventricular preexcitation-induced dilated cardiomyopathy improved by the pharmacologic suppression of ventricular preexcitation in three infants, and literature review. *Front Pediatr*. 2024; 12. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1302534>.
19. Попов СВ, Свинцова ЛИ, Ковалев ИА, и др. Эффективность эндокардиальной радиочастотной абляции тахиаритмий у детей первого года жизни. Вестник аритмологии. 2012;67(67): 5-10. [Popov SV, Svintsova LI, Kovalev IA, et al. Effectiveness of endocardial radiofrequency ablation of tachyarrhythmias in patients of the first year of life. *Journal of Arrhythmology*. 2012;67(67): 5-10. (In Russ.)].
20. Макаров ЛМ, Комолятова ВН, Киселева ИИ, и др. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. [Makarov LM, Komolyatov VN, Kiseleva II, et al. Standard ECG parameters in children. Guidelines. РН “Медпрактика-М” - Moscow, 2018. (In Russ.)].
21. Макаров ЛМ. Холтеровское мониторирование. 2-е изд.- М.: Медпрактика-М, 2003. - 430 с. [Makarov LM. Holter monitoring. 2 nd edition. РН “Медпрактика-М” - Moscow. ISBN: 5-901654-55-2. (In Russ.)].
22. Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12): 1413-1430. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.09.001>.
23. Марцинкевич ГИ, Соколов АА. Особенности эхокардиографии у детей, антропометрические и возрастные нормы. Российский педиатрический журнал. 2012;2: 17-21. [Martsinkevich GI, Sokolov AA. Echocardiography in children: anthropometric and developmental norms. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2012;2: 17-21. (In Russ.)]
24. Марцинкевич ГИ, Соколов АА. Программное приложение “Child Heart” для автоматизации рабочего места врача эхокардиографии: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 20096105560, зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 23 января 2009 г. М 2009; 14. [Martsinkevich GI, Sokolov AA. The Child Heart program application for automation of a workplace of the doctor of an echocardiography: the certificate on the state registration of the computer program No. 20096105560, is registered in the Register of the computer programs on January 23, 2009 Moscow 2009; 14.]
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3): 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
26. Dai CC, Guo BJ, Li WX, et al. Dyssynchronous ventricular contraction in Wolff-Parkinson-White syndrome: a risk factor for the development of dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr*. 2013;172(11): 1491-1500. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2070-z>.
27. Fukunaga H, Akimoto K, Furukawa T, et al. Improvement in non-tachycardia-induced cardiac failure after radiofrequency catheter ablation in a child with a right-sided accessory pathway. *Heart Vessels*. 2013;28(6): 802-807. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0322-5>.
28. Zimmerman FJ, Pahl E, Rocchini AP, et al. High incidence of incessant supraventricular tachycardia in pediatric patients referred for cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19: 663.
29. Kohli U, Pumphrey KL, Ahmed A, Das S. Pre-excitation induced ventricular dysfunction and successful berlin heart explantation after accessory pathway ablation. *J Electrocardiol*. 2018;51(6): 1067-1070. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.09.008>.

30. Dai C., Guo B., Li WenXiu, et al. The effect of ventricular pre-excitation on ventricular wall motion and left ventricular systolic function. *Europace*. 2018;20(7): 1175-1181. <https://doi.org/10.1093/europace/eux242>.
31. Kwon EN, Carter KA, Kanter RJ. Radiofrequency catheter ablation for dyssynchrony-induced dilated cardiomyopathy in an infant. *Congenit Heart Dis*. 2014;9(6): E179-E184. <https://doi.org/10.1111/chd.12124>.
32. Картофелева ЕО, Свинцова ЛИ, Джаффарова ОЮ, и др. Влияние радиочастотной аблации на функцию левого желудочка у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и диссинхронической кардиомиопатией, ассоциированной с преэксцитацией желудочков. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 5-12. [Kartofeleva EO, Svintsova LI, Dzhaffarova OYu, Smorgon AV, Krivolapov SN. Effects of accessory pathway catheter ablation on left ventricular function in patients with dyssynchrony-induced cardiomyopathy associated with pre-excitation syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 5-12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-1314>.
33. Плотникова ИВ, Свинцова ЛИ, Джаффарова ОЮ, и др. Первичные кардиомиопатии в детском возрасте: клинические и диагностические особенности (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3): 65-74. [Plotnikova IV, Svintsova LI, Dzhaffarova OYu, et al. Primary cardiomyopathies in childhood: clinical and diagnostic features (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3): 65-74. (In Russ.)] <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-65-74>.

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ  
И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРАО.А.Кофейникова, К.А.Чуева, А.А.Костарева, С.Г.Фетисова, Д.С.Лебедев,  
Т.М.Первунина, Е.С.Васичкина

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

**Цель.** Изучить клинические проявления, фенотипические варианты и генетические особенности, а также исходы у детей с аритмогенной кардиомиопатией (АКМП).

**Материал и методы исследования.** Группу исследования составили 24 пациента <18 лет с установленным диагнозом АКМП, находившихся в под наблюдением с 2011 по 2024 гг. Медиана возраста диагностики АКМП составила 13 лет [12-15]. Были проанализированы следующие данные: жалобы и анамнез, лабораторные показатели (биохимических маркеры воспаления и сывороточные маркеры повреждения миокарда, уровень NT-proBNP), электрокардиограмма, суточное мониторирование ЭКГ, результаты эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца, селективной коронарографии, гистологического и молекулярно-генетического исследования. Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38].

**Результаты.** Все пациенты были неродственными пробандами. У всех детей дебютом заболевания явились бессимптомные желудочковые аритмии (ЖА). Двадцать три (95,8%) пациента жаловались на: сердцебиения - 21 (87,5%) ребенок, синкопальные состояния - 14 (58,3%) детей, симптомы сердечной недостаточности - 12 (50,0%), 4 (16,7%) отмечали изолированную боль в груди. Пять (20,8%) детей имели «горячую» фазу. При анализе аритмических данных был выявлен ряд особенностей АКМП в детском возрасте: ЖА носили полиморфный характер, суточная плотность ЖА составляла менее 20% на момент диагностики, наличие поздних потенциалов желудочков у большинства пациентов, ряд критериев заболевания из группы «аномалий реполяризации» обладали низкой информативностью. В процессе наблюдения 9 (37,5%) детей имели праводоминантную форму АКМП, 7 (29,9%) - АКМП с поражением левого желудочка и 8 (33,3%) - бивентрикулярную форму. Десмосомные мутации были обнаружены у 16 детей (66,7%), генетические варианты в десмосомных генах - у 8 пациентов (33,3%)

**Заключение.** Показано, что АКМП может проявляться в раннем возрасте, что связано с развитием аритмических событий и/или тяжелым течением сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** аритмогенная кардиомиопатия; дети; внезапная сердечная смерть; желудочковые аритмии; сердечная недостаточность; генетически-детерминированная кардиомиопатия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 28.04.2025 **Исправленная версия получена:** 06.05.2025 **Принята к публикации:** 13.05.2025

**Ответственный за переписку:** Кофейникова Ольга Александровна, E-mail: kofeolyaa@gmail.com

О.А.Кофейникова - ORCID ID 0000-0003-4720-9023, К.А.Чуева - ORCID ID 0000-0002-5027-0565, А.А.Костарева - ORCID ID 0000-0002-9349-6257, С.Г.Фетисова - ORCID ID 0000-0002-2207-8920, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, Т.М.Первунина - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, Е.С.Васичкина - ORCID ID 0000-0001-7336-4102

**Для цитирования:** Кофейникова ОА, Чуева КА, Костарева АА, Фетисова СГ, Лебедев ДС, Первунина ТМ, Васичкина ЕС. Аритмогенная кардиомиопатия у детей: генетические основы и фенотипические проявления. Опыт одного центра. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): 43-51. <https://doi.org/10.35336/VA-1515>.

ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN: GENETIC BASIS AND PHENOTYPIC  
MANIFESTATIONS. A SINGLE CENTER EXPERIENCEО.А.Kofeynikova, К.А.Chueva, А.А.Kostareva, S.G.Fetisova, D.S.Lebedev, Т.М.Pervunina, E.S.Vasichkina  
*Almazov National Medical Research Center, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.*

**Aim.** To investigate clinical manifestations, phenotypic variants, genetic features, and outcomes in children with arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM).

**Methods.** The study group consisted of 24 patients (< 18 years of age) with ACM, who were under observation from 2011 to 2024. The median age at ACM diagnosis was 13 years [12-15]. The following data were analyzed: complaints and medical history, laboratory parameters (biochemical markers of inflammation and serum myocardial damage markers, NT-proBNP levels), electrocardiogram, Holter monitoring, echocardiography results, cardiac magnetic resonance imaging, selective coronary angiography, histological and molecular genetic studies. The median follow-up duration for ACM patients was 27 months [16.5-38].

**Results.** All patients were unrelated probands. All children presented with asymptomatic ventricular arrhythmias (VA) as the initial manifestation of the disease, 23 (95.8%) patients had complaints: palpitations in 21 (87.5%) children, syncope in 14 (58.3%) children, heart failure symptoms in 12 (50.0%), and isolated chest pain in 4 (16.7%) patients. 5 (20.8%) children had a “hot” phase. Analysis of arrhythmic data revealed several features of ACM in childhood: VAs were polymorphic, daily VA density was less than 20% at the time of diagnosis, presence of late ventricular potentials in most patients, and several criteria from the «repolarization abnormalities» group had low informativeness. During follow-up, 9 (37.5%) children had the right-dominant ACM, 7 (29.9%) had ACM with left ventricle involvement, and 8 (33.3%) had biventricular form. Desmosomal mutations were found in 16 children (66.7%), non-desmosomal gene variants in 8 patients (33.3%).

**Conclusion.** It has been shown that ACM can manifest at an early age and is associated with the development of arrhythmic events and/or severe heart failure. Increasing awareness among physicians about the early onset of ACM is crucial for timely treatment of heart failure, prevention of sudden cardiac death, and family screening.

**Key words:** arrhythmogenic cardiomyopathy; children; sudden cardiac disease; ventricle arrhythmias; heart failure; genetic cardiomyopathy

**Conflict of Interests:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 28.04.2025 **Revision received:** 06.05.2025 **Accepted:** 13.05.2025

**Corresponding author:** Kofeynikova Olga, E-mail: kofeolyaa@gmail.com

O.A.Kofeynikova - ORCID ID 0000-0003-4720-9023, K.A.Chueva - ORCID ID 0000-0002-5027-0565, A.A.Kostareva - ORCID ID 0000-0002-9349-6257, S.G.Fetisova - ORCID ID 0000-0002-2207-8920, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, T.M.Pervunina - ORCID ID 0000-0001-9948-7303, E.S.Vasichkina - ORCID ID 0000-0001-7336-4102

**For citation:** Kofeynikova OA, Chueva KA, Kostareva AA, Fetisova SG, Lebedev DS, Pervunina T.M, Vasichkina ES. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children: genetic basis and phenotypic manifestations. A single center experience. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 43-51. <https://doi.org/10.35336/VA-1515>.

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) - редкая наследственная кардиомиопатия, характеризующаяся фиброзно-жировым замещением миокарда обоих желудочков [1-3]. По современным представлениям распространенность АКМП у взрослых пациентов варьируется от 1:1000 до 1:5000 [4].

Несмотря на то, что АКМП встречается нечасто, её клиническое значение крайне высоко ввиду высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений, включая желудочковые аритмии (ЖА), сердечную недостаточность (СН) и внезапную сердечную смерть (ВСС) [1-3]. Согласно опубликованным данным, среди детей и подростков до 25% эпизодов внезапной сердечной смерти обусловлены АКМП [5].

Несмотря на значимость проблемы, в современной педиатрической практике отмечается недостаточная осведомленность о данной кардиомиопатии, что обусловлено несколькими причинами.

Во-первых, долгое время АКМП считалась заболеванием, поражающим преимущественно лиц старше 30-40 лет и крайне редко встречающимся у детей [1-3, 6-7]. На сегодняшний день мировая литература содержит лишь ограниченное число исследований, описывающих небольшие группы детей с АКМП, причем период наблюдения в этих работах был относительно коротким [8-14]. В отечественных источниках нам удалось встретить лишь единичные описания случаев этого заболевания у детей [15-17].

Во-вторых, до 2019 года данная кардиомиопатия рассматривалась исключительно как заболевание, поражающее правый желудочек (ПЖ) [2]. Однако последующие исследователи доказали возможность

поражения и левого желудочка (ЛЖ), что привело к выделению новых фенотипов заболевания - леводоминантного и бивентрикулярного [2, 18-20]. Важно отметить, что ранее критерии диагностики Task Force Criteria 2010 (TFC 2010) были ориентированы на верификацию исключительно ПЖ формы, что существенно ограничивало выявление других фенотипов заболевания [18-21]. Для устранения этого недостатка в 2020 году были разработаны критерии Падуи, включившие диагностические параметры для оценки поражения обоих желудочков, тем самым расширив возможности диагностики [18, 22].

В-третьих, существующие диагностические критерии не адаптированы для использования их у детей [23-24]. Так, для оценки ряда критериев АКМП требуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и эндомиокардиальная биопсия, что часто невозможно у детей из-за возрастных ограничений и высокого риска осложнений. Кроме того, такие ЭКГ-критерии, как инверсия зубца Т в правых грудных отведениях (V1-V3) является возрастной нормой у пациентов младше 14-16 лет, а эpsilon-волна практически не встречается в детской популяции, в связи с тем, что регистрируется на более поздних стадиях заболевания [23-25]. Важно отметить, что проявления АКМП (ЖА и морфофункциональные изменения миокарда), не обладают достаточной специфичностью и требуют тщательной дифференциальной диагностики с другими схожими заболеваниями.

В-четвертых, у детей заболевание часто протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, что затрудняет его раннюю диагности-

ку и лечение. Нередко именно ВСС у детей является первым и последним проявлением заболевания [2, 8-9].

Таким образом, вышеизложенное требует усиленного внимания к этому заболеванию в детской популяции и принятия мер для повышения эффективности ранней диагностики с целью уменьшения детской смертности. На сегодня остаются нерешенными ключевые вопросы, касающиеся особенностей клинического течения АКМП в детском возрасте, отсутствия валидированных диагностических критериев для педиатрической практики, включая дифференциальную диагностику.

Целью настоящего исследования явилось описание клинических проявлений, фенотипических вариантов и генетических особенностей, а также исходов АКМП в крупнейшей российской педиатрической когорте пациентов с данным заболеванием.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2011 по 2024 гг. под наблюдением находилось 24 пациента моложе 18 лет, включенных в регистр пациентов детского возраста с АКМП (свидетельство о регистрации базы данных №2022621121 от 04.05.2022 г.). Диагноз АКМП был установлен в соответствии с диагностическими критериями - TFC 2010, Падуанскими [21-22]. Медиана возраста диагностики АКМП составила 13 лет [12-15]. Среди пациентов 15 (62,5%) мальчиков и 9 (37,5%) девочек. Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38].

Комплексное обследование пациентов включало изучение жалоб и анамнеза, оценку лабораторных показателей (определение биохимических маркеров воспаления и сывороточных маркеров повреждения миокарда, уровень NT-проBNP и проведение инструментального обследования сердечно-сосудистой системы: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), МРТ сердца с контрастированием, селективная коронарография (по показаниям), гистологическое исследование (по показаниям), молекулярно-генетическое исследование.

По данным ЭКГ и СМ-ЭКГ проводился поиск ЭКГ-критериев АКМП: аномалий деполаризации и реполаризации (оценка процессов реполаризации в грудных отведениях в соответствии с возрастом, наличие эпсилон-волны, вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей - низкий вольтаж определялся как <0,5 мВ). При регистрации желудочковых нарушений ритма оценивались их плотность, характер, морфология и локализация.

Протокол ЭхоКГ исследования включал оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, нарушения кинетики стенок. ЭхоКГ критерии для дилатации и/или дисфункции ПЖ / выходного тракта ПЖ / ЛЖ были следующими: дилатация ПЖ >2 z-score, FAC <35%, PLAX выходного отдела ПЖ / BSA  $\geq 16$  мм/м<sup>2</sup>, PSAX выходного отдела ПЖ / BSA  $\geq 18$  мм/м<sup>2</sup>, дилатация ЛЖ > z-score<sup>2</sup>, фракция выброса ЛЖ <50% и нарушения движения стенки ЛЖ или ПЖ. Значения z-score для ПЖ оценивались по

калькулятору z-score Koestenberger, для ЛЖ - калькулятор z-score Boston Children's Hospital system (BCH Z-Score calculator).

Протокол МРТ сердца с контрастированием включал оценку размеров камер сердца, сократительной способности миокарда обоих желудочков, наличие фиброзных изменений. Дилатация и/или дисфункция ЛЖ по МРТ сердца определялась путем выявления следующих показателей: конечно-диастолический объем (КДО)  $\geq 120$  мл/м<sup>2</sup>, фракция выброса <50%; ПЖ - фракция выброса ПЖ <40%, КДО  $\geq 120$  мл/м<sup>2</sup> у лиц мужского пола и  $\geq 110$  мл/м<sup>2</sup> у лиц женского пола и нарушения движения стенки.

Гистологическое исследование (эндомиокардиальная биопсия из правых камер сердца или исследование нативного сердца после трансплантации) проводилось с помощью окрашивания гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Для исключения миокардита проводилось иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, CD68, HLA-DR. Морфометрическое исследование остаточной площади кардиомиоцитов и подсчет клеточного инфильтрата проводили с помощью анализатора изображений Image Scope Color M (Россия).

Генотипирование осуществлялось методом целового секвенирования нового поколения с применением панели, содержащей 172 гена, наиболее часто ассоциированных с развитием кардиомиопатии. Классификация патогенности генетических вариантов была проведена в соответствии с критериями ACGM 2015 [26].

После установления диагноза пациентам назначалась антиаритмическая терапия и терапия СН, проводились интервенционные методы лечения (радиочастотная абляция аритмогенных зон сердца и постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)) согласно актуальным клиническим рекомендациям на момент принятия решений. При развитии терминальной СН пациенты включались в лист ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) с последующим проведением трансплантации сердца. Ортопическая трансплантация выполнялась по бикавальной методике в условиях искусственного кровообращения с применением фармакоологической кардиопротекции.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией 1964 года и одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В.А.Алмазова (протокол № 01-23 от 23.01.2023 года). Перед включением в исследование от всех законных представителей несовершеннолетних было получено письменное информированное согласие.

**Таблица 1.**

**Сведения о возрасте дебюта заболевания у детей разных возрастных групп в соответствии с периодизацией детского возраста по И.М.Воронцову, А.В.Мазурину (2009 г.)**

Возрастная группа	Всего, n (%)
1-3 года	0
4-6 лет	3 (12,5)
7-11 лет	6 (25,0)
>12 лет	15 (62,5)

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation, США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Учитывая количество пациентов, включенных в исследование, для оценки нормальности использовался критерий Шапиро-Уилка. Дискретные данные в нашей работе представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для описания количественных признаков в зависимости от нормальности распределения использовались среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратичное отклонение (в случае нормального распределения) или в виде квартилей 50 [25, 75] (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения категориальных показателей использовались критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия показателей считались при

уровне значимости  $p < 0,05$ . Для оценки выживаемости без аритмического события использовался метод Каплана-Мейера.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были неродственными пробандами. После анализа медицинской документации было установлено, что у всех детей дебютом заболевания явились бессимптомные ЖА, причем у трети пациентов ЖА появились в возрасте до 12 лет (табл. 1). У 7 (29,2%) детей желудочковые нарушения ритма были выявлены во время профилактического осмотра и диспансеризации, у 17 (70,8%) при осмотре врачом-педиатром после перенесенных интеркуррентных заболеваний. Анализ ЖА продемонстрировал, что в большинстве случаев в дебюте имела место редкая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) - у 22 (91,7%) пациентов и только у 2 (8,3%) детей была зарегистрирована изолированная

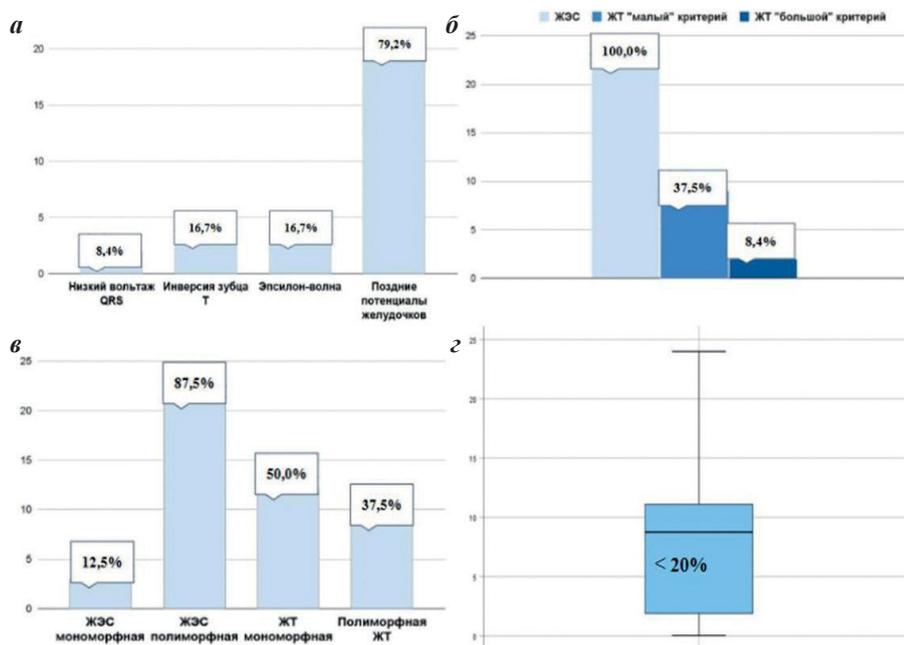


Рис. 1. Электрокардиографические и аритмические критерии аритмогенной кардиомиопатии у пациентов детского возраста, где а - критерии «реполяризации и деполяризации», б - аритмические критерии, в - характер желудочковых нарушений ритма, г - плотность желудочковой аритмии на момент диагностики, ЖЭС - желудочковая экстрасистолия, ЖТ - желудочковая тахикардия.

Данные гистологического исследования у педиатрических пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

№	Генотип	Условия	Остаточные КМЦ, %	Фиброз	Липоматоз	Воспаление
1	PKP2/PKP2	НС	0-30	+	-	+
2	PKP2	ЭМБ	37	+	+	-
3	MYH7	НС	5-10	+	+	+
4	FLNC	ЭМБ	-	+	-	-
5	SYNE1	ЭМБ	38	+	-	-
6	PKP2	НС	<40	+	+	+

Примечание: КМЦ - кардиомиоциты, НС - нативное сердце; ЭМБ - эндомикардиальная биопсия.

устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ). Клинические проявления и морфофункциональные изменения заболевания выявлялись позже ЖА. Медиана возраста появления жалоб и морфофункциональных изменений составила 12 лет [10,5-15] и 12 лет [11-15] соответственно. Медиана возраста диагностики АКМП составила 13 лет [12-15].

#### Клиническая картина и семейный анамнез

Двадцать три (95,8%) пациента имели жалобы, 1 (4,2%) ребенок оставался бессимптомным. Сердцебиения были описаны у 21 (87,5%) ребенка, синкопальные состояния - у 14 (58,3%) детей, симптомы СН в виде одышки и снижения толерантности к физической нагрузке - у 12 (50,0%), у 4 (16,7%) отмечалась изолированная боль в груди. 5 (20,8%) детей имели новое уникальное, редкое проявление данного заболевания - симптомокомплекс, сопровождающийся болью в груди и повышением уровня тропонина I («горячая» фаза). Данное проявление не зависело от фенотипа АКМП, наблюдалось преимущественно у пациентов с десмосомными мутациями. В динамике у всех детей после «горячей» фазы отмечено прогрессирование заболевания. Всем пациентам с «горячей» фазой исключался миокардит и острый коронарный синдром (в связи

Таблица 2.

со схожестью клинической картины и лабораторных показателей). Ни у одного нашего пациента не было внезапной остановки сердца. Однако у 4 (16,7%) пациентов был отягощен семейный анамнез ВСС (у всех это ВСС родственников 1 и 2 порядка). Семейный анамнез АКМП не был отягощен ни у одного пациента.

#### Электрокардиографические и аритмические проявления

У всех пациентов детского возраста было зарегистрировано более 500 ЖЭС/сутки, а ЖТ была зарегистрирована у 16 (66,7%) пациентов. Следует отметить, что только у 3 (12,5%) пациентов ЖЭС имела мономорфный характер, во всех остальных случаях (n=21; 87,5%) ЖЭС имели полиморфный характер и были представлены от 2 до 4 морфологий. В целом в группе пациентов с ЖТ у 12 (50,0%) детей отмечался мономорфный характер, у 9 (37,5%) - полиморфный, причем у 4 (16,7%) детей имело место только полиморфная ЖТ. По данным СМ-ЭКГ до назначения антиаритмической терапии медиана суточной плотности ЖА составила 8,75% [1,9-11,1].

«Малый» ЭКГ-критерий по TFC 2010 в виде инверсии зубца Т в V1-V4 при наличии полной блокады правой ножки пучка Гиса - отмечен лишь у 1 (4,2%) пациента с поражением ПЖ, в возрасте 17 лет. Двое (8,3%) детей с вовлечением ЛЖ в возрасте 16 лет имели отрицательные зубцы Т в V4-V6, что являлось «малым» Падуанским критерием. У 1 (4,2%) пациента с бивентрикулярной формой АКМП имел отрицательные зубцы Т в V1-V4 в возрасте 17 лет, что также соответствовало «большому» Падуанскому критерию. Эпсилон-волна («большой») критерий по TFC 2010 и «малый» - по критериям Падуи) была выявлен только у 4 (16,7%) пациентов с бивентрикулярным вариантом на поздней стадии заболевания, через 4 и 5 лет наблюдения. В 19 (79,2%) случаях были обнаружены поздние потенциалы желудочков.

Таким образом, при анализе ЭКГ и аритмических данных был выявлен ряд особенностей АКМП в детском возрасте: ЖА носили полиморфный характер, суточная плотность ЖА составляла менее 20% на момент диагностики, наличие ППЖ у большинства пациентов, ряд диагностических критериев заболевания из группы «аномалий реполяризации» обладали низкой информативностью (рис. 1).

#### Морфофункциональные и структурные особенности

На момент диагностики 11 (45,8%) детей имели праводоминантную форму АКМП, 9 (37,5%) - АКМП с поражением ЛЖ и 4 (16,7%) - бивентрикулярную форму. В ходе последующего наблюдения у ряда пациентов с первичным поражением одного из желудочков наблюдалось прогрессирование заболевания до бивентрикулярного поражения. Так, по 2 (8,3%) пациента с левожелудочковой и правожелудочковой формами АКМП сформировали бивентрикулярный фенотип.

У 7 (29,2%) детей при динамическом наблюдении было отмечено формирование

аневризмы. Так, у 5 (20,8%) пациентов была выявлена аневризма ПЖ, у 1 (4,2%) ребёнка - ЛЖ и у ещё 2 детей (8,3%) сформировались аневризмы обоих желудочков.

Типичные для заболевания фиброзные изменения были выявлены у всех детей, кому была выполнена МРТ сердца с контрастированием - 22 (91,7%). 2 (8,3%) пациентам МРТ сердца не выполнялась в связи с тяжёлыми нарушениями ритма.

#### Гистологическое исследование

Шести (25,0%) больным было проведено гистологическое исследование (табл. 2). Следует отметить, что 3 (12,5%) пациентам было проведено гистологическое исследование нативного сердца после ТС, а другим 3 (12,5%) была выполнена эндокардиальная биопсия в ходе проведения радиочастотной абляции ЖА. По результатам исследования у всех пациентов был подтвержден диагноз АКМП по наличию характерных фиброзных изменений в миокарде («большой» Падуанский критерий), при этом остаточное количество кардиомиоцитов во всех случаях было <40% («большой» критерий по TFC 2010). У 3 (12,5%) кроме фиброзных изменений, был выявлен липоматоз, что также является характерной чертой данного заболевания.

#### Генетическое исследование и семейный скрининг

При проведении генетического исследования десмосомные мутации были обнаружены у 16 детей (66,7%), включая 8/16 пациентов с вариантами *PKP2*, 3/16 ребёнка с *DSP*, по 2/16 пациента с *DSC* и *DSG2*, 1/16 больного с вариантом *JUP*. 3/16 пациента имели сложную гетерозиготность и имели два варианта *PKP2*, а у 1/16 ребёнка было два варианта в *DSP* с соответствующими клиническими признаками синдрома Карвахала. Генетические варианты в недесмосомных генах, таких как *FLNC*, *MYH7/FKTN*, *RYR2*, *ALPK3*, *SCN5A* и *SYNE1*, были обнаружены у 8 пациентов (33,3%) (рис. 2). 2 (8,3%) пациента имели дигенные мутации - *MYH7/FKTN*, *PKP2/CDH2*. Необходимо отметить, что 2 (8,3%) пациента имели гомозиготную мутацию в гене *DSC2*, все остальные варианты были в гетерозиготном состоянии. Мутации в недесмосомных генах достоверно чаще ассоциированы с развитием ЛЖ форм АКМП (p < 0,05).

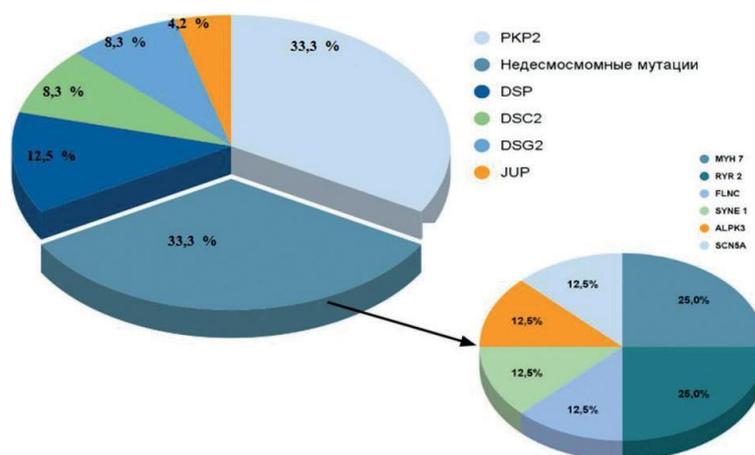


Рис. 2. Генетический спектр аритмогенной кардиомиопатии у детей.

Всем семьям пациентов был предложен кардиоваскулярный и генетический каскадный скрининг. Кардиологическое обследование проведено во всех семьях - родители и сибсы были бессимптомными на момент обследования. Генетическое обследование удалось выполнить лишь 3 семьям, в которых пробанд имел раннее начало и тяжелое течение, и как правило, имел сложный генотип в виде компаунд. Так, данные генетического скрининга были доступны только для трех семей с компаунд-вариантами в *RKР2* у пробандов, при этом во всех трех случаях один или два родителя были носителями одного варианта *RKР2*, тем не менее, оставались бессимптомными на момент клинического исследования.

Таблица 3.

## Исходы у детей с аритмогенной кардиомиопатией

Исход	Количество
Синкопе, n (%)	14 (58,3)
Устойчивая ЖТ, n (%)	8 (33,3)
Срабатывание ИКД, n (%)	5 (20,8)
ЛОТС / ТС, n (%)	5 (20,8)

Примечание: ЖТ - желудочковая тахикардия, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛОТС - лист ожидания трансплантации сердца, ТС - трансплантация сердца.

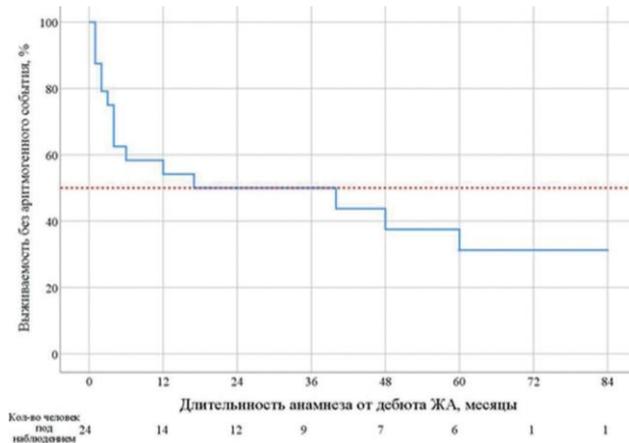


Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость без развития аритмического события.

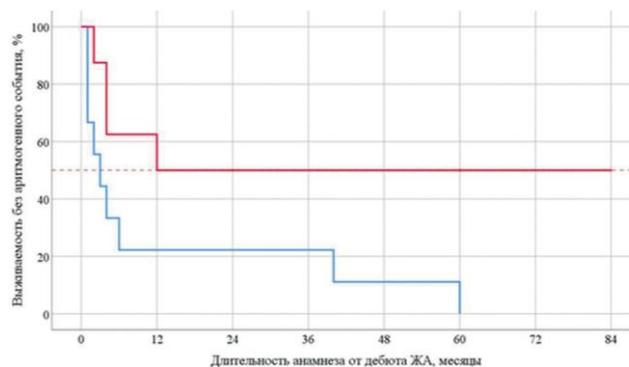


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие выживаемость без развития аритмического события, где красной линией показана выживаемость у пациентов с мутацией в гене *RKP2*, синей линией - у пациентов с неплаофилиновым генотипом.

## Течение и исходы заболевания

Медиана длительности наблюдения за пациентами АКМП составила 27 месяцев [16,5-38]. К неблагоприятным исходам заболевания в процессе динамического наблюдения мы относили аритмические события (синкопе, устойчивая ЖТ, срабатывание ИКД) и включение в ЛОТС / ТС (табл. 3).

У 15 (62,5%) детей были зарегистрированы аритмические события. Важно отметить, что за весь период наблюдения ни у одного пациента не было ВСС, летального исхода. Однако за время наблюдения в 5 (20,8%) случаях были зарегистрированы обоснованные срабатывания ИКД, а в 4 эпизодах из них отмечались неоднократные срабатывания - от 3 до 8 раз.

Проведенный методом Каплана-Мейера анализ показал, что медиана срока наступления аритмического события составила 17 месяцев от дебюта ЖА (95% ДИ: 0,00 - 63,64). Аритмическим событием считалось любое первое произошедшее из следующих после дебюта ЖА: устойчивая ЖТ / фибрилляция желудочков, синкопе, срабатывание ИКД. Таким образом к 17 месяцев от дебюта заболевания не менее чем у 50% детей с АКМП произойдет аритмическое событие (рис. 3). Медиана времени до возникновения аритмического события в нашей группе составила 4 месяца [2-12].

Учитывая, что в нашей когорте самыми часто встречающимися мутациями были в гене *RKP2*, была проведена оценка выживаемости без аритмического события у пациентов с вариантами в *RKP2* в сравнении с другими генами. Так, зависимость выживаемости без аритмического события от типа генетической мутации была статистически значимой ( $p=0,025$ ). Медиана срока развития аритмического события у пациентов с мутацией в гене *RKP2* не была достигнута, а у пациентов с мутациями в других генах составила 3,0 месяца (95% ДИ: 0,078 - 5,92) (рис. 4).

Пять (20,8%) детей имели тяжелое течение хронической СН. Генотип пациентов этой группы характеризовался следующими особенностями: 3 (12,5%) пациента с мутациями в десмосомных генах имели патогенные компаунд-мутации, 2 (8,3%) ребенка имели дигенные мутации как в десмосомных, так и недесмосомных генах и 1 (4,2%) больной имел гомозиготную мутацию (табл. 4)

Клиническая картина СН III-IV ФК развилась в течение 12 месяцев [12-26] наблюдения. Медиана возраста включения в ЛОТС/ТС 12 лет [11-14]. На данный момент 3 (12,5%) детям проведена ТС.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании представлена характеристика когорты детей с АКМП. Ранее считалось, что данное заболевание в основном затрагивает пациентов взрослого возраста, причем максимальная заболеваемость отмечается в третьем и четвертом десятилетиях жизни [1-3, 6-7, 18-20]. Однако современные данные свидетельствуют о возможности более раннего дебюта - вплоть до младенческого возраста [27-28]. В нашем исследовании у 3 детей (12,5%) первые проявления в виде ЖА зарегистрированы в возрасте 4 лет. В одном

случае ранний дебют наблюдался у пациента с синдромом Карвахалия, для которого характерно раннее формирование клинического фенотипа. У трети детей начало заболевания отмечено в возрасте до 12 лет. Современные исследования свидетельствуют о том, что у педиатрических пациентов с АКМП риск развития жизнеугрожающих ЖА и ВСС, а также тяжелой СН выше, чем у взрослых. Так, в исследовании L.Daliento продемонстрировано, что частота ВСС у молодых пациентов более высокая по сравнению со взрослыми с АКМП [8]. Исследование A.Te Riele подтвердило, что ВСС является характерным осложнением именно детских форм АКМП [10]. Согласно данным литературы, терминальная стадия СН, требующая ТС, все чаще встречается при АКМП, в том числе у пациентов детского возраста. В исследовании K.Chen показано, что частота ТС и летального исхода вследствие СН при данном заболевании составляет от 2 до 22% [29]. В нашей когорте аритмические события были зарегистрированы у 50% пациентов (медиана времени от дебюта ЖА до первого аритмического события составила 4 месяца от дебюта ЖА. Медиана срока наступления аритмического события, определенная методом Каплана-Мейера, составила 17 месяцев от дебюта ЖА (95% ДИ: 0,00-63,64). Тяжелая СН (III-IV ФК по NYHA) диагностирована у 20% пациентов.

Полученные данные подчеркивают критическую важность ранней диагностики АКМП в педиатрической практике, в первую очередь для профилактики ВСС и своевременного включения в ЛОТС. Однако диагностика АКМП у детей представляет собой существенные трудности.

У детей на ранних стадиях данное заболевание может не иметь явных симптомов, что делает его трудноуловимым при рутинных обследованиях [29, 30]. Так, в нашем исследовании у 100% пациентов дебют заболевания проявлялся редкой бессимптомной ЖА, выявляемой случайно. Аналогичные данные приводят M.Cisepia et al. в исследовании итальянской педиатрической когорты пациентов с АКМП, описывая бессимптомное начало заболевания с незначительного количества желудочковых нарушений ритма, обнаруженных случайно [13]. Возможно,

одной из причин поздней диагностики АКМП является как раз то, что ЖА долгое время остаётся незамеченной в силу ее редкости и отсутствия субъективных симптомов. Кроме того, при диагностике АКМП следует принимать во внимание тот факт, что клинические проявления могут быть схожи с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. В первую очередь, сложности с дифференциальной диагностикой возникают при появлении рецидивирующих эпизодов загрудинных болей, сопровождающихся повыше-

нием уровня тропонина I, так называемой «горячей» фазы [28, 32]. В отличие от взрослых пациентов с АКМП, у детей данный симптомокомплекс наблюдается чаще и может быть первым проявлением заболевания, требуя тщательной дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом и острым миокардитом [28, 32].

Согласно данным литературы, диагностика АКМП в детском возрасте является результатом каскадного семейного скрининга взрослых родственников с АКМП [8-13]. Отсутствие семейного анамнеза может затруднять диагностический поиск у ребенка. В нашей когорте лишь 4 (16,7%) пациента имели отягощенный семейный анамнез в отношении ВСС, при этом случаев установленного диагноза АКМП среди родственников ни было ни у одного пациента. Это не всегда связано с наличием мутации de-novo, но наиболее часто может объясняться поздней манифестацией заболевания у носителей, ограничениями диагностики у предыдущих поколений, неполной пенетрантностью гена [33-35].

ЭКГ критерии в виде изменений процессов реполяризации и деполаризации нередко возникают до морфологического ремоделирования миокарда и позволяют заподозрить АКМП [2]. В нашей работе аномалии реполяризации (инверсия зубца T) из-за возрастных ограничений имели диагностическую ценность лишь в 16,7% (4/24) случаев. Эпсилон-волна выявлялась с аналогичной частотой (16,7%). Полученные данные согласуются с международными исследованиями, подтверждающими низкую информативность критериев реполяризации и эпсилон-волны в педиатрии [23-25, 36].

Наше исследование подтвердило высокую распространенность аритмических симптомов при АКМП у детей, 100% пациентов имели ЖА. Однако только 8,3% (2/24) соответствовали «большому» критерию TFC 2010 (ЖТ с блокадой левой ножки пучка Гиса и верхней осью). У остальных пациентов в дебюте наблюдались ЖТ другой морфологии, включая полиморфные варианты. Эти данные подчеркивают потенциальные ограничения использования в том числе аритмических

Таблица 4.

#### Фенотип-генотипические особенности у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью при аритмогенной кардиомиопатии

№	1	2	3	4	5
Пол	ж	ж	м	ж	м
Возраст на момент ТС / включения в ЛОТС, лет	11	16	8	12	16
Первичное вовлечение	ПЖ	ПЖ	ЛЖ	ПЖ	ПЖ
Фенотип	БиВ	БиВ	БиВ	БиВ	БиВ
Генотип	PKP2/ CDH2 L/P/VUS	MYH7/ FKTN P VUS	DSP/ DSP P/LP	PKP2/ PKP2 P/LP	DSC2 L/P
ТС	+	+	ЛОТС	+	ЛОТС

Примечание: БиВ - бивентрикулярный, ЛЖ - левый желудочек, ЛОТС - лист ожидания трансплантации сердца, ПЖ - правый желудочек, ТС - трансплантация сердца

критериев в педиатрической популяции. Подтверждается гипотеза R.Shriprasad и соавт. о том, что любая ЖТ у детей может быть маркером АКМП [37].

Следующим диагностическим вызовом и причиной поздней диагностики АКМП является возможность поражения ЛЖ при леводоминантной и бивентрикулярной формах заболевания. В нашей группе >50% пациентов имели «неклассический» (леводоминантный или бивентрикулярный) фенотип заболевания, в связи с чем изначально были поставлены ошибочные диагнозы дилатационная КМП, тахииндуцированная КМП или миокардит. Проведение МРТ сердца с контрастированием, генетического исследования, а в ряде случаев гистологического исследования сыграло ключевую роль в подтверждении наличия «неклассических» фенотипов АКМП [11].

Все пациенты в нашей группе имели патогенные варианты. У 66.7% (16/24) это были десмосомные мутации: наиболее частый вариант - *PKP2*, а также *DSP*, *DSG2*, *DSC2* и *JUP* (ассоциирован с синдромом Карвахала) [15]. Среди недесмосомных генотипов были выявлены мутации в *FLNC*, *RYR2*, *MYH7*, *SCN5A*, *ALPK3* и *SYNE1*. Интересно, что нами была установлена четкая ассоциация недесмосомных мутаций с вовлечением ЛЖ. Кроме того, у нескольких пациентов мы обнаружили патогенные варианты в генах, связанных с другими наследственными кардиологическими заболеваниями (*MYH7*, *SCN5A*, *FLNC* и *RYR2*) [2]. Это указывает на возможное различие молекулярных механизмов развития этих заболеваний по сравнению с АКМП и подчеркивает значение долгосрочного наблюдения для лучшего понимания клинических фенотипов. Важно отметить, что в нашей когорте были выявлены редкие генотипы АКМП - *MYH7* и *ALPK3*, ассоциированные с бивентрикулярным фенотипом заболевания. В литературе описаны лишь несколько подобных клинических случаев, свидетельствующих о высоком риске возникновения аритмических событий при этих генетических вариантах [29, 38-39]. В одном случае была выявлена мутация в гене *SYNE1*, которая ранее не описывалась как причинная при АКМП, но фенотипические критерии, включая гистологические данные данного пациента соответствовали критериям АКМП.

Генетическое исследование имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Так, пациенты с тяжелой СН имели либо сложные гетеро-

зиготные или гомозиготные, либо дигенные мутации. Такие выводы коррелируют с данными литературы. Кроме того, мы установили, что у пациентов с вариантами в гене *PKP2* аритмические события (синкопе, устойчивая ЖТ/фибрилляция желудочков, срабатывание ИКД) наблюдались гораздо реже по сравнению с детьми с мутациями в других генах. Данные согласуются с международными исследованиями подтверждающими более высокий аритмогенный риск у пациентов с мутациями в генах *ALPK3*, *DSP* и *FLNC* [2, 38-39].

Таким образом, осторожность в отношении АКМП, проведение комплексного кардиологического обследования, включая МРТ сердца с контрастированием и генетический скрининг, а также тщательное динамическое наблюдение за такими пациентами, могут помочь в раннем выявлении заболевания даже при минимальных симптомах, стратификации риска жизнеугрожающих осложнений, а также формировании персонализированной программы лечения и наблюдения.

#### Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшой размер когорты, обусловленный редкостью патологии в педиатрической популяции. Во-вторых, неполнота клинических данных, например, МРТ сердца с контрастированием выполнена у 91,7% (22/24) пациентов, гистологическое подтверждение получено лишь у 25% (6/24), что может повлиять на точность верификации диагноза в некоторых случаях. Другим важным ограничением является отсутствие родительского генетического тестирования в большинстве случаев, что не позволило установить происхождение мутаций (*de novo* или унаследованные), ограничивая оценку пенетрантности и семейного риска.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование представляет первое в отечественной практике комплексное описание педиатрической когорты пациентов с АКМП. Наша работа позволит расширить понимание особенностей течения и исходов заболевания у детей. Показано, что АКМП может проявляться в раннем возрасте и связана с развитием аритмических событий и/или тяжелым течением СН. Повышение осведомленности врачей о раннем начале АКМП, внедрение современных методов обследования крайне важно для своевременного лечения СН и профилактики ВСС, а также для проведения семейного скрининга, что позволит улучшить прогноз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017;376: 61-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1509267>.
2. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11): e301-e372. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>.
3. Marrone D, Zampieri F, Basso C, et al. History of the discovery of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2019;40: 1100-1104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz145>.
4. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7): 722-730. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711>.
5. Thiene G, Nava A, Corrado D et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988;318(3): 129-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM198801213180301>.
6. Te Riele AS, James CA, Groeneweg JA, et al. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2016;37(9): 755-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv387>.

7. Te Riele AS, James CA, Calkins H, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Pediatric Patients: An Important but Underrecognized Clinical Entity. *Front Pediatr*. 2021;9: 750916. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.750916>.
8. Daliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3): 655-64. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00433-Q](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00433-Q).
9. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*. 2011;8(11): 1686-95. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.06.026>.
10. Te Riele AS, James CA, Sawant AC, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison With Adult-Onset Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6): 551-560. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.08.004>.
11. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, et al. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10): 987-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.041>.
12. DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, et al. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3): 346-358. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.022>.
13. Cicienia M, Cantarutti N, Adorisio R, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children according to "Padua criteria": Single pediatric center experience. *Int J Cardiol*. 2022;350: 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.008>.
14. Surget E, Maltret A, Raimondi F, et al. Clinical Presentation and Heart Failure in Children With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(2): e010346. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010346>.
15. Фетисова СГ, Сивущина ЕС, Кофейникова ОА, и др. Случай редкой формы аритмогенной кардиомиопатии у ребенка 5 лет. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(2): 104-112. [Fetisova SG, Sivushchina ES, Kofeynikova OA, et al. Rare form of arrhythmogenic cardiomyopathy in a 5-year-old child. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2): 104-112. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-104-112>.
16. Кофейникова ОА, Алексева ДЮ, Фетисова СГ и др. Клиническая картина «горячей фазы» аритмогенной кардиомиопатии у пациента детского возраста. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2):e6-e11. [Kofeynikova OA, Alekseeva DYU, Fetisova SG, et al. Clinical characteristics of the "hot phase" of arrhythmogenic cardiomyopathy in a pediatric patient. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): e6-e11. (In Russ)] <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-11>.
17. Парфененко МА, Раджабова ГМ, Цибульская ДС и др. Сочетание аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка с синдромом Лоиса-Дитца: клиническое наблюдение. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2): 54-61. [Parfenenko MA, Radzhabova GM, Tsybul'skaya DS, et al. Combination of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with Loeys-Dietz syndrome: case report. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2):54-61. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-1206>.
18. Comments on the 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.11.008>.
19. Corrado D, Anastakis A, Basso C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024;395: 131447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131447>.
20. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2021: heartjnl-2020-316944. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316944>.
21. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121: 1533-1541.
22. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319: 106-114.
23. Алексева ДЮ, Кофейникова ОА, Маратов ДИ и др. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S): 5147. [Alekseeva DYU, Kofeynikova OA, Marapov DI, Vasichkina ES. Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S): 5147. (In Russ)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5147>.
24. Deshpande SR, Herman HK, Quigley PC, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia (ARVC/D): Review of 16 Pediatric Cases and a Proposal of Modified Pediatric Criteria. *Pediatr Cardiol*. 2016;37: 646-655.
25. Макаров Л.М. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. ИД МЕДПРАКТИКА-М, Москва, 2018 г. ISBN: 978-5-98803-384-4 [Makarov L.M. Normative parameters of ECG in children. Methodical recommendations. ID MEDPRAKTIKA-M, Moscow, 2018. ISBN: 978-5-98803-384-4 (In Russ)].
26. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17: 405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
27. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet*. 2020;9: 2761-2766.

28. Martins D, Ovaert C, Khraiche D, et al. Myocardial Inflammation Detected by Cardiac MRI in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Paediatric Case Series. *Int J Cardiol.* 2018;271: 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.116>.
29. Chen K, Rao M, Guo G, et al. Sarcomere variants in arrhythmogenic cardiomyopathy: Pathogenic factor or bystander? *Gene.* 2019;687: 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.10.080>.
30. Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, et al. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. *Heart Rhythm.* 2014;11(2): 239-45. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.11.006>.
31. Cicienia M, Drago F. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Diagnosis, Evolution, Risk Stratification and Pediatric Population - Where Are We? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9: 98. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040098>.
32. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, et al. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace.* 2021;23(6): 907-917. <https://doi.org/10.1093/EURPAC/EUAA343>.
33. Haggerty CM, James CA, Calkins H, et al. Electronic health record phenotype in subjects with genetic variants associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study of 30,716 subjects with exome sequencing. *Genet Med.* 2017;19(11): 1245-52. [10.1038/gim.2017.40](https://doi.org/10.1038/gim.2017.40).
34. Headrick AT, Rosenfeld JA, Yang Y, et al. Incidentally identified genetic variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-associated genes among children undergoing exome sequencing reflect healthy population variation. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(6): e593. <https://doi.org/10.1002/mgg3>.
35. Hyland RJ, Pereira AC, Quiat D, et al. Population prevalence of premature truncating variants in plakophilin-2 and association with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a UK biobank analysis. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(3): e003507. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003507>.
36. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121: 1533-1541.
37. Shriprasad R, Deshpande SR, Herman HK, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D): review of 16 pediatric cases and a proposal of modified pediatric criteria. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4): 646-55. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1327-x>.
38. Ferradini V, Parca L, Martino A, et al. Variants in *MHY7* Gene Cause Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Genes (Basel).* 2021;12(6): 793. <https://doi.org/10.3390/genes12060793>.
39. Herkert JC, Verhagen JMA, Yotti R et al. Expanding the clinical and genetic spectrum of *ALPK3* variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants. *American Heart Journal.* 2020;225: 108-119. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.023>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1518>

<https://elibrary.ru/VGBCHM>

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: ПУТЬ К ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМУ ВЫБОРУ УСТРОЙСТВА. РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.А.Зорин<sup>1,2</sup>, Н.Н.Илов<sup>1,2</sup>, И.Р.Каримов<sup>2</sup>, А.А.Нечепуренко<sup>2</sup>, Н.П.Зорина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121;

<sup>2</sup>ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4;

<sup>3</sup>ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 10», Россия, Астрахань, ул. Л. Толстого, д. 6.

**Цель.** Провести сравнительный анализ клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики, установить факторы, определяющие вероятность возникновения устойчивых пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) у пациентов с показаниями к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 124 пациента с хронической сердечной недостаточностью и имплантированной системой СРТ-Д. Медианный возраст пациентов составил 58 (52-63) лет. Пациенты наблюдались в течение 24 месяцев. Оценивались клинико-демографические характеристики, ЭКГ, параметры спекл-трекинг эхокардиографии, уровень биомаркеров в крови. Конечной точкой служило развитие устойчивых ЖТ, зарегистрированных устройством. Для прогнозирования двухлетней вероятности возникновения ЖТ строилась многовариантная логистическая регрессионная модель

**Результаты.** У 29 (23,3%) пациентов в течение наблюдения зафиксированы эпизоды устойчивых ЖТ. При проведении однофакторного анализа было выбрано 7 номинальных факторов с наибольшим потенциалом относительно достижения конечной точки. К ним относились клинические данные (наличие ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий); электрокардиографические критерии (значение модифицированного QRS более 0,6, наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) по критериям Strauss); эхокардиографические критерии (значение глобального продольного стрейна  $\geq$  минус 6%, наличие умеренной митральной регургитации и более); лабораторные показатели (галектин-3  $\geq$  12 нг/мл). На основании данных показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных с показаниями к имплантации устройства для СРТ. В конечную модель не вошел показатель наличия ПБЛНПГ по Strauss, имевший хорошую статистическую значимость при проведении однофакторного анализа. Диагностическая эффективность при точке отсечения значений регрессионной функции 0,228 составила 73,6% (чувствительность - 86,2%, специфичность - 69,6%). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции, составила 0,779, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует хорошему качеству модели.

**Заключение.** Проведённое исследование позволило выявить ряд независимых предикторов риска внезапной сердечной смерти у пациентов с имплантированным СРТ-Д и составить многофакторную прогностическую модель. Полученные данные свидетельствуют о возможности разработки персонализированного алгоритма выбора устройства.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; сердечная ресинхронизирующая терапия; желудочковые тахикардии; стратификация риска

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 29.04.2025 **Исправленная версия получена:** 05.05.2025 **Принята к публикации:** 29.05.2025

**Ответственный за переписку:** Зорин Дмитрий Андреевич, E-mail: zorin.dmitry.a@gmail.com

Д.А.Зорин - ORCID ID 0000-0001-7167-4713, Н.Н.Илов - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, И.Р.Каримов - ORCID ID 0000-0001-8326-2644, А.А.Нечепуренко - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, Н.П.Зорина - ORCID ID 0009-0003-8451-9837

**Для цитирования:** Зорин ДА, Илов НН, Каримов ИР, Нечепуренко АА, Зорина НП. Сердечная ресинхронизирующая терапия: путь к персонализированному выбору устройства. Результаты двухлетнего проспективного исследования. *Вестник аритмологии*. 2025;30(2): 56-61. <https://doi.org/10.35336/VA-1518>.

CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY: TOWARDS PERSONALIZED DEVICE SELECTION.  
RESULTS OF A TWO-YEAR PROSPECTIVE STUDY

D.A.Zorin<sup>1,2</sup>, N.N.Ilov<sup>1,2</sup>, I.R.Karimov<sup>2</sup>, A.A.Nechepurenko<sup>2</sup>, N.P.Zorina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE Astrakhan State Medical University of the BP KA, Russia, Astrakhan, 121 Bakinskaya str.;

<sup>2</sup>FSBI "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the BP KA, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya Roscha str.;

<sup>3</sup>SBHI of Astrakhan Region "City Polyclinic No. 10", Russia, Astrakhan, 6 L. Tolstoy str.

**Aim.** To conduct a comparative analysis of clinical, instrumental, and laboratory diagnostic methods and to identify factors determining the likelihood of sustained paroxysmal ventricular tachyarrhythmias (VT) in patients with indications for cardiac resynchronization therapy (CRT).

**Methods.** The study included 124 patients with chronic heart failure (CHF) and an implanted CRT-D system. The median age was 58 (52-63) years. Patients were followed for 24 months. Clinical and demographic characteristics, electrocardiographic data, speckle-tracking echocardiographic parameters, and blood biomarker levels were assessed. The primary endpoint was the occurrence of sustained VT episodes recorded by the implanted device. A multivariate logistic regression model was developed to predict the two-year probability of VT occurrence.

**Results.** During the follow-up period, 29 patients (23.3%) experienced episodes of sustained VT. Univariate analysis identified seven candidate predictors with the highest potential for reaching the endpoint. These included: clinical factors (presence of coronary artery disease and atrial fibrillation); ECG parameters (modified QRS index >0.6, presence of left bundle branch block (LBBB) according to Strauss criteria); echocardiographic findings (global longitudinal strain  $\geq -6\%$ , mitral regurgitation of grade 2 or higher); and laboratory markers (galectin-3  $\geq 12$  ng/mL). Based on these variables, a predictive model was developed using binary logistic regression to estimate the two-year risk of VT in patients with CRT indications. The Strauss LBBB criterion, although statistically significant in univariate analysis, was not included in the final model. At a regression function cut-off value of 0.228, the model demonstrated a diagnostic accuracy of 73.6% (sensitivity - 86.2%, specificity - 69.6%). The area under the ROC curve was 0.779, which, according to expert grading, indicates good model performance.

**Conclusion.** The study identified several independent predictors of sudden cardiac death risk in patients with implanted CRT-D devices and enabled the construction of a multifactorial prognostic model. The findings suggest the potential for developing a personalized algorithm for device selection.

**Key words:** chronic heart failure; cardiac resynchronization therapy; ventricular tachyarrhythmias; risk stratification

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 29.04.2025 **Revision Received:** 05.05.2025 **Accepted:** 29.05.2025

**Corresponding Author:** Zorin Dmitry, E-mail: zorin.dmitry.a@gmail.com

D.A.Zorin - ORCID ID 0000-0001-7167-4713, N.N.Ilov - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, I.R.Karimov - ORCID ID 0000-0001-8326-2644, A.A.Nechepurenko - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, N.P.Zorina - ORCID ID 0009-0003-8451-9837

**For citation:** Zorin DA, Ilov NN, Karimov IR, Nechepurenko AA, Zorina NP. Cardiac resynchronization therapy: towards personalized device selection. Results of a two-year prospective study. *Journal of Arrhythmology*.2025;30(2): 56-61. <https://doi.org/10.35336/VA-1518>.

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозной терапии и технологиях имплантируемых устройств, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Одним из эффективных методов лечения пациентов с ХСН, сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и признаками электрической диссинхронии является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), которая позволяет улучшить синхронность сокращений желудочков, способствуя обратному ремоделированию миокарда, снижению симптоматики и увеличению продолжительности жизни [2, 3].

На сегодняшний день в клинической практике применяются два типа устройств для реализации СРТ: СРТ-ЭКС (СРТ без функции дефибриллятора) и СРТ-ИКД (СРТ с функцией дефибриллятора). СРТ-ИКД до-

полнительно включает функции антиаритмической защиты, позволяя осуществлять высокоэнергетическую дефибрилляцию или антитахикардийную стимуляцию (АТС) при возникновении внезапной сердечной смерти (ВСС), реализующейся через механизм угрожающих жизни желудочковых тахикардий (ЖТ) [4].

Несмотря на кажущуюся очевидность преимуществ СРТ-ИКД с точки зрения профилактики ВСС, выбор между этими устройствами остаётся предметом интенсивных клинических и этических дискуссий, что связано с возможным повышенным риском инфекционных осложнений [5], необоснованной электротерапии, а также необходимостью более частой замены устройства у пациентов с СРТ-ИКД [5, 6]. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению ХСН решение об имплантации того или иного устрой-

ства должно учитывать не только потенциальный риск аритмических событий, наличие субстрата для ЖТ, но и индивидуальные характеристики пациента, прогноз выживаемости, качество жизни, а также экономические и социальные факторы [7]. Однако точного алгоритма выбора типа устройств не предлагается. В Российской Федерации имплантацию СРТ-ЭКС возможно провести в любой медицинской организации, работающей в системе обязательного медицинского страхования, что делает оказание данного вида медицинской помощи более доступным для населения.

Результаты крупных клинических исследований, таких как COMPANION, MADIT-CRT и других, продемонстрировали эффективность СРТ в целом, однако данные о сравнительной пользе СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД в отдельных категориях пациентов остаются противоречивыми [8, 9]. Более того, со временем может меняться клинический профиль пациента, что актуализирует вопрос необходимости динамического подхода к выбору устройств, основанного на поиске предикторов развития ЖТ.

Очевидно, что вероятность развития ВСС наиболее высока у пациентов с верифицированным субстратом ЖТ. Методика магнитно-резонансной томографии сердца с оценкой позднего накопления гадолиния является доказанным инструментом визуализации аритмогенного субстрата с хорошей чувствительностью, что подтверждено в исследованиях [10], а также отражено в рекомендациях в качестве фактора для принятия решения в пользу имплантации ИКД [11]. Однако сложность методики и вероятность ложноотрицательного результата не позволяет масштабировать ее применение. Таким образом, алгоритм выбора устройства для СРТ должен основываться на более простых и воспроизводимых клинических, инструментальных и лабораторных методиках, доступных для широкого применения.

Цель работы: провести сравнительный анализ клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики, установить факторы, определяющие вероятность возникновения устойчивых пароксизмов ЖТ у пациентов с показаниями к проведению СРТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования соответствовал международным требованиям надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и основным положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Каждый участник давал письменное информированное согласие на участие. Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование, входящее в алгоритм диагностики больных ХСН. Дополнительно проводилась speckle-tracking эхокардиография (ЭхоКГ), выполнялось определение концентраций биомаркеров крови (электролиты крови, С-реактивный белок, креатинин, растворимый супрессор туморогенеза-2 (sST-2), мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), галектин-3).

Всего в программу послеоперационного наблюдения были включены 124 пациента. Сводные клинито-

демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

### Имплантация устройств и последующее программирование

Имплантация устройств выполнялась в соответствии с принятыми клиническими стандартами. Левожелудочковый электрод, биполярный либо квадриполярный, устанавливался в вену коронарного синуса с использованием специализированной системы доставки. Наиболее предпочтительной считалась боковая ветвь, анатомически расположенная над зоной поздней активации левого желудочка у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Программирование осуществлялось в три этапа: интраоперационно, на 4-5 сутки, а также через три месяца после вмешательства, с последующими визитами один раз в год.

Подбор вектора стимуляции осуществлялся с учетом минимального порога стимуляции и отсутствия стимуляции диафрагмального нерва. Предсердно-желудочковая задержка устанавливалась с целью достижения максимального процента бивентрикулярной стимуляции. Оптимальная межжелудочковая задержка определялась на основании анализа продолжительности стимулированного желудочкового комплекса на ЭКГ. Приоритет отдавался использованию автоматических алгоритмов оптимизации, разработанных производителями.

Для регистрации желудочковых аритмий - основной конечной точки - использовалась двухзонная схема детекции: зона ЖТ начиналась с частоты 160 уд/мин, зона фибрилляции желудочков - с 200 уд/мин, при этом активировались алгоритмы дискриминации наджелудочковых тахикардий. Программирование направлялось на снижение частоты неосвоенной электротерапии и предпочтительное использование АТС вместо высокоэнергетических разрядов.

Пациенты, включенные в исследование, находились под наблюдением в течение 24 месяцев. Контрольные визиты осуществлялись через 3, 12 и 24 месяца после имплантации. Во время визитов фиксировались события, распознанные устройством, включая их зону детекции, дату эпизода, достоверность работы алгоритмов дифференцировки ритмов, а также обоснованность применения терапии (АТС или шок).

### Конечная точка исследования

Конечной точкой считался впервые зарегистрированный устойчивый эпизод ЖТ длительностью  $\geq 30$  секунд, распознанный в зоне мониторинга ЖТ, либо любой эпизод ЖТ / фибрилляции желудочков, при котором была активирована электротерапия АТС или шоковая.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Первичная обработка, корректировка данных производились с помощью Microsoft Excel 2010. Для анализа использовался программный пакет IBM SPSS Statistics версии 23. При описании количественных данных проверялась нормальность распределения с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Если распределение соответствовало нормальному, данные

представлялись в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), а сравнение проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. При нарушении нормальности приводились медиана (Me) и межквартильный размах (Q1-Q3), а сравнение между группами осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Для качественных переменных применялся  $\chi^2$ -критерий Пирсона. В случаях анализа относительных рисков рассчитывался показатель отношения шан-

сов (ОШ), статистическая значимость признавалась при выходе доверительного интервала за границу отсутствия эффекта (ОШ = 1). Уровень значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ .

Для прогнозирования двухлетней вероятности возникновения ЖТ строилась многовариантная логистическая регрессионная модель. Для заполнения пропущенных значений использовался метод подбора медианы близлежащих точек. Отбор независимых пре-

Таблица 1.

## Клинико-демографические характеристики пациентов

	Все пациенты (n=124)	Пациенты с ЖТ (n=29)	Пациенты без ЖТ (n=95)	P
Возраст, лет	58 (52-63)	58 (50,5-63,5)	58 (53-63)	0,820
Мужской пол, n (%)	94 (76)	23 (79,3)	71 (74,7)	0,615
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (25,6-32,4)	29,1 (24,1-32,8)	29,8 (26-32,4)	0,508
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	44 (35,4)	14 (48,2)	30 (31,5)	0,1
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	26 (20,9)	9 (31)	17 (17,9)	0,128
Поражение коронарных артерий, n (%)	67 (54)	15 (51,7)	52 (54,7)	0,776
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	69 (55,6)	18 (62)	51 (53,6)	0,426
Сахарный диабет, n (%)	27 (21,7)	7 (24,1)	20 (21)	0,725
Ожирение в анамнезе, n (%)	55 (44,3)	12(41,3)	43(45,2)	
Мозговой инсульт, n (%)	5 (4)	1(3,4)	4(4,2)	0,855
Хроническая болезнь почек, n (%)	49 (40,8)	13(46,4)	36 (39,1)	0,491
ФП (любой формы), n (%)	40 (32,2)	15(51,7)	25 (26,3)	0,01
ФП (пароксизмальная/персистирующая), n (%)	31 (25)	10 (34,5)	21 (22,1)	0,178
ФП (постоянная форма), n (%)	9 (7,3)	5 (17,2)	4 (4,2)	0,018
Неустойчивая ЖТ в анамнезе, n (%)	21 (16,9)	6 (20,7)	15 (15,7)	0,538
NT-proBNP, пг/мл	2268 (1204-4805)	2100 (1064-4177)	2476 (1267-5537)	0,347
sST-2 нг/мл	27,1 (17,2-54,8)	39,2 (21,4-64,5)	26,8 (16,4-45,1)	0,154
СКД EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	68 (60,2-77,4)	71,15 (63,8-88,5)	67,2 (59,5-76)	0,247
Хирургические вмешательства на сердце				
Реваскуляризация миокарда, n (%)	35 (28,4)	11 (39,2)	24 (25,2)	0,148
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	16 (13)	5 (17,8)	11 (11,5)	0,385
Пластика левого желудочка, n (%)	1 (0,8)	0	1 (1)	0,586
Эхокардиографические показатели:				
КДО ЛЖ, мл,	249 (204-304)	240 (211-294)	257 (203-307)	0,913
КСО ЛЖ, мл	177 (140-214)	170 (145,5-207)	188 (139-215,5)	0,694
КДР ЛЖ, см	6,9 (6,35-7,5)	6,9 (6,4-7,35)	6,85 (6,3-7,6)	0,974
КСР ЛЖ, см	5,8 (5,35-6,5)	5,6 (5,3-6,3)	5,8 (5,3-6,6)	0,265
Фракция выброса ЛЖ Simpson, %	29 (24-33)	30 (26,5-35)	29 (22-33)	0,099
GLS, %	6,9 (8,4-5,2)	5,1 (3,4-6,7)	7,5(5,4-8,5)	0,092
Электрокардиографические предикторы				
Ширина комплекса QRS, мс	164 (150-180)	150 (120-175)	170 (152-190)	0,007
ПБЛНПГ по Strauss, n (%)	77 (63,6)	14 (48,2)	63 (68,4)	0,049
Модифицированный QRS	0,63 (0,53-0,79)	0,56 (0,49-0,74)	0,65 (0,54-0,79)	0,101

Примечания: здесь и далее ФП - фибрилляция предсердий; ЖТ - желудочковая тахикардия; NT-proBNP - N-концевой пропептид натрийуретического гормона; СКД EPI - скорость клубочковой фильтрации sST-2 - растворимая изоформа супрессора туморогенеза - 2; КДО - конечно-диастолический объем; ЛЖ - левый желудочек; КСО - конечно-систолический объем; КДР - конечно-диастолический размер; КСР - конечно-систолический размер; GLS - глобальный продольный стрейн; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса.

дикторов проводился пошаговой обратной селекцией с использованием критерия Вальда. Оценка значимости модели осуществлялась с помощью  $\chi^2$ -критерия, а степень объяснённой дисперсии определялась с помощью коэффициента  $R^2$  Найджелкерка. Для анализа прогностической способности модели и определения граничного значения использовался ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC). Для удобства воспроизведения полученной модели количественные параметры, включенные в многофакторную модель, были приведены к номинальному типу выражения при помощи поиска отрезного значения с максимальной чувствительностью и специфичностью при помощи ROC-анализа.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 124 пациента с имплантированными системами СРТ-ИКД. Средняя ФВ ЛЖ составила 29% (24-33%). Средний возраст пациентов - 58 (52-63) лет, преобладали мужчины - 94 (76%). Перед включением в исследование 35 (28,4%) пациентов прошли максимально возможную реваскуляризацию миокарда, а 16 (13%) больным была выполнена хирургическая коррекция клапанной патологии. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН, соответствовавшую клиническим рекомендациям, действующим на момент включения в исследование. В ходе проспективного наблюдения медикаментозная терапия корректировалась исходя из клинического статуса пациента и с учетом возможности назначения новых препаратов для лечения ХСН. Приоритетным было назначение квадритерапии в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН.

В ходе двухлетнего на-

блюдения у 29 (23,3%) пациентов была зарегистрирована конечная точка - эпизод устойчивой желудочковой тахикардии, зафиксированный устройством. Группы, сформированные в зависимости от достижения конечной точки, оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик (табл. 1).

#### Клинико-демографические предикторы ЖТ

Наличие фибрилляции предсердий (ФП) любой формы увеличивало вероятность возникновения ЖТ в 3 раза (ОШ = 3; 95% ДИ: 1,23-7,08;  $p = 0,01$ ), в то же время наличие постоянной формы ФП увеличивало риск возникновения жизнеугрожающих аритмий более чем в 4 раза (ОШ = 4,7; 95% ДИ: 1,18-19,02;  $p = 0,018$ ). Анализ клинических данных

представлен в табл. 1. Было установлено, что наличие ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов является прогностическим фактором, близким к статистически значимому, увеличивающим вероятность ЖТ (ОШ = 2,95; 95% ДИ: 0,87-4,72;  $p = 0,1$ ). Другие клинические параметры по результатам однофакторного анализа не продемонстрировали статистически достоверных ассоциаций с развитием ЖТ.

#### Электрокардиографические предикторы ЖТ

Статистической обработке подверглись 15 электрокардиографических показателей (табл. 2). Установлено, что пациенты с большей длительностью комплекса QRS имели меньшую вероятность развития ЖТ ( $p = 0,007$ ). Кроме того, наличие ПБЛНПГ по критериям Strauss снижало вероятность развития ЖТ примерно в 2 раза (ОШ = 0,43; 95% ДИ: 0,183-1,00;  $p = 0,049$ ). Также был подвергнут анализу описанный N.Varga и соавт. [12] параметр модифицированной длительности QRS (QRSm), вычисляемый как отношение длительности QRS к конечному диастолическому объему левого желудочка (КДО ЛЖ). По результатам ROC-анализа отрезное значение составило 0,6. Значения более 0,6 ассоциировались со значительным снижением риска ЖТ (ОШ = 0,4; 95% ДИ: 0,167-0,993;  $p = 0,045$ ), уменьшив вероятность развития жизнеугрожающих аритмий примерно в 6 раз.

#### Эхокардиографические критерии

Согласно однофакторному анализу (табл. 3), наличие МР более 2 степени статистически значимо снижало вероятность возникновения ЖТ примерно в 2 раза (ОШ = 0,43; 95% ДИ: 0,164-0,973;  $p = 0,04$ ). Объемные и размерные показатели предсердий также оказали влияние на риск ЖТ. Большие значения объ-

Таблица 2.

#### Электрокардиографические предикторы ЖТ

	Все больные (n=124)	Пациенты с ЖТ (n=29)	Пациенты без ЖТ (n=95)	P
Синусовый ритм, n (%)	105 (85,4)	23 (79,3)	82 (87,2)	0,291
ФП, n (%)	40 (32,3)	15 (51,7)	25 (26,3)	0,01
ПБЛНПГ <sup>#</sup> , n (%)	77 (63,6)	14 (48,2)	63 (68,4)	0,049
ПБЛНПГ <sup>§</sup> , n (%)	49 (59)	12 (66,7)	37 (56,9)	0,457
ИСЛ, n (%)	22 (22%)	6 (23,1)	16 (21,6)	0,878
КВИ, n (%)	75 (75)	18 (69,2)	57 (77)	0,43
Волна P, мс	120 (101-120)	110 (101-122)	120 (101-120)	0,802
Волна P > 120 мс, n (%)	25 (23,4)	6 (26,1)	19 (22,6)	0,728
Комплекс QRS, мс	164 (150-180)	150 (120-175)	170 (152-190)	0,674
Интервал QTc, мс	492 (455-507)	482 (447-498)	492 (462-507)	0,216
Интервал Tr-Te, мс	100 (90-120)	100 (80-120)	100 (100-100)	0,743
Фронтальный угол, °	156 (120-174)	156 (97-187)	157 (123-173)	0,855
QRSm	0,64 (0,53-0,80)	0,56 (0,49-0,74)	0,65 (0,54-0,80)	0,101
QRSm > 0,6, n (%)	77 (62,3)	13 (44,8)	64 (68,1)	0,024

Примечания: здесь и далее <sup>#</sup> - по Strauss; <sup>§</sup> - по Surawicz; ИСЛ - индекс Соколова-Лайона ( $Sv1 + Rv5 \geq 35$  мм,  $Rv5, v6 > 26$  мм); КВИ - корнельский вольтажный индекс ( $Sv3 + RaVL > 28$  мм для мужчин,  $> 20$  мм для женщин); QRSm - модифицированный QRS (отношение длительности QRS к конечному диастолическому объему левого желудочка)

ема левого предсердия (ЛП) ( $p = 0,03$ ), медиально-латерального размера ЛП ( $p = 0,037$ ) и правого предсердия (ПП) ( $p = 0,017$ ) ассоциировались с большей вероятностью возникновения ЖТ.

Показатель индексированного конечно-систолического размера (иКСР) ЛЖ имел статистически значимое влияние: более высокие его значения коррелировали с меньшей вероятностью развития ЖТ ( $p=0,02$ ). Кроме того, пациенты с более высокими уровнями систолического давления в легочной артерии (СДЛА) имели меньший риск развития ЖТ ( $p = 0,014$ ).

Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) также демонстрировала тенденцию к статистической значимости ( $p = 0,095$ ), при этом у пациентов с зарегистрированными эпизодами ЖТ отмечались более высокие её значения. Показатель глобальной продольной деформации (GLS) имел статистическую значимость ( $p = 0,014$ ): у пациентов с эпизодами ЖТ отмечались более низкие абсолютные значения GLS. При проведении ROC-анализа верифицировано отрезное значение больше -6%, используя которое при проведении однофакторного анализа получена статистически значимая зависимость (ОШ = 13,3; 95% ДИ: 1,364-130,3;  $p=0,008$ ).

### Биомаркеры, указывающие на риск возникновения ЖТ

Согласно проведенному однофакторному анализу биомаркером, показавшим различия близкие к статистически значимым оказался галектин-3 ( $p=0,051$ ). У пациентов с зарегистрированной ЖТ встречались более высокие значения. После определения отрезного значения как 12 и проведения анализа получены статистически значимые различия (ОШ = 4,5; 95% ДИ: 1,073-18,865;  $p=0,032$ ). Повышение уровня галектина-3 более 12 нг/мл увеличивало вероятность возникновения ЖТ в 4,5 раза. Выбранное отрезное значение определено при помощи проведенного ROC-анализа (чувствительность - 80%, специфичность - 53%). Другие проанализированные биомаркеры (табл. 4) не показали статистически значимых различий в зависимости от достижения конечной точки.

### Многофакторный анализ предикторов ЖТ

При проведении однофакторного анализа было выбрано 7 номинальных факторов с наибольшим потенциалом относительно достижения конечной точки (табл. 5). К ним относились клинические данные (наличие ИБС, ФП); электрокардиографические критерии

Таблица 3.

### Многофакторный анализ эхокардиографических критериев

	Все больные (n=124)	Пациенты с ЖТ (n=29)	Пациенты без ЖТ (n=95)	P
Фракция выброса ЛЖ Simpson, %	29 (24-33)	30 (26,5-35)	29 (22-33)	0,095
GLS, %	7,3 (8,95-5,4)	4,6 (5,9-3,4)	7,6 (9,2-5,6)	0,014
КДО ЛЖ, мл	249,5 (204,5-304)	240 (212-290)	257 (203-305,5)	0,913
Индексированный КДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	126 (104-154)	125 (115-157,1)	127,1 (104-152,1)	0,664
КСО ЛЖ, мл	177 (140-214)	170 (147-205)	188 (140-214)	0,694
Индексированный КСО ЛЖ мл/м <sup>2</sup>	90,1 (73,2-107,3)	82,7 (74-108,6)	90,4 (73,2-106)	0,890
КДР ЛЖ, см	6,9 (6,35-7,5)	6,9 (6,4-7,3)	6,85 (6,3-7,6)	0,974
Индексированный КДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,5 (3,1-3,9)	3,5 (3,2-3,9)	3,5 (3-3,9)	0,575
КСР ЛЖ, см	5,8 (5,35-6,55)	5,6 (5,5-6,3)	5,8 (5,35-6,6)	0,259
Индексированный КСР ЛЖ см/м <sup>2</sup>	2,9 (2,6-3,4)	2,8 (2,6-3)	3 (2,6-3,5)	0,020
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1 (0,85-1,1)	1 (0,9-1,2)	1 (0,8-1,1)	0,826
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1 (1-1,2)	1,1 (1-1,2)	1 (0,9-1,1)	0,045
Средняя толщина задней стенки ЛЖ, см	1 (0,9-1,1)	1,05 (0,95-1,15)	1 (0,9-1,1)	0,296
Масса миокарда ЛЖ, гр	311,7 (270,9-377,3)	292,9 (246,7-376,8)	311,7 (275,2-386,9)	0,523
СДЛА, мм рт.ст.	43 (30-50)	30 (26-50)	44 (36-50)	0,014
Верхне-нижний размер ЛП, см	6 (5,4-6,45)	6,1 (5,3-6,3)	6 (5,45-6,5)	0,314
Медиально-латеральный размер ЛП, см	4,7 (4,3-5,1)	4,7 (4,3-5,2)	4,5 (4,2-4,7)	0,037
Передне-задний размер ЛП, см	4,6 (4,28-5)	4,6 (4,1-4,9)	4,6 (4,35-5,1)	0,277
Объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	95 (76,5-118)	98 (78-125)	86 (71,5-99)	0,030
Верхне-нижний размер ПП, см	5,3 (4,7-6)	4,95 (4,5-5,8)	5,4 (4,7-6)	0,107
Медиально-латеральный размер ПП, см	4 (3,5-4,6)	4,1 (3,7-4,6)	3,55 (3,3-4,35)	0,017
АРпат, n (%)	53 (47,3)	11 (42,3)	42 (48,8)	0,559
МРпат, n (%)	60 (49,2)	9 (32,1)	51 (54,3)	0,040
ТРпат, n (%)	30 (24,4)	5 (17,2)	25 (26,6)	0,305

Примечания: СДЛА - систолическое давление в легочной артерии; АРпат, МРпат и ТРпат - аортальная, митральная и трикуспидальная регургитация более 2 степени, соответственно

(значение модифицированного QRS более 0,6, наличие ПБЛНПГ по критериям Strauss); ЭхоКГ критерии: GLS  $\geq$ -6%, наличие МР 2 и более степени); лабораторные показатели (галектин-3  $\geq$ 12 нг/мл). На основании данных показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных с показаниями к имплантации устройства для СРТ.

В конечную модель не вошел показатель наличия ПБЛНПГ по Strauss, имевший хорошую статистическую значимость при проведении однофакторного анализа. Полученное уравнение имеет вид  $y = -1,337 + 1,029 * x_{\text{ИБС}} + 1,438 * x_{\text{ФП}} + 0,874 * x_{\text{Галектин-3} > 12 \text{ нг/мл}} + 0,863 * x_{\text{GLS} \leq -6\%} - 1,676 * x_{\text{QRSm} \geq 0,6} - 1,257 * x_{\text{MP} \geq 2}$

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 28,6% дисперсии зависимой переменной (вероятности возникновения ЖТ) объясняется дисперсией изучаемых факторов. Диагностическая эффективность при отсечении значений регрессионной функции 0,228 составила 73,6% (чувствительность - 86,2%, специфичность - 69,6%). Площадь под ROC-кривой, соот-

ветствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции, составила 0,779, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует хорошему качеству модели (рис. 1).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В течение двух лет наблюдения основная конечная точка была зафиксирована у 29 пациентов (23,3%), что сопоставимо с результатами, представленными в опубликованных исследованиях [13]. Относительно низкая частота обоснованного применения электротерапии свидетельствует о наличии определенных ограничений существующих критериев для стратификации риска. Актуальность данной проблемы обусловила активное развитие различных прогностических моделей, включая шкалы MADIT-ICD benefit score, ESTIMATED score, а также Seattle Heart Failure Model [14-17]. Эти инструменты демонстрируют определенную эффективность в формировании очередности имплантации устройств в зависимости от предполагаемой ВСС.

Следует отметить, что в состав ряда упомянутых моделей включены пациенты с показаниями к СРТ, однако обособленный анализ данной подгруппы был

Таблица 4.

#### Многофакторный анализ биомаркеров крови

Изучаемый биомаркер	Все больные (n=124)	Пациенты с ЖТ (n=29)	Пациенты без ЖТ (n=95)	P
Гемоглобин, г/л	133,5 (109-147)	135 (127-146)	132 (109-147)	0,577
NT-proBNP, пг/мл	2268 (1204-4805)	2100 (1064-4177)	2476 (1267-5537)	0,347
NT-proBNP более 2000, n (%)	32 (57,1)	11 (55)	21 (58,3)	0,809
NT-proBNP более 3000, n (%)	22 (39,3)	8 (40)	14 (38,9)	0,935
sST-2, нг/мл	27,1 (17,2-54,8)	39,2 (21,4-64,5)	26,8 (16,4-45,1)	0,154
sST-2 более 35, n (%)	21 (42)	8 (57,1)	13 (36,1)	0,176
Галектин-3, нг/мл	124,5 (115,1-139,9)	137,1 (126-142,65)	118,8 (114,9-132,2)	0,051
Галектин-3 более 12 нг/мл, n (%)	28 (57,1)	12 (80)	16 (47,1)	0,032
СКД-ЕПІ, мл/мин	68 (60,2-77,4)	71,15 (64-88)	67,2 (60-76)	0,247
С-реактивный белок, мг/л	7 (4-10)	8 (5-9)	6,62 (3,34-10,94)	0,454

Таблица 5.

#### Анализ предикторов желудочковой тахикардии

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95%ДИ	P	ОШ	95%ДИ	P
Клинические предикторы						
Наличие ФП	3	1,23-7,08	0,01	4	1,456-11,1	0,007
Наличие ИБС	2,95	0,867-4,718	0,1	2,8	1,027-7,626	0,067
Электрокардиографические критерии						
QRSm $\geq$ 0,6	0,4	0,167-0,993	0,045	0,187	0,064-0,55	0,002
ПБЛНПГ <sup>#</sup>	0,43	0,183-1,00	0,049	0,82	0,279-2,408	0,718
Эхокардиографические критерии						
GLS $\leq$ 6%	13,3	1,364-130,3	0,008	2,38	0,84-6,84	0,228
MP > 2 степени	0,43	0,164-0,973	0,04	0,285	0,104-0,778	0,014
Лабораторные критерии						
Галектин-3 >12 нг/мл	4,5	1,073-18,865	0,032	2,37	0,84-6,837	0,102

проведён только в исследовании MADIT-CRT [18]. Пациенты с показаниями к СРТ обладают рядом специфических характеристик. При наличии ответа на проводимую терапию у них может наблюдаться выраженное снижение риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий, что подтверждено рядом исследований [18, 19]. Это позволяет предполагать, что редукция аритмического риска является одним из возможных эффектов СРТ. Учитывая это, в настоящем исследовании ключевым критерием оценки выступал именно риск ВСС, поскольку именно он определяет выбор между СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД. Очевидно, что предикторы ответа на СРТ могут одновременно влиять на риск ВСС.

В ходе анализа независимыми факторами риска ВСС были установлены: наличие ФП, индекс QRSm  $>0,6$  и МР более второй степени. Представляется целесообразным подробно остановиться на предикторах, включённых в многофакторную модель.

К клиническим факторам, включённым в модель, относятся наличие ФП и ишемической болезни сердца. Связь ФП с повышенным риском ВСС согласуется с литературными данными [20]. ФП способствует увеличению частоты и нерегулярности желудочковых сокращений, что снижает рефрактерность миокарда и создаёт условия для развития ЖТ [21]. Кроме того, ФП ассоциирована с наличием фиброза миокарда ЛЖ [22], являющегося субстратом для аритмий. Отдельно стоит отметить негативное влияние ФП на эффективность СРТ, что может опосредованно усиливать риск ВСС [23]. ИБС, второй клинический предиктор, также традиционно рассматривается как фактор риска ВСС [24]. Механизмы возникновения ЖТ при ИБС многофакторны. Острые ишемические события приводят к метаболическим и ионным нарушениям в миокарде, что вызывает деполаризацию мембран миоцитов, замедление проводимости и повышение рефрактерности. Эти изменения способствуют триггерной активности и re-entry аритмиям [25]. В дальнейшем формирова-

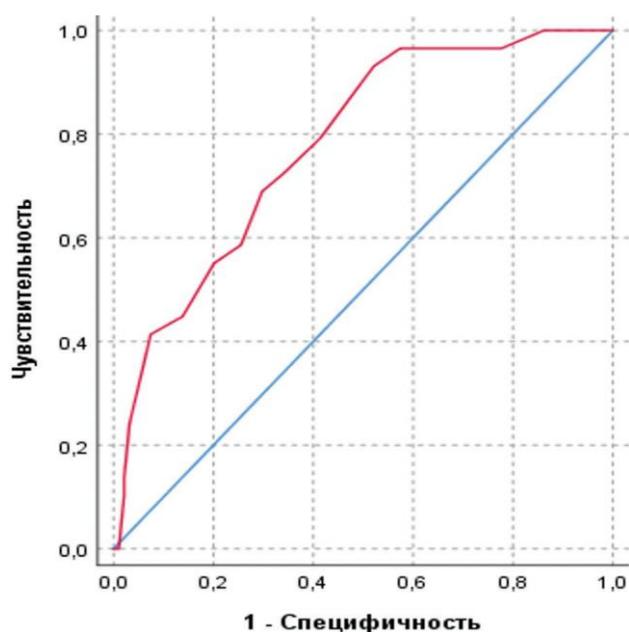


Рис. 1. ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью ЖТ и значением регрессионной функции.

ние рубцовой ткани в периинфаркционных зонах создаёт анатомический субстрат для re-entry механизмов, что значительно повышает риск развития ЖТ [26]. Таким образом, ИБС формирует как триггеры, так и субстрат для возникновения аритмий.

Электрокардиографический параметр QRSm  $>0,6$  оказался значимым предиктором в нашей многофакторной модели, превзойдя по значимости классический критерий ПБЛНПГ по Strauss. Данный показатель, впервые описанный N. Varma и соавт. [12], имеет прочное электрофизиологическое обоснование. Известно, что увеличение продолжительности QRS-комплекса на 10 мс коррелирует с увеличением массы миокарда ЛЖ на 8,3%, КДО ЛЖ - на 9,2% и КСО ЛЖ - на 7,8%

[27]. Таким образом, QRSm может отражать наличие выраженного ремоделирования ЛЖ при истинной диссинхронии, что имеет значение при выборе тактики имплантации СРТ. В нашем исследовании более высокие значения индекса QRSm были ассоциированы с меньшей вероятностью ВСС, что, вероятно, связано с положительным эффектом СРТ на аритмический риск.

Из ЭхоКГ предикторов в модель были включены наличие МР более второй степени и снижение GLS менее 6%. Фактор выраженной МР можно рассматривать как косвенное свидетельство наличия механической диссинхронии вследствие асинхронного сокращения папиллярных мышц [28]. Это также подтверждает наличие у пациента электромеханических нарушений, потенциально корректируемых СРТ и снижающих аритмический риск. Несмотря на широкое признание сниженной ФВ ЛЖ как одного из важнейших факторов риска ВСС [11], в нашем исследовании данный показатель не продемонстрировал статистически значимого влияния. Это может быть объяснено тем, что у всех пациентов была выполнена имплантация СРТ-ИКД, а значит, фракция выброса в нашем исследовании - потенциально модифицируемый параметр. Значимое влияние оказал уровень GLS. Установленное нами пороговое значение менее 6% ассоциировалось с повышенным риском ВСС. Подобные данные представлены в субанализе исследования MADIT-CRT, где низкие значения GLS увеличивали риск ЖТ у пациентов с ФВ  $<30\%$ , однако такая взаимосвязь не прослеживалась при ФВ  $>30\%$  [29]. Снижение GLS отражает ухудшение продольной сократимости миокарда, что может быть связано с фиброзом, ишемией и ремоделированием миокарда, создающими субстрат для аритмий, кроме того, снижение GLS может указывать на повышенную механическую дисперсию, что также ассоциируется с повышенным риском аритмий [30]. Важным ограничением использования показателя GLS является отсутствие единых отрезных значений, варьирующихся в различных публикациях от 6 до 10% [31]. В исследованиях также рассматривается значение региональных деформаций в определённых сегментах ЛЖ [32]. В настоящем исследовании анализировался только показатель глобальной деформации.

Единственным биомаркером, достоверно связанным с достижением конечной точки, оказался галектин-3. Он играет важную роль в процессах фиброза, воспаления и ремоделирования миокарда при ХСН.

В исследовании CARE-HF показано, что повышение уровня галектина-3 ассоциировано с неблагоприятными исходами - смертью и госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН [33]. Авторы отмечают, что не было выявлено связи между уровнем галектина-3 и ответом на СРТ. В то же время Н. Makimoto и соавт. продемонстрировали связь повышенного уровня галектина-3 с повышенным риском возникновения ЖТ [34]. Несмотря на это, существуют ограничения в его применении, включая недостаточную специфичность в отношении фиброза миокарда, отсутствие стандартизированных методов определения и единого порогового значения [35]. Тем не менее, галектин-3 рассматривается как перспективный биомаркер в стратификации риска ЖТ, требующий дальнейшего изучения.

#### Ограничения исследования

К ограничениям настоящего исследования следует отнести его одноцентровый характер и ограниченное количество включённых пациентов, отсутствие валидирующей выборки. Основной исход оценивался

на основании данных, полученных при программировании, что может влиять на точность детекции аритмий, установленные пороговые значения детекции ЖТ могли повлиять на чувствительность к эпизодам с относительно низкой частотой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило выявить ряд независимых предикторов риска ВСС у пациентов с имплантированным СРТ-ИКД и составить многофакторную прогностическую модель. Полученные данные свидетельствуют о возможности разработки персонализированного алгоритма выбора устройства у пациентов, с использованием доступных клинических, инструментальных и лабораторных данных. Предложены новые критерии отбора, такие как значение QRSm и проанализировано его влияние на риск ВСС. Тем самым результаты исследования вносят вклад в персонализированный подход к стратификации риска ВСС и выбора типа устройства у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Khan MS, Shahid I, Bennis A, et al. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardio*. 2024;21: 717-34. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01046-6>.
2. Постол АС, Неминуший НМ, Антипов ГН и др. Факторы, определившие положительный ответ на ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диссинхронией сердца. Опыт одного центра. *Кардиология*. 2024;64(7): 31-39. [Postol AS, Neminushchiy NM, Antipov GN, Ivanchenko AV, et al. Factors that Determined a Positive Response to Resynchronization Therapy in Patients With Chronic Heart Failure and Cardiac Dyssynchrony. One Center Experience. *Kardiologiya*. 2024;64(7): 31-39. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.7.n2627>.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Hear. *Eur Heart J*. 2021;42: 3427-520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
4. 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, 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>.
5. Barra S, Providência R, Boveda S, et al. Device complications with addition of defibrillation to cardiac resynchronization therapy for primary prevention. *Heart*. 2018;104: 1529-35. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312546>.
6. Devesa Neto V, Costa G, Santos LF, et al. Systematic review and meta-analysis comparing cardiac resynchronization therapy with versus without defibrillation in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *EP Eur*. 2024;26: euae102.488. <https://doi.org/10.1093/europace/euae102.488>.
7. Терещенко СН, Галявич АС, Ускач ТМ, и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11): 4083. [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 4083. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
8. Krueger S, Kass DA, Marco T De, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure 2004:2140-50.
9. Younis A, Goldberger JJ, Kutuyifa V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J*. 2021;42: 1676-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1057>.
10. Базылев ВВ, Ушаков РЮ, Дурманов СС и др. Прогностическое значение отсроченного накопления гадолиния при магнитно-резонансной томографии сердца у больных с ишемической кардиомиопатией и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Вестник Аритмологии*. 2024;2: 35-43. [Bazylev VV, Ushakov RYu, Durmanov SS, et al. Prognostic value of delayed gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy and an implanted cardioverter-defibrillator. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 35-43 (in Russ.)] <https://doi.org/https://doi.org/10.35336/VA-1260>.
11. 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: 3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
12. Varma N, Lappe J, He J, Niebauer M, et al. Sex-Specific Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Effect of Left Ventricular Size and QRS Duration in Left Bundle Branch Block. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3: 844-53. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.02.021>.
13. Frodi DM, Diederichsen SZ, Xing LY, et al. Incidence

- and risk factors for first and recurrent ICD shock therapy in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *J Interv Card Electrophysiol.* 2025;68: 125-39. <https://doi.org/10.1007/s10840-024-01873-0>.
14. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361: 1329-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>.
  15. Li X, Fan X, Li S, et al. A Novel Risk Stratification Score for Sudden Cardiac Death Prediction in Middle-Aged, Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients: The ESTIMATED Score. *Can J Cardiol.* 2020;36: 1121-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.009>.
  16. Reeder HT, Shen C, Buxton AE, et al. Joint Shock/Death Risk Prediction Model for Patients Considering Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12:e005675. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005675>.
  17. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation.* 2007;116: 392-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103>.
  18. Ido G, K. AM, Wojciech Z, et al. QRS Morphology and the Risk of Ventricular Tachyarrhythmia in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2024;10: 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.09.018>.
  19. Илов НН, Стомпель ДР, Пальникова ОВ, Нечепуренко АА. Выбор эхокардиографического показателя для оценки разных эффектов сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022;15(1):19-25. [Илов НН, Стомпель ДР, Пальникова ОВ, Нечепуренко АА. Echocardiography parameter for evaluation of various effects of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2022;15(1): 19-25. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/kardio20221501119>.
  20. Lai Y, Yoshimura H, Zakkak N, et al. Causes of death in patients with atrial fibrillation in the UK: a nationwide electronic health record study. *Eur Hear J Open.* 2024;5: oae103. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae103>.
  21. Fawzy AM, Bisson A, Bodin A, et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Ventricular Arrhythmias and Cardiac Arrest: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med.* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/jcm12031075>.
  22. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsi- la E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66: 943-59. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1313>.
  23. Centurión OA, Scavenius KE, García LB, et al. Atrioventricular nodal catheter ablation in atrial fibrillation complicating congestive heart failure. *J Atr Fibrillation.* 2018;11: 1-8. <https://doi.org/10.4022/jafib.2013>.
  24. Jaiswal V, Taha AM, Joshi A, et al. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy: A meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49: 102198. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102198>.
  25. Amoni M, Dries E, Ingelaere S, et al. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy-New Avenues for Mechanism-Guided Treatment. *Cells.* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/cells10102629>.
  26. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. *J Clin Med.* 2018;7. <https://doi.org/10.3390/jcm7110436>.
  27. Stewart RA, Young AA, Anderson C, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular mass and volume in patients at high cardiovascular risk. *Heart.* 2011;97: 1766-70. <https://doi.org/10.1136/heart-jnl-2011-300297>.
  28. Michalski B, Stankovic I, Pagourelis E, et al. Relationship of Mechanical Dyssynchrony and LV Remodeling With Improvement of Mitral Regurgitation After CRT. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15: 212-20. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.010>.
  29. Medvedofsky D, Arany-Lao-Kan G, McNitt S, et al. Predictive value of global longitudinal strain by left ventricular ejection fraction. *ESC Hear Fail.* 2023;10: 1937-47. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ehf2.14193>.
  30. Jang SY. Application of Global Longitudinal Strain as a Parameter of Left Ventricular Systolic Function in Echocardiography. *Clin Ultrasound.* 2023;8: 53-8. <https://doi.org/10.18525/cu.2023.8.2.53>.
  31. Nikoo MH, Naeemi R, Moaref A, Attar A. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *ESC Hear Fail.* 2020;7: 2956-61. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12910>.
  32. Biering-Sørensen T, Knappe D, Pouleur A-C, et al. Regional Longitudinal Deformation Improves Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10: e005096. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005096>.
  33. Lopez-Andrès N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14: 74-81. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr151>.
  34. Makimoto H, Müller P, Denise K, et al. Clinical Impact of Circulating Galectin-3 on Ventricular Arrhythmias and Heart Failure Hospitalization Independent of Prior Ventricular Arrhythmic Events in Patients with Implantable Cardioverter-defibrillators. *Intern Med* 2022;61: 969-77. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7886-21>.
  35. Zaborska B, Sikora-Fraç M, Smarż K, et al. The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms241713111>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1474>

<https://elibrary.ru/WLQFYS>

ВОЗМОЖНОСТИ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЧЕСКИХ  
СИНДРОМОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Б.Г.Искендеров<sup>1</sup>, Т.В.Лохина<sup>1,2</sup>, Л.Ф.Бурмистрова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8А;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40.

*В обзорной статье обсуждаются актуальные аспекты диагностики наследственных аритмических синдромов, согласно клиническим рекомендациям, и трудности, сложившиеся в реальной клинической практике, а также возможные пути их решения. Системный и мультидисциплинарный подход к решению этих задач будут способствовать повышению эффективности клиничко-генетических исследований, и тем самым улучшению профилактики злокачественных аритмий и внезапной сердечной смерти.*

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть; каналопатии; наследственные аритмии; генетическое тестирование

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 24.02.2025 **Исправленная версия получена:** 05.05.2025 **Принята к публикации:** 22.05.2025

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

Б.Г.Искендеров - ORCID ID 0000-0003-3786-7559, Т.В.Лохина - ORCID ID 0000-0002-9493-444X, Л.Ф.Бурмистрова - ORCID ID 0000-0002-6568-0305

**Для цитирования:** Искендеров БГ, Лохина ТВ, Бурмистрова ЛФ. Возможности и трудности диагностики наследственных аритмических синдромов в реальной клинической практике. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): 62-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1474>.

POSSIBILITIES AND DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF HEREDITARY ARRHYTHMIC SYNDROMES  
IN REAL CLINICAL PRACTICE

B.G.Iskenderov<sup>1</sup>, T.V.Lokhina<sup>1,2</sup>, L.F.Burmistrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Penza Institute for Further Training of Physicians - Branch Campus of the FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the MH RF, Russia, Penza, 8A Stasova str.;* <sup>2</sup> *FSBEI of HE «Penza State University», Russia, Penza 40 Krasnaya str.*

*The review article discusses current aspects of diagnostics of hereditary arrhythmic syndromes, according to clinical guidelines, and difficulties that have arisen in real clinical practice, as well as possible ways to solve them. A systemic and multidisciplinary approach to solving these problems will contribute to increasing the effectiveness of clinical genetic studies and thereby improving the prevention of malignant arrhythmias and sudden cardiac death.*

**Key words:** sudden cardiac death; channelopathies; hereditary arrhythmias; genetic testing

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 24.02.2025 **Revision received:** 05.05.2025 **Accepted:** 22.05.2025

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

B.G.Iskenderov - ORCID ID 0000-0003-3786-7559, T.V.Lokhina - ORCID ID 0000-0002-9493-444X, L.F.Burmistrova - ORCID ID 0000-0002-6568-0305

**For citation:** Iskenderov BG, Lokhina TV, Burmistrova LF. Possibilities and difficulties of diagnostics of hereditary arrhythmic syndromes in real clinical practice. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): 62-72. <https://doi.org/10.35336/VA-1474>.

Наследственные аритмии составляют более половины всех изначально необъяснимых случаев внезапной смерти у молодых людей [1-3]. При этом наследственные аритмии, вызванные исключительно

аномалией сердечных ионных каналов (каналопатии), выявлялись в 30% случаев, а идиопатические структурные поражения сердца, особенно гипертрофическая кардиомиопатия (КМП) - в 70% случаев [1, 4]. Наслед-

ственные аритмические синдромы без структурных изменений сердца, являются причиной 10% из 1,1 миллиона случаев внезапной смерти в Европе и США [5-7]. Ранняя диагностика наследственной аритмии может значительно снизить риск внезапной сердечной смерти (ВСС), поскольку примерно в 30% случаев ВСС является первым симптомом этих заболеваний [4, 8].

Моногенные заболевания могут быть причиной ВСС, среди которых часто представлены следующие основные нозологические формы, имеющие уникальные, но перекрывающиеся клинические проявления и генетические ассоциации: синдром удлиненного интервала QT (LQTS - long QT syndrome), синдром укороченного интервала QT (SQTS - short QT syndrome), синдром Бругада (BrS), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT - catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia), синдром ранней реполяризации (ERS - early repolarization syndrome) и идиопатическая фибрилляция желудочков (ФЖ) [6, 9].

Выявляемость наследственных аритмий и эффективность борьбы с ВСС, наряду с медико-социальными факторами, зависят от осведомленности и практических навыков врачей широкого профиля [10, 11]. Возможно, этим объясняется диссонанс между декларируемой частотой наследственных аритмий в популяции и сложившейся реальной практикой, которая как правило сводится к описанию единичных клинических эпизодов. По данным опроса Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA), проведенного в 23 странах Европы, более 50% клинических центров не участвуют ни в каком виде регистра (национальном или европейском) наследственной аритмии, вероятно, из-за более низкой выявляемости наследственных аритмий [1, 6, 10].

В клинической практике, как правило, выявляются синдромальные варианты наследственных аритмий (синдромы Бругада, Джервелла-Ланге-Нильсена, Тимоти, Андерсена-Тавила), характеризующиеся как кардиальным, так и экстракардиальным фенотипом [12-14]. Однако наследственные аритмии могут проявляться неспецифическими признаками (обморок, сердцебиение, судороги), и нередко оставаться без должного внимания врачей. Причиной этого являются распространенные в популяции аллели функционального риска или слабо пенетрантные генетические варианты, для фенотипической экспрессии которых необходимо присутствие дополнительных факторов риска: влияние лекарств, электролитные нарушения, лихорадка и т.д. [7, 10].

В последние годы в Российской Федерации существенно улучшилась доступность оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая пациентов с жизнеугрожающими аритмиями. В результате значительно выросла частота имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов и электрокардиостимуляторов, а также выполнения аблационной терапии [15]. В свою очередь, это требует оптимизации оказания специализированной помощи, которая способствовала бы улучшению доступности медико-генетических исследований у пациентов с наследственными аритмия-

ми сердца, а также реализации образовательных программ, направленных на повышение информированности и компетенций врачей.

С учетом вышеизложенных представляет интерес освещение системного подхода к диагностике наследственных аритмий и анализ возможных причин ошибочной и/или отсроченной диагностики этих состояний в реальной клинической практике.

Необходимо отметить, что подробный анализ трудностей диагностики наследственных аритмий, связанных с известными ограничениями или ошибочной интерпретацией результатов исследований, позволят повысить эффективность оказания медико-генетической помощи пациентам с подозрением на каналопатии. Поиск информации проводился в международных базах данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLibrary.

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЙ В ПОПУЛЯЦИИ

Необходимо отметить, что данные о распространенности отдельных сердечных каналопатий в общей популяции являются результатами международных многоцентровых исследований, на основании которых создаются электронные информационные базы данных, учитывающие этнические, расовые и географические особенности отдельных синдромов наследственной аритмии [3, 5, 10]. Например, в европейских и североамериканских популяциях BrS встречается от 0,012% до 0,26%, тогда как в эндемичных районах юго-восточной Азии это значительно выше и составляет от 0,7% до 1,0% [12]. Распространенность синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена во всем мире составляет от 1 до 6 на 1 млн населения, а в скандинавских странах - 1 на 200 000 населения [3, 16]. Сердечные каналопатии вместе с генетическими кардиомиопатиями входят в число основных причин заболеваемости и смертности в детской популяции с ежегодной заболеваемостью 1,1-1,5 на 100 000 детей в возрасте до 18 лет [7, 17].

Дисперсия выявляемости сердечных каналопатий также объясняется широкой генетической гетерогенностью отдельных популяций и влиянием внешних факторов [18, 19]. Так, показано, что распространенность SQTS с интервалом QTc  $\leq 300$  мс имел самую высокую частоту на 100 000 человек у афроамериканцев (5,8), далее последовали европеоиды (3,2), латиноамериканцы (1,8) и жители азиатских и тихоокеанских островов (1,6) [3, 15]. Бессимптомное течение скрытого наследственного заболевания снижает реальную популяционную частоту наследственной аритмии. Например, в 40% генотипированных случаев LQTS интервалы QT находятся в пределах нормы [20, 21]. Поэтому считают, что предполагаемая распространенность LQTS в популяции может быть выше существующей статистики [13, 16]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность LQTS, BrS и CPVT в отдельности составляет около 1:2000 [5, 22]. Наиболее редкой наследственной аритмией является SQTS, частота ко-

того колеблется от 0,1 до 0,003% в популяции [7, 15], наоборот, синдром ранней реполяризации (ERS, early repolarization syndrome) встречается гораздо чаще - от 1% до 13% населения в целом [23].

На распространенность LQTS и SQTs, наряду с другими факторами влияют методические погрешности, связанные с измерением интервала QT на стандартной ЭКГ, а также отсутствие единых пороговых величин интервала QT, являющихся диагностическими ЭКГ-паттернами для LQTS и SQTs [13, 24]. Кроме того, широкое применение в практике провокационного теста с аймалином привело к существенному увеличению частоты BrS и вызвало лекарственно-индуцированную «бругадофобию» [25]. В связи с этим сообщалось, что в Европе 70% бессимптомных пациентов с BrS были «диагностированы» после положительного аймалинового теста [6].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНЫХ КАНАЛОПАТИЙ

Трудности клинической диагностики наследственных аритмий обусловлены неспецифической симптоматикой, в некоторых случаях отсутствием ЭКГ-паттерна и преобладанием скрытых (бессимптомных) вариантов. Ключевыми компонентами в установлении диагноза каналопатий являются тщательная оценка имеющихся симптомов, поиск соответствующих анамнестических данных и обоснованный подход к диагностическим процедурам [6, 26, 27]. Поскольку затронутые пациенты могут сначала обратиться к врачам разного профиля (семейные врачи, терапевты, педиатры, неврологи и др.) важно чтобы не только кардиологи могли идентифицировать признаки наследственных аритмий.

Клиническая манифестация наследственных аритмий позволяет выявлять симптоматических пациентов чаще и раньше, чем бессимптомных пациентов [1, 28]. Наиболее частыми и грозными проявлениями наследственных аритмий являются обмороки, судороги и внезапная смерть, возникающие под влиянием определенных триггеров. Обморок считается одной из самых сложных дилемм для врача, поскольку, с одной стороны, он может быть таким же невинным, как вазовагальный обморок, а с другой - таким же летальным, как обморок, связанный с полиморфной желудочковой тахикардией (ЖТ) или ФЖ [2, 13, 29].

При каналопатиях аритмогенез может проявляться различными видами ЖТ, имеющей дифференциально-диагностическое значение. Так, для LQTS наиболее характерна полиморфная ЖТ типа *torsades de pointes*; при BrS это - полиморфная ЖТ [27, 30]. При CPVT наблюдается двунаправленная ЖТ, характеризующаяся чередованием полярности ведущих зубцов QRS [31], а при аритмогенной КМП правого желудочка - мономорфная ЖТ типа блокады левой ножки пучка Гиса. Эти аритмии часто купируются спонтанно, но могут трансформироваться в ФЖ, требующую проведения электрической дефибрилляции. Во время аритмии пациенты нередко испытывают сердцебиение, головокружение, одышку, боль в груди и резкую слабость, а также страх или панику.

Следует отметить, что при синдромальных вариантах каналопатий, кроме кардиального фенотипа, выявляются экстракардиальные, мультисистемные поражения, которые могут как помочь правильной диагностике заболевания, так и привести к неправильному ведению пациента. Например, удлиненный интервал QT и врожденная двухсторонняя нейросенсорная глухота характерны для синдрома Джервелла-Лан-генильсена [13], а лицевой дисморфизм и синдактилия - для синдрома Андерсена-Тавила [14].

Анализ возможных триггеров аритмий часто служит основанием для подозрения на каналопатию. Так, аритмическое событие, возникающее во время физических усилий, особенно при плавании, предполагает тип LQT1, а аритмический обморок, связанный с внезапными громкими слуховыми стимулами характерен для типа LQT2 [32]. Поскольку физические и эмоциональные стимулы физиологически связаны с повышенным выбросом катехоламинов, появление обморока в таких ситуациях является характерным для CPVT [33]. Аритмические события, возникающие во время сна или отдыха, а также на фоне лихорадки указывают на тип LQT3 или BrS, которые связаны с мутацией гена *SCN5A* [12, 22].

Необходимо отметить, что вероятность фенотипических проявлений наследственных аритмий и, следовательно, вероятность диагностики этих заболеваний определяется неполной пенетрантностью и переменной экспрессивностью ответственных генов [7, 18]. Практически все наследственные аритмические синдромы имеют неполную пенетрантность (в менее 100% случаев) [4]. Например, для отдельных генетических типов LQTS клиническая пенетрантность колеблется в широком диапазоне - от 25% до 100% и в среднем составляет около 40% [16]. Это означает, что часть затронутых пациентов остаются бессимптомными. Следовательно, нормальные интервалы QTc на ЭКГ не исключают LQTS у членов семьи первой степени родства. В связи с этим, вероятность положительного генетического теста наиболее высока у лиц с самой высокой фенотипической пенетрантностью [18]. Кроме того, из-за возрастной пенетрантности ряда наследственных аритмий рекомендуется детям обследовать повторно в подростковом или раннем взрослом периоде [17, 34].

### АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ДИАГНОЗЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Учитывая, что симптоматические пациенты часто имеют рецидивирующие обмороки из-за ЖТ или ФЖ, они могут длительное время наблюдаться с диагнозом «эпилепсия» и без эффекта получать противосудорожную терапию [29]. Поэтому подробный семейный анамнез и анализ ЭКГ являются обязательными у всех пациентов с электроэнцефалографически отрицательным судорожным расстройством, у маленьких детей с атипичными судорогами во время лихорадки и у членов семьи внезапной младенческой смерти [17, 35].

В отличие от аритмического обморока приступ эпилепсии обычно носит продромальный характер, имеются предвестники (ауры) обморока. В случае пре-

рванной остановки сердца обморок обычно длится недолго и при этом редко возникают судороги. Однако большинство приступов эпилепсии сопровождается продолжительными и генерализованными судорогами, и после приступа пациенты испытывают резкую слабость, упадок сил и возможен прикус языка. Показано, что злокачественные аритмии встречаются в значительной части приступов генерализованных судорог и представляют собой возможный патофизиологический механизм связи необъяснимой внезапной смерти и эпилепсии [29]. Так, в когорте пациентов с LQTS в 71% случаев были выявлены аномальные электроэнцефалограммы по сравнению с 13% в контрольной группе ( $p < 0,01$ ) [35]. Тщательное обследование этих пациентов выявило мутацию гена *KCNQ1*, ответственного за LQT1. Известно, что *KCNQ1*, кодирующий калиевый канал, экспрессируется не только в сердце, но и в переднем мозге и стволе мозга [24, 35]. Следовательно, отдельные пациенты с диагнозом эпилепсии могут иметь сопутствующие наследственные аритмии и подвергаться особенно высокому риску фатальной аритмии [13]. Поэтому информация о внезапной смерти в семье пациента с необычным судорожным приступом должна побудить к тщательному кардиологическому обследованию.

Первичные периодические параличи или нервно-мышечные каналопатии у детей также заслуживают внимание в отношении сердечных каналопатий. Так, у пациентов с синдромом Андерсена-Тавила (классический тип LQT7) калий-чувствительный переходящий периодический паралич встречается почти всегда, и часто возникает на фоне длительной общей слабости и протекает без миотонических проявлений [14]. Эпизоды мышечной слабости манифестируют, как правило, до 10 лет или в подростковом возрасте.

### ЭКГ-ПАТТЕРНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЙ И ТРУДНОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЭКГ В ПОКОЕ

Необходимо отметить, что частым проявлением сердечного фенотипа являются изменения на ЭКГ, включая различные нарушения ритма и проводимости [4]. ЭКГ-паттерны, специфичные для отдельных каналопатий, играют важную роль в диагностике этих состояний. Поэтому регистрация ЭКГ в 12 отведениях в покое является неотъемлемой частью оценки предполагаемого случая каналопатии. При этом следует проводить подробный анализ всех параметров ЭКГ, поскольку могут сосуществовать аномалии деполяризации и реполяризации как предсердий, так и желудочков [27, 30].

Основанием для диагностики LQTS с высокой вероятностью, согласно диагностической балльной шкале LQTS, является интервал QTc  $\geq 500$  мс на серии стандартных ЭКГ и при отсутствии вторичных причин удлинения интервала QT (рис. 1) [13, 20]. Аналогичным требованием к диагностике SQTs является интервал QTc  $\leq 330$  мс [15]. Однако они представляют собой крайние отклонения интервалов QTc, которые могут привести к гиподиагностике LQTS и SQTs в более умеренных случаях.

Патологические изменения стандартной ЭКГ в покое, не имеющие другого объяснения, могут быть подозрительными в отношении сердечных каналопатий:

- удлиненный / укороченный интервал QT / QTc;
- желудочковые экстрасистолы, возникающие во время стресс-теста с нагрузкой;
- косо-нисходящий (сводчатый) или седловидный подъем сегмента ST в отведениях V1-V3 (рис. 2);
- альтернация зубца T (отрицательные или аномальные зубцы T);
- замедление проводимости сердца (синоатриальные, атриовентрикулярные и интравентрикулярные блокады);
- регистрация волны эpsilon на ЭКГ в отведениях V1-V3;
- выраженные зубцы U, удлиняющие интервал QT-U, в прекардиальных отведениях ЭКГ;
- выраженные зубцы J, проявляющиеся элевацией сегмента ST или без нее, особенно в задних или заднебоковых отведениях ЭКГ;
- депрессия сегмента PQ (PR) в нижних отведениях ЭКГ.

Несмотря на достаточную информативность стандартной ЭКГ в покое, практически во всех видах каналопатий этот метод имеет свои ограничения. Так, существуют сложности с точным определением интервала QT, что негативно влияет на частоту и своевременность диагностики LQTS и SQTs. Причинами этого могут быть аномалии морфологии комплекса ST-T (двухфазные, низкоамплитудные или инвертированные зубцы T), вызванной блокадой ножек пучка Гиса, электролитным дисбалансом, гипертрофией желудочков, дигиталисным эффектом и т. д. [8, 24]. Поэтому наиболее точным является касательный или тангенциальный способ определения конца зубца T путем пересечения касательной линии, проведенной от самой крутой точки наклона зубца T, с изоэлектрической линией. Чтобы нивелировать влияние ЧСС на интервал QT проводят его коррекцию на ЧСС (QTc) с помощью математических формул, из которых часто используется формула Базетта. Сообщалось, что даже эксперты измеряют интервал QT при LQTS с ошибкой от 10 до 70 мс [16]. Изучение распространенности SQTs на основе анализа более 6,3 млн записей ЭКГ у 1,7 млн человек при автоматическом анализе ЭКГ выявило 1086 случаев с интервалом QTc  $\leq 300$  мс, а при измерении интервала QT вручную лишь в 45 эпизодах был подтвержден QTc  $\leq 300$  мс [5].

Также известно, что регистрация выраженных зубцов U в прекардиальных отведениях ЭКГ при синдромах Андерсена-Тавила и анкирина-В имитирует удлинение интервала QT-U, а исключение зубцов U из расчета интервала QT почти всегда показывает нормальные или пограничные интервалы QT (рис. 3) [8, 18]. Поэтому, до сих пор возникают дискуссии о том, являются ли синдромы анкирина-В и Андерсена-Тавила «типичными» формами LQTS [13].

### РАСШИРЕННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА НАСЛЕДСТВЕННУЮ АРИТМИЮ

Если по результатам клинической оценки возникают основания подозревать конкретную каналопатию, то

следует провести дополнительные исследования, включая генетическое тестирование. Таким образом, случаи внезапной смерти в молодом возрасте у родственников, обмороки, задокументированные ЖТ/ФЖ или атипичная эпилепсия в контексте определенных триггеров должны побудить к дальнейшему обследованию.

#### **Стресс-тест с физической нагрузкой**

У пациентов с симптомами, указывающими на каналопатию, и кажущейся нормальной ЭКГ в покое, может быть выполнен стресс-тест с физической нагрузкой. По данным EHRA, при различных синдромальных наследственных аритмиях нагрузочный стресс-тест использовался в 36-82% случаев [6]. Учитывая, что около 40% случаев LQTS на ЭКГ в покое имеется нормальный интервал QT, предлагается оценить реакцию интервала QT/QTc при физической нагрузке [32]. Если, при типах LQT2 и LQT3 интервал QTc укорачивается, то у пациентов с типом LQT1 происходит парадоксальное удлинение интервала QTc. Появление при стресс-тесте полиморфной или двунаправленной ЖТ, исчезающей во время фазы восстановления, является характерным признаком CPVT [22, 33]. Однако положительный нагрузочный тест выявлен у 63% пациентов с CPVT, и поэтому отрицательный стресс-тест не исключает CPVT [31]. В случаях, когда стандартный стресс-тест не выявляет желудочковых аритмий, несмотря на высокое клиническое подозрение на CPVT, может быть использован протокол исследования с «взрывной» физической нагрузкой. Это обеспечивает достижение необходимого уровня стресса, т.е. быстрое увеличение ЧСС, с высокой вероятностью индукции ЖТ [34].

#### **Регистрация высоких прекардиальных отведений ЭКГ**

Показано, что регистрация отведений V1-V3 на 1-2 межреберье выше стандартных позиций в случае седловидного подъема сегмента ST, может выявить скрытый ЭКГ-паттерн BrS типа 1 [12]. Кроме того, эхокардиографическое определение уровня регистрации отведений V1-V3, соответствующего анатомической локализации выходного тракта правого желудочка, увеличивает частоту диагностического ЭКГ-паттерна BrS типа 1 по сравнению со стандартной методикой: 100% против 43% ( $p < 0,001$ ) [25]. Также рекомендуются дополнительные критерии ЭКГ-паттерна BrS, такие как индекс Коррадо для ЭКГ-паттерна типа 1 и измерение угла  $\beta$  для типа 2 [8].

#### **Холтеровское мониторирование ЭКГ**

Оно используется для выявления скрытых нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с подозрением на наследственную аритмию. При этом также необходимо определять наличие различных триггеров аритмических событий. По данным EHRA, холтеровское мониторирование ЭКГ в европейских странах использовалось в 63-83% случаев при подозрении на наследственную аритмию [6].

Показано, что спонтанный ЭКГ-паттерн BrS может носить интермиттирующий или непостоянный характер и, поэтому воспроизводимость ЭКГ-паттерна BrS при повторных записях ЭКГ составляет лишь 25% [26]. В этих случаях холтеровское монитори-

рование ЭКГ может помочь в выявлении динамического ЭКГ-паттерна BrS типа 1, и тем самым, позволит исключить необходимость медикаментозной провокации. Кроме того, холтеровское мониторирование ЭКГ может использоваться в качестве диагностической альтернативы у детей, которые не могут выполнять нагрузочный тест, а также у людей, чьи симптомы связаны с эмоциями, а не с физическими упражнениями [32]. В случае подозрения на аритмогенный обморок иногда прибегают к имплантации кардиомонитора, осуществляющего контроль ЭКГ в течение от 6 мес. до двух лет, который может выявлять нарушения сердечного ритма [36].

#### **Электрофизиологическое исследование (ЭФИ)**

В большинстве случаев каналопатий применение ЭФИ с целью индуцирования ЖТ, не имеет подтвержденной пользы и, поэтому не является стандартным методом диагностики [8]. Показано, что прогностическая ценность положительного результата ЭФИ при различных видах каналопатий составляет 37-50%, отрицательного результата - 46-97% [22]. Возможность индукции ЖТ с использованием менее агрессивного режима электростимуляции (одним или двумя экстрасимулами) повышает прогностическую ценность метода. ЭФИ в основном рекомендуется для стратификации риска аритмических событий, определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у бессимптомных пациентов и оценки эффективности медикаментозной или абляционной терапии [8]. Однако невозможность индукции ЖТ не обязательно указывает на низкий риск аритмии, особенно у пациентов с клиническими признаками высокого риска.

По данным EHRA, в большинстве клиник Европы (82-98%) ЭФИ не используется для провокации желудочковых тахикардий, за исключением BrS, где 39% клиник сообщили о применении этого метода [6]. При этом индуцирование ЖТ или ФЖ, являющееся основной конечной точкой ЭФИ, выявляется в 60-70% случаев [22].

#### **Тесты медикаментозной провокации**

Если другой диагноз не установлен и характеристики ВСС могут соответствовать BrS, рекомендуются провокационные тесты с помощью антиаритмических препаратов класса I (аймалин, флекаинид, прокаинамид) у членов семьи первой степени родства со структурно нормальным сердцем [30]. После внутривенного введения препарата рекомендуют запись стандартной ЭКГ или холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с высокими отведениями V1-V3. Показано, что аймалин дает значительно больше положительных результатов, чем прокаинамид или флекаинид [12]. Несмотря на высокую чувствительность, проба с аймалином менее специфична. Так, у пациентов с типом LQT3, аритмогенной КМП правого желудочка и комплексами r-ST в отведениях V1-V3 может быть индуцирован ЭКГ-паттерн BrS типа 1 [30]. Поэтому положительная проба с аймалином не дает какой-либо полезной информации о риске аритмических событий у бессимптомных лиц с ЭКГ-паттерном BrS типа 2 или 3 [8]. Инфузия низких доз адреналина используется в качестве диагностической альтернативы у пациентов с

LQTS, которые не могут выполнять нагрузочный тест. Проба с адреналином продемонстрировала низкую чувствительность (28%) и высокую специфичность (98%) по сравнению с физической нагрузкой [13].

По данным EHRA, диагностическая медикаментозная провокация при подозрении на наследственную аритмию применяется несистематически в более половине клиник Европы [6]. Так, для диагностики BrS провокационный тест с блокатором натриевых каналов использовали 90% клиник и для диагностики CPVT пробу с изопротеренолом - 36% клиник. Кроме того, для диагностики LQTS, SQTs и ERS не прибегают к медикаментозной провокации 80-92% клиник, а при идиопатической ФЖ - 67% клиник.

### Визуализация сердца

Если речь идет о заболеваниях сердца с аритмией, в частности о гипертрофической или дилатационной КМП или аритмогенной КМП, то современные методы визуализации - эхокардиография или магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца могут давать дополнительную информацию [1, 7]. При этом рекомендуется проводить повторные МРТ и следить за любой эволюцией фенотипа. По данным EHRA, эхокардиография является наиболее распространенным исследованием, используемым в 72-84% аритмологических центров Европы [6]. При этом МРТ рекомендуется для обследования пациентов с BrS, ERS и идиопатической ФЖ чаще, чем для LQTS, SQTs и CPVT: 27-54% против 11-17%. Отдельные клиники предпочитают включать коронарную ангиографию в план обследования пациентов с подозрением на идиопатическую ФЖ (62% центров) и CPVT (27%) [33]. Биопсия миокарда и сигнал-усредненная ЭКГ включены в диагностическое обследование идиопатической ФЖ и BrS, но редко рекомендуются в качестве альтернативы.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АРИТМИЙ

В клинической практике для верификации наследственных аритмических синдромов широко используют диагностические шкалы балльной оценки, которые учитывают совокупное значение критериев: ЭКГ-паттерны, характер симптомов, семейный анамнез и результаты генетического теста [13, 15, 33]. Такой подход оправдан отсутствием абсолютных пороговых значений для удлиненного и укороченного интервалов QTc для диагностики LQTS и SQTs, а также трудностями дифференциации ЭКГ-паттерна BrS и конфигурации комплекса QRS-T при синдромах J-волны [6, 23, 31]. Например, пороговые интервалы QTc для подозрения / диагностики SQTs варьируют в широком диапазоне - от 220 до 360 мс: есть «серая зона» от 370 до 330 мс [15]. Эти сложности решаются в рамках диагностической шкалы SQTs, где различным величинам интервала QTc в зависимости от убедительности / вероятности диагноза зачисляют разные баллы. Так, за интервал QTc <370 мс присваивается 1 балл, за интервал QTc <350 мс - 2 балла и за интервал QTc <330 мс - 3 балла.

Кроме того, диагностические шкалы позволяют определять градации вероятности конкретного синдрома наследственной аритмии. Например, при пер-

воначальной оценке пациентов с признаками LQTS согласно шкале P.J.Schwartz et al. (2020), если сумма баллов составляет  $\leq 1$ , то это указывает на низкую вероятность LQTS, при 1,5-3 баллах - на промежуточную вероятность LQTS и при  $\geq 3,5$  балла - на высокую вероятность LQTS [13]. Несмотря на то, что диагностические шкалы обеспечивают системный подход к верификации диагноза, в случаях подозрения на каналопатии у членов семьи пробанда значение оценочной шкалы не будет высокочувствительным из-за неполной пенетрантности [8, 28].

Для диагностики BrS обычно пользуются консенсусным заключением экспертов HRS/EHRA/APHRs, а Шанхайская балльная шкала применяется в случаях лекарственно-индуцированного ЭКГ-паттерна BrS [12]. В этом случае для подтверждения диагноза, помимо ЭКГ-паттерна, требуется наличие одного из следующих критериев: задокументированная ФЖ / полиморфная ЖТ, обморок, ВСС в семье у лиц моложе 45 лет с негативным заключением аутопсии, ЭКГ-паттерн BrS типа 1 у членов семьи или ночное агональное дыхание [8, 25].

Для объективной оценки предтестовой вероятности CPVT была разработана диагностическая шкала, которая включает современные фенотипические характеристики CPVT [31]. К ним относятся факторы, которые повышают (возраст моложе 40 лет, генная позитивность, семейный анамнез) или понижают (желудочковая эктопия, ишемическая болезнь сердца, более длинный интервал QT) вероятность CPVT. Согласно этой шкале, 3,5-12 баллов соответствует высокой предтестовой вероятности CPVT, что означает наличие определенной или более 90%-ной вероятности CPVT. При этом стресс-индуцируемая полиморфная ЖТ при ЧСС >100 уд/мин приравнивается к 4 баллам, что аналогично положительному генетическому тесту на патогенный вариант [31]. Учитывая доминирующее положение стресс-индуцированной полиморфной ЖТ при CPVT, широкий круг пациентов может оказаться в категории «возможной» CPVT. Вероятно, будущие рекомендации позволят уточнить критерии высоковероятного диагноза CPVT, особенно в отношении большой доли негенотипированных или генотип-отрицательных пациентов.

### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

По данным EHRA, около 40% пациентов и их родственников не проходят генетическое тестирование [6, 19]. Понимание генетических и молекулярных основ каналопатий может способствовать улучшению профилактики ВСС. Современные технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing) позволяют исследовать панель нарушений ритма сердца, включающую в себя 40 генов, а также их мутаций, связанных с развитием каналопатий [19]. Для генетического тестирования важным является подтверждение связи выявленных генетических изменений с клиническим фенотипом. Поэтому вероятность положительного теста наиболее высока у лиц с высокой фенотипической пенетрантностью [18].

Для всех предполагаемых диагнозов, связанных с каналопатиями, необходимо обосновать показания к генетическому тестированию. Генетическое тестирование играет важную роль в выявлении «предсимптомных» или «малосимптомных» молодых лиц с генетическим фенотипом, ассоциированным с риском развития ВСС, что позволяет своевременно проводить профилактические меры [19, 37].

Необходимо отметить, что Российские клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» разработаны на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК), с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи [38, 39]. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) и уровни достоверности доказательств (УДД) для обоснования проведения диагностического генетического тестирования тесно связаны с вероятностью положительного теста в зависимости от наследственного аритмического синдрома.

Согласно этим клиническим рекомендациям [38, 39], проведение комплексного генетического анализа на выявление возможных мутаций в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* (LQT1-3 - наиболее распространенные формы заболевания) рекомендовано всем пациентам, имеющим клинические проявления LQTS, отягощенный семейный анамнез и удлинение интервала QTc, зарегистрированное на ЭКГ в покое или при проведении провокационных диагностических проб (ЕОК IA или УУР С, УДД 5), а также всем пациентам, не имеющим характерных для LQTS клинических симптомов, при регистрации на ЭКГ удлинения интервала QTc >500 мс при отсутствии других возможных причин удлинения интервала QT (ЕОК IA или УУР С, УДД 5).

В случае обнаружения у пациентов с LQTS и BrS генетических мутаций, проведение скрининга, направленного на выявление характерных для этих заболеваний мутаций, рекомендовано всем близким родственникам, даже при отсутствии у них характерных для этих заболеваний клинических проявлений и изменений ЭКГ для оценки индивидуального прогноза (ЕОК IIaB или УУР С, УДД 5) [38, 39]. В то же время, проведение генетического тестирования лицам, имеющим ЭКГ-изменения 2 и 3 типов BrS, при отсутствии у них клинических проявлений и отягощенного по ВСС семейного анамнеза в настоящее время не рекомендовано (ЕОК IIIС или УУР С, УДД 5) [38, 39].

Проведение генетического тестирования на обнаружение мутаций в генах *RyR2* и *CASQ2* рекомендовано всем пациентам с CPVT и пациентам, клинические проявления которых с большой вероятностью могут быть обусловлены этим заболеванием, особенно при отягощенном семейном анамнезе для стратификации риска (ЕОК IC или УУР С, УДД 5) [38, 39]. Пациентам с SQTs рекомендовано проведение комплексного молекулярно-генетического скрининга (выявление наиболее частых мутаций в генах *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*) для выявления персональных рисков (ЕОК IC или УУР С, УДД 5) [38, 39]. При этом следует учитывать низкую чувствительность методов в диагностике этого заболевания.

В зависимости от уровня имеющихся доказательств генетический вариант может быть охарактеризован как: доброкачественный; вероятно, доброкачественный; вариант неопределенной значимости; вероятно, патогенный; патогенный [18]. Патогенный вариант подтверждает клинический диагноз и может служить прогностическим или терапевтическим ориентиром, а также иметь большое значение для последующего скрининга членов семьи. За редкими исключениями, вариант неопределенной значимости не может использоваться для ведения пробанда или прогностической оценки бессимптомных членов семьи [40].

Также важно отметить, что в консенсусном заключении экспертов EHRA/HRS/APHRs/LANHS (2022) изложена концепция «ключевых генов» по версии ClinGen (Clinical Genome Resource), то есть генов, которые для каждого варианта должны быть включены в «идеальный» скрининг, чтобы повысить достижение клинически полезных результатов [18]. Чувствительность тестов, предлагаемых для рутинных генетических исследований, для всех типов LQTS и CPVT в среднем составляет 65% и 60% соответственно, при SQTs - 40% и при BrS - 25-30% [18].

Как известно, наиболее убедительным доказательством в поддержку патогенности вариантов является сегрегация по фенотипу у нескольких членов семьи [8, 28]. Поэтому положительный генетический тест у пробанда дает возможность для каскадного тестирования родственников первой степени родства на наличие патогенного варианта. В целом каскадный скрининг рекомендуется, когда результаты повлияют на клиническое ведение. Если у членов семьи пробанда генетическое тестирование дало отрицательный результат (не выявлено вероятно патогенного или патогенного варианта), то необходимо проводить регулярный клинический скрининг, поскольку существует значительная фенотипическая гетерогенность в возрасте манифестации заболевания у членов одной семьи [25, 34].

Как известно, что в 30-40% случаев необъяснимой внезапной смерти аутопсия не выявляет причины смерти, несмотря на токсикологический и гистопатологический анализы [41]. В этих случаях основной предполагаемой причиной смерти является внезапная аритмическая смерть, связанная со скрытой наследственной аритмией [8]. Поэтому, согласно рекомендациям, в случаях необъяснимой внезапной смерти и при подозрении на наследственные заболевания показано посмертное генетическое тестирование (молекулярная аутопсия), а в случае выявления патогенного или вероятно патогенного варианта рекомендуют каскадный семейный скрининг (ЕОК IC или УУР С, УДД 5) [38, 39].

Необходимо отметить, что благодаря появлению высокопроизводительных методов секвенирования ДНК стало доступным крупномасштабное секвенирование с использованием панкардиальных панелей (обычно 50-100 генов, связанных с сердцем) вплоть до секвенирования всего экзона и всего генома в когортах с ранее необъяснимой ВСС [41]. Одним из важных открытий этого стал высокий уровень патогенных вариантов в генах, вовлеченных в наследственную КМП, на долю которых приходится до 70% клинически поддаю-

щихся лечению патогенных вариантов при необъяснимой ВСС [41-43].

Также показано, что комбинация молекулярной аутопсии и клинико-генетического исследования выживших родственников увеличивает вероятность идентификации патогенного или вероятно патогенного варианта, а дополнительный независимый результат молекулярной аутопсии составляет 15-30% [44]. Несмотря на это, в клинической практике только 70% врачей рассматривали молекулярную аутопсию при подозрении на наследственную причину внезапной смерти [2, 10].

### ПРОБЛЕМЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТА

Растет генетическая и фенотипическая гетерогенность и появляется все больше свидетельств того, что некоторые наследственные аритмии являются олигогенными заболеваниями [18, 45], которые представляют дополнительные трудности в генетической идентификации. Поэтому выбор панели генетических тестов, и интерпретация результатов генотипирования требуют высокого уровня специальных знаний и междисциплинарный подход. Идентификация патогенного варианта увеличивает риск развития фенотипа, но не приравнивается к клиническому диагнозу. Также отрицательный результат генетического теста никогда не исключает обоснованный клинический диагноз. Если результат положительный, то его правдоподобность необходимо проверить, поскольку может оказаться, что выявленная мутация не является причиной или единственной причиной заболевания [18].

Из-за повторения фенотипов и генетической гетерогенности выбор правильного теста для генотипирования может быть затруднен. При этом аналогичный фенотип может быть вызван мутациями в разных генах (синдром «генетического перекрытия») [11, 17]. С другой стороны, одна и та же мутация может привести к разным фенотипам даже в одной семье (переменная экспрессивность): например, члены семьи с одинаковой мутацией гена *SCN5A* могут иметь разные фенотипы, такие как BrS, LQTS и аномалии проводимости сердца [19].

Поэтому без предполагаемого диагноза нет смысла проводить общий генетический тест для скрининга каждого известного гена, связанного с ВСС [8]. Такой скрининг часто обнаруживает варианты / мутации, которые не были причиной заболевания в конкретном случае. Даже при наличии предполагаемого диагноза, иногда результаты не могут быть правильно интерпретированы без генетического и клинического обследования родственников, особенно если рассматриваемая мутация до сих пор неизвестна. Кроме того, идентификация большого количества второстепенных генов, отвечающих за несколько вариантов, увеличивает неопределенность интерпретации генетического теста [18].

Необходимо отметить, что генетические варианты внезапной смерти у молодых часто остаются как варианты неопределенной значимости в течение многих лет, что затрудняет их ведение [38]. Эти семьи следуют вести так, как если бы они имели отрицательный гено-

тип, и варианты неопределенной значимости не должны влиять на клинические решения по ведению. Однако некоторые из них могут быстро перейти в вероятно патогенные варианты после тщательной проверки и, поэтому лечение и избегание определенных триггеров аритмии у бессимптомных пациентов могут благоприятно повлиять на течение заболевания.

Генетические исследования заболеваний в основном сосредоточены на изменениях первичной структуры ДНК, связанных с изменениями в транскрипции и трансляции генов [18]. Однако существует большое количество случаев наследственных желудочковых аритмий с нормальной структурой сердца, в которых причинный ген не был обнаружен. Среди потенциальных причин генетически неопределенных результатов могут быть эпигенетические факторы, влияющие на экспрессию генов восприимчивости к желудочковым аритмиям [46]. Например, при BrS было зарегистрировано около 20 патогенных генов, но комплексные факторы одного гена и полигенные факторы, по-прежнему составляют 60-80% неизвестных причин заболевания [12, 45].

Учитывая, что первичные КМП нередко до развития кардиомиопатической картины, проявляются различными аритмиями, они могут быть интерпретированы как первичные электрические болезни [44]. Поэтому, у пациентов с подозрением на КМП или наследственную аритмию комплексное генетическое тестирование имеет высокую диагностическую ценность и может перевесить бремя неопределенных результатов тестирования.

### ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ И КОМПЕТЕНЦИИ ВРАЧЕЙ ПО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АРИТМИЯМ

Учитывая редкость наследственной аритмии в популяции, фенотипическую вариабельность и преобладание бессимптомных членов семьи пробанда, осведомленность врачей играет важную роль в выявлении этих пациентов в клинической практике [5, 28]. Кроме того, эти пациенты нередко обращаются к врачам разных специальностей, что может привести к ошибочной или поздней диагностике наследственной аритмии и, следовательно, они могут оставаться без эффективного лечения, несмотря на высокий риск ВСС [2, 6, 35].

В связи с этим в последние годы особое внимание уделяют изучению осведомленности врачей о наследственных аритмиях и их отношения к выполнению необходимых диагностических процедур, включая направление в специализированные клиники для консультирования [6]. В многоцентровом исследовании, проведенном под эгидой EHRA, изучалась текущая практика ведения молодых пациентов, перенесших ВСС [1]. Результаты онлайн-опроса выявили непоследовательный подход к использованию нагрузочного стресс-теста, медикаментозной провокации и генетического тестирования. При этом 2/3 врачей не обсуждали результаты генетических тестов с генетиком, аутопсия внезапно умерших проводилась только в 43% случаев, а посмертное генетическое тестирование - в 37% случаев.

Врачи общей практики могут сыграть существенную роль в выявлении лиц с подозрением на наслед-

ственные аритмии, направляя их на генетическое консультирование. Так, опрос 106 врачей общей практики показал, что из них только 40% в своей практике наблюдали молодых пациентов с семейным анамнезом ВСС [28]. Несмотря на важность сбора семейного анамнеза для выявления и надлежащего лечения генетического заболевания, только 21% врачей общей практики и 46% кардиологов сообщали, что наследственная аритмия была диагностирована в результате семейного скрининга. Из них около 40% врачей общей практики и 30% кардиологов вообще не рассматривали дальнейшие исследования при наличии семейного анамнеза ВСС в молодом возрасте.

В другом исследовании анкетирование 154 врачей хирургического профиля (общие хирурги, акушеры, анестезиологи) показало, что большинство участников (80%) не обладали должными знаниями о ВСС или наследственной аритмии [47]. Участники опроса оценивали важность знаний о наследственной аритмии для их профессиональной работы следующим образом: 35% считают, что «это совсем не важно»; 32% назвали это «умеренно важно» и 28,5% были уверены, что «это очень важно». После проведенного опроса 95% респондентов заявили о своем желании получить дополнительное образование о наследственной аритмии посредством онлайн-сессий или очных семинаров.

Также следует отметить важность обучения пациентов управлением триггерами, связанными с наследственной аритмией. По данным EHRA, почти во всех клиниках (86-93%) пациенты с установленным диагнозом наследственной аритмии получали информацию о важности избегания специфических триггеров аритмических событий [6]. Кроме того, пациенты информировались о своем заболевании с помощью соответствующих веб-сайтов (77%) и информационных буклетов (56%). После начала терапии 68% пациентов наблюдались у кардиолога в университетских клиниках, 14% пациентов - у электрофизиолога, 13% пациентов - у кардиолога в больнице и 5% пациентов - у врачей общей практики.

Таким образом, проведенные данные свидетельствуют о неудовлетворительном соблюдении общепринятых рекомендаций в реальной клинической практике. Поэтому, устранение возможных причин поздней или ошибочной диагностики наследственных аритмий, включая реализацию образовательных программ среди врачей по вопросам ВСС и наследственных аритми-

ях, позволят повысить эффективность оказания медико-генетической помощи пациентам с подозрением на каналопатии и членам их семей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный анализ результатов обследования и ведения пациентов с наследственными аритмиями в реальной клинической практике дает основание полагать, что несмотря на жизнеугрожающие последствия нарушений ритма и проводимости сердца для самих пациентов и членов их семей, отсутствует оптимальное решение комплекса проблем, связанных с сердечными каналопатиями. Наряду с разработкой и постоянным совершенствованием клинических рекомендаций по выявлению и ведению пациентов с высоким риском внезапной аритмической смерти, в том числе при наследственных аритмических синдромах, их реализация в клинических условиях сопряжена с трудностями, которые порой могут оказать катастрофическое влияние.

Наряду с нерешенными проблемами, связанными с генетической идентификацией наследственных аритмических синдромов, важное значение имеют строгое соблюдение актуальных клинических рекомендаций врачами, обеспечение междисциплинарного подхода к ведению этих пациентов, и стимулирование преподавания образовательных программ по наследственным аритмиям с целью улучшения компетенций профильных врачей. Кроме того, является актуальным объединение усилий различных медицинских учреждений по созданию единой информационной базы данных этих пациентов и создание дополнительных профильных центров и/или отделений кардиогенетики, координирующих работу по оказанию медико-генетической помощи затронутым пациентам и членам их семей.

При рассмотрении тактики обследования пациентов с подозрением на наследственные аритмии также необходимо учитывать, что в клинической практике LQTS и BrS составляют более 2/3 случаев. Синкопе и внезапная смерть являются признаками примерно 40% популяции наследственной аритмии, тогда как большинство этих пациентов диагностируются, когда они бессимптомны. В заключение следует отметить, что в совокупности решение этих задач может способствовать лучшей оценке эпидемиологии наследственных аритмий и помочь в эффективной профилактике внезапной аритмической смерти.

## ЛИТЕРАТУРА

- Behr ER, Scrocco C, Wilde AAM, et al. Investigation on sudden unexpected death in the young in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2022;24(2): 331-339. <https://doi.org/10.1093/europace/euab176>.
- Priori SG, Marino M. Sudden cardiac death in the young: are we still missing the opportunity to prevent recurrences in the family? *Heart Rhythm*. 2021;18(10): 1645-1646. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.06.1179>.
- Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1): 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.026>.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1): 58. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7>.
- Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(4): 205-215. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0266-2>.
- Conte G, Scherr D, Lenarczyk R, et al. Diagnosis, family screening, and treatment of inherited arrhythmogenic diseases in Europe: results of the European Heart Rhythm

- Association Survey. *Europace*. 2020;22(12): 1904-1910. <https://doi.org/10.1093/europace/eaad223>.
7. Zeljkovic I, Gauthey A, Manninger M, et al. Genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and cardiomyopathies: results of the European Heart Rhythm Association survey. *EP Europace*. 2024;26(9): euae216. <https://doi.org/10.1093/europace/eaad216>.
8. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: Медпрактика-М 2018:247с. [Shlyahoto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines on risk stratification and prevention of sudden cardiac death (2-nd edition) М.: MEDPRACTICA-M 2018:247p. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-98803-397-4.
9. Janzen ML, Davies B, Laksman ZWM, et al. Management of inherited arrhythmia syndromes: a HiRO consensus handbook on process of care. *Canadian Journal of Cardiology Open*. 2023;5(4): 268-284. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2023.02.006>.
10. van den Heuvel LM, Do J, Yeates L, et al. Global approaches to cardiogenetic evaluation after sudden cardiac death in the young: a survey among health care professionals. *Heart Rhythm*. 2021;18(10): 1637-1644. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.03.037>.
11. Peltenburg PJ, Crotti L, Roston TM, et al. Current gaps in knowledge in inherited arrhythmia syndromes. *Netherlands Heart Journal*. 2023;31(7-8): 272-281. <https://doi.org/10.1007/s12471-023-01797-w>.
12. Nakano Y, Shimizu W. Brugada syndrome as a major cause of sudden cardiac death in Asians. *Journal of the American College of Cardiology: Asia*. 2022;2(4): 412-421. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.03.011>.
13. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management, and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022;108: 332-338. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318259>.
14. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, et al. Andersen-Tawil syndrome: a comprehensive review. *Cardiology in Review*. 2021;29: 165-177. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000326>.
15. Бокерия ЛА, Проничева ИВ, Сергуладзе СЮ. Синдром короткого интервала QT и внезапная сердечная смерть: последние клинические и генетические достижения. *Анналы аритмологии*. 2022;19(3): 196-206. [Bockeria LA, Pronicheva IV, Serguladze SYu. Short QT syndrome and sudden cardiac death: recent clinical and genetic advances. *Annaly aritmologii*. 2022;19(3): 196-206. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2022.3.9>.
16. Bains S, Neves R, J. Bos M, et al. Phenotypes of overdiagnosed long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(5): 477-486. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.036>.
17. Martínez-Barríos E, Cesar S, Cruzalegui J, et al. Clinical genetics of inherited arrhythmogenic disease in the pediatric population. *Biomedicines*. 2022;10(1): 106. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010106>.
18. Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19(7): e1-e59. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.03.1225>.
19. Specterman MJ, Behr E. Cardiogenetics: the role of genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and sudden death. *Heart*. 2023;109(6): 434-441. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320015>.
20. Искендеров БГ, Лохина ТВ, Молокова ЕА. и др. Врожденный синдром удлиненного интервала QT: генетическая архитектура, стратификация риска и терапевтические подходы. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024;12(42): 5-15. [Iskenderov BG, Lokhina TV, Molokova EA, et al. Congenital long QT syndrome: genetic architecture, risk stratification and treatment approaches. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024;12(42): 5-15 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2024-42-5-15>.
21. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation*. 2020;142(4): 324-338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956>.
22. Singh M, Morin DP, Link MS. Sudden cardiac death in long QT syndrome, Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(3): 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.05.006>.
23. Voskoboinik A, Hsia H, Moss J, et al. The many faces of early repolarization syndrome: a single-center case series. *Heart Rhythm*. 2020;17(2): 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.09.013>.
24. Schwartz PJ. 1970-2020: 50 years of research on the long QT syndrome: from almost zero knowledge to precision medicine. *European Heart Journal*. 2021;42(11): 1063-1072. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa769>.
25. Minier M, Probst V, Berthome P, et al. Age at diagnosis of Brugada syndrome: influence on clinical characteristics and risk of arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2020;17(5 Pt A): 743-749. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.11.027>.
26. Domain G, Steinberg C, Davies B, et al. Long-term monitoring to detect risk of sudden cardiac death in inherited arrhythmia patients. *Canadian Journal of Cardiology Open*. 2024;6(9): 1066-1074. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2024.05.007>.
27. Guo S, Zha L. Pathogenesis and clinical characteristics of hereditary arrhythmia diseases. *Genes*. 2024;15(11): 1368. <https://doi.org/10.3390/genes15111368>.
28. Piciacchia F, Auricchio A, Behr ER, et al. Family history of sudden cardiac death in the young and inherited arrhythmia syndromes: awareness and attitudes of general practitioners and private practice cardiologists. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2023;16: 92-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.122.003913>.
29. Franklin WH, Laubham M. Neurologic complications of genetic channelopathies. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021;177: 185-188. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819814-8.00014-7>.
30. Badura K, Bufawska D, Dabek B, et al. Primary electrical heart disease - principles of pathophysiology and genetics. *International Journal of Molecular Sciences*.

- 2024;25(3): 1826. <https://doi.org/10.3390/ijms25031826>
31. Aggarwal A, Stolar A, Alam MM, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: clinical characteristics, diagnostic evaluation and therapeutic strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(6): 1781. <https://doi.org/10.3390/jcm13061781>.
32. Yang Y, Lv TT, Li SY, et al. Utility of provocative testing in the diagnosis and genotyping of congenital long QT syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(14): e025246. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025246>.
33. Kim CW, Aronow WS, Dutta T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Cardiology in Review*. 2020;28(6): 325-331. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000302>.
34. Kallas D, Roston TM, Franciosi S, et al. Evaluation of age at symptom onset, proband status, and sex as predictors of disease severity in pediatric catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2021;18(11): 1825-1832. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.07.061>.
35. Shlobin NA, Thijs RD, Benditt DG, et al. Sudden death in epilepsy: the overlap between cardiac and neurological factors. *Brain Commun*. 2024;6(5): fcae309. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae309>.
36. Balfe C, Durand R, Crinion D, et al. The evidence for the implantable loop recorder in patients with inherited arrhythmia syndromes: a review of the literature. *Europace*. 2022;24(5): 706-712. <https://doi.org/10.1093/europace/euab256>.
37. Логинова ЕН, Кирх ЕА, Нечаева ГИ. и др. Роль генетических исследований в профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца у молодых. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10): 4991. [Loginova EN, Kirkh EA, Nechaeva GI, et al. Role of genetic research in the prevention of life-threatening rhythm and cardiac conduction disorders in young people. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10): 4991. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4991>.
38. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуций Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. [Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Neminsky N.M. 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>.
39. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
40. Martin S, Jenewein T, Geisen C, et al. Re-evaluation of variants of uncertain significance in patients with hereditary arrhythmogenic disorders. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2024;24(1): 390. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04065-w>.
41. Martínez-Barrios E, Grassi S, Brión M, et al. Molecular autopsy: twenty years of post-mortem diagnosis in sudden cardiac death. *Frontiers of Medicine*. 2023;10: 1118585. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1118585>.
42. Lyng TH, Albert CM, Basso C, et al. Autopsy of all young sudden death cases is important to increase survival in family members left behind. *Europace*. 2024;26(6): euae128. <https://doi.org/10.1093/europace/euae128>.
43. Isbister JC, Semsarian C. The role of the molecular autopsy in sudden cardiac death in young individuals. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21: 215-216. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-00989-0>.
44. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *Journal of the American Medical Association: Cardiology*. 2022;7(9): 966-974. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2455>
45. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on genetic basis of Brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19): 7155. <https://doi.org/10.3390/ijms21197155>.
46. Wang M, Tu X. The genetics and epigenetics of ventricular arrhythmias in patients without structural heart disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9: 891399. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.891399>.
47. McGlinchey L, Barr O, Black P. Healthcare professionals' knowledge of inherited cardiac arrhythmias (ICA) their views towards and confidence in caring for a person with an ICA in a surgical environment. *European Heart Journal*. 2022;43(Suppl.2): ehac544.670. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.670>.

<https://doi.org/10.35336/VA-1434><https://elibrary.ru/XEXZIN>

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ  
ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ  
ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Н.Ю.Хорькова, Т.П.Гизатулина, А.В.Белокурова, А.В.Мамарина**

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

*Представлены клинические наблюдения возможности применения теста тромбодинамики (ТД) в сравнении со стандартными тестами гемостаза у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и выявленным тромбозом ушка левого предсердия на фоне постоянного приема оральных антикоагулянтов. Было показано, что перевод с одного прямого орального антикоагулянта (ПОАК) на другой (с иным механизмом действия), а также с ПОАК на варфарин может изменить состояние свертывающей системы плазмы крови в сторону как гипер-, так и гипокоагуляции. В отличие от стандартных тестов гемостаза тест ТД может применяться для оценки протромботического статуса пациента с ФП и персонализированного подбора эффективной антикоагулянтной терапии.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; тромбоз ушка левого предсердия; оральные антикоагулянты; тест тромбодинамики

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 09.11.2024 **Исправленная версия получена:** 11.02.2025 **Принята к публикации:** 27.02.2025

**Ответственный за переписку:** Хорькова Наталья Юрьевна, E-mail: [Khorkova@infarkta.net](mailto:Khorkova@infarkta.net)

Н.Ю.Хорькова - ORCID ID 0000-0002-7083-3214, Т.П.Гизатулина - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, А.В.Белокурова - ORCID ID 0000-0002-6049-8985, А.В. Мамарина - ORCID ID 0000-0002-8160-7060

**Для цитирования:** Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Белокурова АВ, Мамарина АВ. Возможности контроля эффективности антикоагулянтной терапии с помощью теста тромбодинамики у пациентов с тромбозом ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий: клинические наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1434>.

THE POSSIBILITIES OF MONITORING THE EFFECTIVENESS OF ANTICOAGULANT THERAPY  
USING A THROMBODYNAMICS TEST IN PATIENTS WITH LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS  
WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: CLINICAL CASES

**N.Yu.Khorkova, T.P.Gizatulina, A.V.Belokurova, A.V.Mamarina**

*Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, Tyumen, 625026, Melnikaite 111.*

*Clinical observations of the possibility of using the thrombodynamics test (TD) in comparison with standard hemostasis tests in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and detected thrombosis of the left atrial appendage against the background constant oral anticoagulants are presented. It has been shown that the transfer from one direct oral anticoagulant (DOACs) to another (with a different mechanism of action), as well as from DOACs to warfarin, can change the state of the blood plasma coagulation system towards both hyper- and hypocoagulation. Unlike standard hemostasis tests, TD can be used to assess the prothrombotic status of a patient with AF and personalized selection of effective anticoagulant therapy.*

**Key words:** atrial fibrillation; thrombosis of the left atrial appendage; oral anticoagulants; thrombodynamics test

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 09.11.2024 **Revision received:** 11.02.2025 **Accepted:** 27.02.2025

**Corresponding author:** Khorkova Natalya, E-mail: [Khorkova@infarkta.net](mailto:Khorkova@infarkta.net)

**For citation:** Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, Mamarina AV. The possibilities of monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy using a thrombodynamics test in patients with left atrial appendage thrombosis with non-valvular atrial fibrillation: clinical cases. *Journal of Arrhythmology*. 2025; 2025;32(2): e1-e7. <https://doi.org/10.35336/VA-1434>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - прогностически неблагоприятное нарушение ритма, сопровождающееся пятикратным увеличением риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1]. Тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) является основным источником ТЭО при неклапанной ФП [2]. Согласно европейским и национальным рекомендациям, для снижения риска ТЭО пациентам с неклапанной ФП в качестве препаратов первой линии предпочтительнее назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в сравнении с антагонистами витамина К [1, 2]. При этом даже на фоне постоянного приема адекватной антикоагулянтной терапии, в том числе варфарина под строгим контролем международного нормализованного отношения (МНО) крови, риск тромбообразования полностью не устраняется: частота обнаружения тромбов в УЛП составляет по разным литературным источникам от 0,5 до 8,3% [3, 4, 5].

Для изучения возможных механизмов тромбообразования представляет интерес оценка состояния гемостаза на фоне приема антикоагулянтной терапии, поскольку гиперкоагуляция является одним из факторов триады Вирхова. Как известно, назначение и подбор дозы варфарина должны сопровождаться строгим контролем уровня МНО крови. Что касается ПОАК, то в рутинной практике коагулологические методы не используются для мониторинга антикоагулянтной терапии, в том

числе с целью коррекции дозы препарата [6, 7]. Согласно Европейскому практическому руководству по использованию ПОАК у пациентов с неклапанной ФП

назначение стандартных тестов гемостаза и специфичных тестов для более точного определения концентрации ПОАК в плазме крови рекомендовано только при экстренных вмешательствах (инсульте, кровотечении, операциях) [7].

По данным анализа современной литературы, динамика основных лабораторных показателей системы плазменного гемостаза на фоне проведения антикоагулянтной терапии изучена недостаточно. В этой связи перспективным является персонализированный подход к подбору антикоагулянтной терапии, основанный на контроле её эффективности с применением нового глобального метода диагностики коагуляционного звена свертывающей системы крови - теста тромбодинамики (ТД) [8]. Немногочисленные публикации посвящены изучению

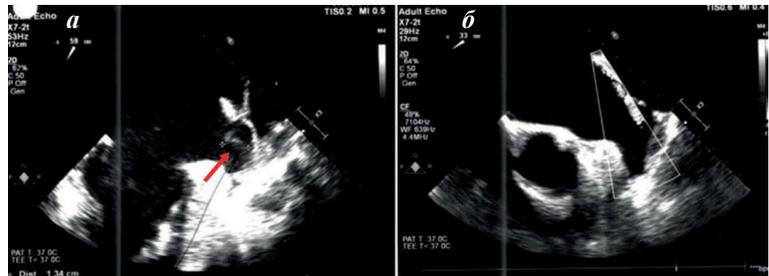
параметров теста ТД у паци-

ентов с ФП в сложных клинических ситуациях, когда требуется подтверждение эффективности действия конкретного антикоагулянта: например, на фоне выявленного тромбоза УЛП или перенесенной транзиторной ишемической атаки [9, 10].

#### Суть метода теста ТД

Данный тест позволяет оценить как качественные, так и количественные характеристики коагуляционного состояния плазмы крови и провести анализ пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка *in vitro* [8].

Тест ТД проводится с помощью лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2». Предварительно подготовленные образцы бестромбоцитарной плазмы крови помещают в 2 канала измерительной кюветы, в которую вводят специальную вставку-активатор. На торцы вставки-активатора нанесено покрытие, содержащее липиды и тканевой фактор. В момент соприкосновения плазмы крови с вставкой-активатором инициируется процесс свер-



**Рис. 1. ЧпЭхоКГ больного Ш.: а - мягкий тромб (указан стрелкой) в устье УЛП на фоне приема апиксабана, б - отсутствие тромбоза УЛП на фоне приема дабигатрана.**

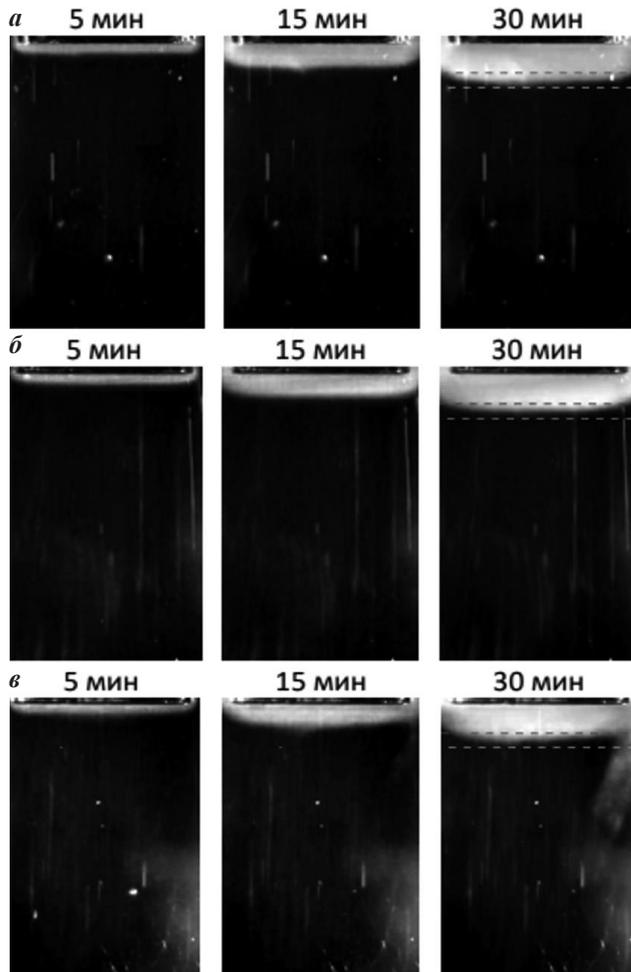
**Таблица 1.**

**Показатели тестов  
гемостаза фоне приема  
апиксабана и  
дабигатрана у  
пациента Ш.**

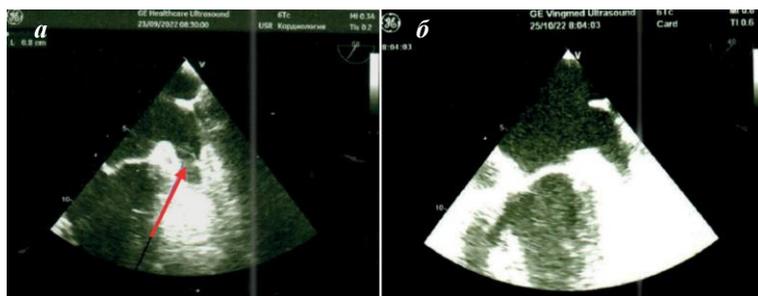
Параметры	Референсные значения	Апиксабан 10 мг/сут	Дабигатран 300 мг/сут (3 дня)	Дабигатран 300 мг/сут (1 месяц)
Стандартные тесты гемостаза				
АЧТВ, сек	26-36	34,8	49,1	-
ПТИ, %	80-120	90,6	85,3	-
МНО	0,95-1,2	1,17	1,33	-
ТВ, сек	15-20	16,2	>250	-
Фибриноген, г/л	2-4	3,76	3,54	-
Тесты тромбодинамики				
Vi, мкм/мин	38-56	48,5	42,9	42,8
Vst, мкм/мин	20-29	27,3	25,1	25
Tlag, мин	0,6-1,5	1,1	1,5	1,5
CS, мкм	800-1200	1039	955	940
D, у.е.	15000-32000	25765	24163	17698
Tsp, мин	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют

Примечание: здесь и далее  
АЧТВ - активированное  
частичное тромбопла-  
стиновое время; МНО -  
международное  
нормализованное  
отношение; ПТИ -  
протромбиновый индекс; ТВ -  
тромбиновое время; Vi -  
начальная скорость; Vst -  
стационарная скорость; Tlag -  
задержка роста; CS - размер  
сгустка через 30 ми-  
нут; D -  
плотность; Tsp - время  
появления спонтанных  
сгустков.

тивания, приводящий к росту фибринового сгустка. Этот процесс регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки цифровой фотокамерой при помощи метода темного поля (регистрация картины светорассеяния) в течение 30 мин. Полученная в результате этого серия фотоизображений показывает, как размеры, форма и структура фибринового сгустка меняются во времени [11]. На основе анализа зареги-



**Рис 2.** Снимки фибринового сгустка, полученные на 5, 15 и 30 минуте теста ТД, на фоне приема аписабана и дабигатрана у пациента Ш., где а - рост фибринового сгустка на фоне 1 месяца приема аписабана, б - через 3 дня приема дабигатрана и в - через 1 месяц приема дабигатрана. На снимках б и в отмечается нормокоагуляция, спонтанные сгустки отсутствуют, что отражает оптимальный антикоагулянтный эффект ПОАК.



**Рис 3.** ЧпЭхоКГ пациента Ц.: а - мягкий пристеночный тромб в УЛП (указан стрелкой) на фоне приема дабигатрана; б - отсутствие тромба в УЛП на фоне приема варфарина.

стрированных изображений с растущим в кювете фибриновым сгустком программное обеспечение строит зависимости размера сгустка и площади спонтанных сгустков от времени. Полученные кривые позволяют рассчитать следующие количественные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка: задержку роста сгустка ( $T_{lag}$ ), скорость роста сгустка ( $V$ ), начальную скорость роста сгустка ( $V_i$ ), стационарную скорость роста сгустка ( $V_{st}$ ) и размер сгустка через 30 мин ( $CS$ ), плотность сгустка ( $D$  - интенсивность светорассеяния). Кроме того, вычисляют время появления спонтанных сгустков ( $T_{sp}$  - время до заполнения спонтанными сгустками 5% площади кюветы вдали от фронта основного сгустка).

Для оценки эффективности антикоагулянтной терапии забор крови рекомендуется проводить на остаточной концентрации антикоагулянта в случае, если пациент принимает ПОАК. Если пациент получает варфарин, то тест проводится в утренние часы не ранее, чем на 7-й день терапии варфарином.

Ниже представлены клинические наблюдения, демонстрирующие возможности применения ТД, в сравнении со стандартными тестами гемостаза, для подбора антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП и выявленным тромбозом УЛП.

#### Клиническое наблюдение №1

Пациент Ш., 42 лет, поступил в клинику в апреле 2024 г. с жалобами на учащенное сердцебиение, одышку при ходьбе в быстром темпе, общую слабость. Из анамнеза заболевания: диагноз артериальной гипертензии установлен 5 лет назад, регулярно гипотензивные препараты не принимал. Ухудшение самочувствия отметил в феврале 2024 г., когда впервые после прибытия на место работы вахтовым способом развился приступ учащенного неритмичного сердцебиения: на ЭКГ - ФП с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 110 в 1 мин., пароксизм купирован после приема бисопролола. В дальнейшем приступы ФП рецидивировали с последующим переходом в персистирующую форму предположительно 2 месяца назад (на серии ЭКГ постоянно регистрировалась ФП с ЧЖС от 100 до 116 в мин.).

При проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены: гипокинез миокарда нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), площадь зоны асинергии 20%, дилатация обоих предсердий, объем левого предсердия (ЛП) 107 мл, снижение фракции выброса ЛЖ до 46%. Перед направлением в стационар для проведения коронароангиографии (КАГ) и решения вопроса о проведении катетерной абляции (КА) пациент в течение 1 месяца принимал следующие препараты:

метопролола суцинат 100 мг/сут, периндоприл 2 мг/сут, аписабан 5 мг 2 раза в день, розувастатин 20 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут. По результатам КАГ данных за стенотическое поражение коронарных артерий не обнаружено. При проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ): в полости ЛП и УЛП выявлен эффект выраженного

спонтанного эхоконтрастирования (СПЭК), УЛП при цветном доплеровском картировании контрастировалось частично, отмечено снижение скорости кровотока в УЛП до 30 см/сек, в устье УЛП обнаружен мягкий подвижный неорганизованный пристеночный тромб диаметром 14 мм (рис. 1а). По данным лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, тиреотропный гормон), значимых отклонений от референсных значений не выявлено. Установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевое АД  $\leq 130/70-79$  мм рт.ст. Осложнения: Фибрилляция предсердий, персистирующая форма.  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  - 2,  $\text{HAS-BLED}$  - 0. Вторичная дилатация предсердий. Мягкий пристеночный тромб в устье УЛП. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ПА с умеренно сниженной фракцией выброса (46%), II ФК (NYHA).

Для уточнения состояния гемостаза проведены следующие исследования: активированное частичное тромбoplastинное время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с выражением результата в виде протромбинового индекса (ПТИ) и МНО, тромбиновое время (ТВ), фибриноген, тест ТД. При анализе показателей стандартных тестов гемостаза и ТД (табл. 1) на фоне приема апиксабана отклонений от референсных значений не было выявлено. При оценке теста ТД обращало внимание отсутствие удлинения параметра задержки роста сгустка (Ptag) на фоне приема апиксабана, в связи с чем проведена коррекция антикоагулянтной терапии: апиксабан был заменен на ПООАК с другим механизмом действия - дабигатран в дозе 300 мг в сутки. На 3-и сутки приема дабигатрана, по данным стандартных тестов гемостаза,

отмечено повышение АЧТВ и ТВ. Тест ТД также показал положительную динамику в виде уменьшения скоростей образования сгустка, его плотности, удлинения Ptag. В динамике через 1 месяц на фоне приема дабигатрана основные показатели ТД ( $V_{st}$ ,  $V_i$ , Ptag, CS) сохранялись на прежнем уровне, при этом отмечалось дальнейшее уменьшение плотности сгустка с 24163 до 17698 у.е. По данным ЧпЭхоКГ, выполненной через 1 месяц: УЛП контрастировалось полностью, в полости ЛП и УЛП сохранялся эффект слабого СПЭК, скоростные показатели увеличились с 30 до 48 см/сек, признаков тромбоза УЛП не выявлено (рис. 1б). На ЭКГ отмечено спонтанное восстановление синусового ритма. При проведении ЭхоКГ в динамике отмечено увеличение фракции выброса ЛЖ с 46% до 63%, зон асинергии не отмечено. Фотоизображения фибринового сгустка при выполнении ТД на фоне приема апиксабана и дабигатрана представлены на рис. 2.

Таким образом, на данном клиническом примере продемонстрированы возможности применения теста ТД для оценки ди-

намики протромботического статуса на фоне смены антикоагулянта, что в дальнейшем подтверждено успешным разрешением тромбоза УЛП.

#### Клиническое наблюдение №2

Пациент Ц., 64 лет, поступил в клинику в июне 2022 г. с жалобами: на неритмичное сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, утомляемость. Из анамнеза заболевания: диагноз артериальной гипертензии установлен 15 лет назад, на фоне гипотензивной терапии достигнут целевой уровень АД. За 5 месяцев до поступления в клинику отметил впервые появление учащенного сердцебиения, «перебоев» в работе сердца, слабость, утомляемость, дискомфорт за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, на ЭКГ зарегистрирована ФП. Рекомендованную терапию (бисопролол 10 мг/сут, апиксабан 10 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут) пациент самостоятельно отменил из-за склонности к гипотонии и урежения пульса до 50 в мин. Был госпитализирован в стационар с целью проведения коронароангиографии (КАГ) и определения дальнейшей тактики лечения. По результатам КАГ гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий не обнаружено. По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлено: атеросклероз аорты, дилатация ЛП (объем в В-режиме 70 мл), правого предсердия (объем в В-режиме 62 мл), незначительное снижение систолической функции ЛЖ в покое (фракция выброса ЛЖ 51%). По результатам ЧпЭхоКГ: признаков тромбоза УЛП не обнаружено, но в УЛП и в полости ЛП наблюдался эффект умеренного СПЭК, скоростные показатели в УЛП были снижены до 34 см/сек. С учетом отсутствия постоянного приема антикоагулянтов на догоспитальном этапе и

Таблица 2.

#### Параметры тестов гемостаза фоне приема дабигатрана и варфарина у пациента Ц.

Параметры	Референсные значения	Дабигатран 300 мг/сут	Варфарин 6,25 мг/сут в течение 2,5 месяцев
Стандартные тесты гемостаза			
АЧТВ, сек	26-36	32,5	-
ПТИ, %	80-120	80,1	-
МНО	0,95-1,2	1,23	2,3
ТВ, сек	15-20	143	-
Д-димер, мкг/мл	0-0,5	0,3	-
Фибриноген, г/л	2-4	3,77	-
Антитромбин III, %	75-140	94,6	-
Тесты тромбодинамики			
$V_i$ , мкм/мин	38-56	42,7	36,3
$V_{st}$ , мкм/мин	20-29	29,6	18,6
Ptag, мин	0,6-1,5	2,2	1
CS, мкм	800-1200	1041	753
D, у.е.	15000-32000	23855	23412
Tsp, мин	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют

повышенного риска тромбоэмболических осложнений из-за наличия СПЭК, пациент был выписан с рекомендациями постоянного приема дабигатрана 300 мг/сут с последующим повторным обращением для выполнения ЧпЭхоКГ и КА.

При повторной госпитализации в августе 2022 г. пациент продолжал принимать рекомендованные препараты: дабигатран 300 мг/сут, лозартан 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут. По результатам повторной ЧпЭхоКГ на фоне вышеуказанной терапии сохранялся умеренный эффект СПЭК в УЛП и полости ЛП, скоростные показатели кровотока в УЛП снизились до 24 см/сек; в УЛП на трабекулах определялся пристеночный мягкий неправильной формы тромб диаметром 8x14 мм (рис. 3). Установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевое АД  $\leq 130/70-79$  мм рт. ст. Осложнения: Фибрилляция предсердий, персистирующая форма. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - 2, HAS-BLED - 0. Мягкий пристеночный тромб в устье УЛП. ХСН ПА, II ФК (NYHA).

По результатам стандартных тестов гемостаза у пациента Ц. отмечалось значимое удлинение ТВ до 143 сек, что свидетельствует о подавлении тромбина на фоне приема дабигатрана. По данным теста ТД выявлены признаки гиперкоагуляции в виде увеличения стационарной скорости образования фибринового сгустка до 29,6 сек (табл. 2, рис.4а). Удлинение Плаг

свидетельствовало об ингибировании фазы активации сгустка дабигатраном, но при этом скорость формирования фибринового сгустка на фоне приема дабигатрана не снизилась, а даже, напротив, возросла.

С учетом выявленного тромба по данным ЧпЭхоКГ и результатов ТД пациент был переведен на прием варфарина с рекомендацией соблюдения строгого контроля МНО крови с поддержанием значений в пределах 2,5-3,0 Ед. На амбулаторном этапе пациент с частотой 1 раз в неделю контролировал показатели МНО крови, время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО составило 70%. На фоне приема варфарина по данным теста ТД отмечались признаки гипокоагуляции в виде снижения начальной и стационарной скорости образования фибринового сгустка, уменьшения плотности сгустка (табл. 2, рис. 4б). По результатам повторной ЧпЭхоКГ через 2 месяца приема варфарина (октябрь 2022 г.) в УЛП признаков тромбоза и эффекта СПЭК не было выявлено (рис. 3б), что позволило направить пациента на КА.

Таким образом, клинический пример №2 демонстрирует расхождение данных стандартных тестов гемостаза (удлинение ТВ) с результатами теста ТД (признаки гиперкоагуляции) на фоне приема дабигатрана. Назначение варфарина у данного пациента под контролем уровня МНО крови и параметров теста ТД сопровождалось признаками гипокоагуляции, что ассоциировалось с последующим растворением тромба в УЛП по данным ЧпЭхоКГ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гемостаз - сложная каскадная система, состоящая из сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, а также системы антикоагулянтов и фибринолиза. Из локальных тестов исследования гемостаза в клинической практике наиболее часто применяются АЧТВ, ПТВ (МНО) и ТВ, отражающие соответственно внутренний, внешний пути свертывания крови, полимеризацию фибриногена в фибрин в присутствии фибринолитиков и естественных антикоагулянтов.

В настоящее время ПОАК все чаще используются в реальной клинической практике как для профилактики, так и лечения ТЭО. В отличие от антагонистов витамина К, они имеют быстрое начало действия, применяются в фиксированных дозировках без рутинного мониторинга системы коагуляции вследствие их более предсказуемой фармакокинетики и фармакодинамики. Отсутствие лабораторного контроля является преимуществом ПОАК, однако измерение эффекта антикоагулянтного действия, концентрации препарата могут быть полезными в определенных клинических ситуациях, например, при тромбозах, кровотечениях, оперативных вмешательствах [6]. Выявление тромбоза УЛП на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [4] также свидетельствует в пользу необходимости контроля за гемостазом в рутинной практике.

Стандартные тесты гемостаза, такие как АЧТВ, ПТИ, ТВ легко доступны и могут использоваться в качестве тестов первой линии для качественной оценки эффекта ПОАК. Для оценки эффекта дабигатрана

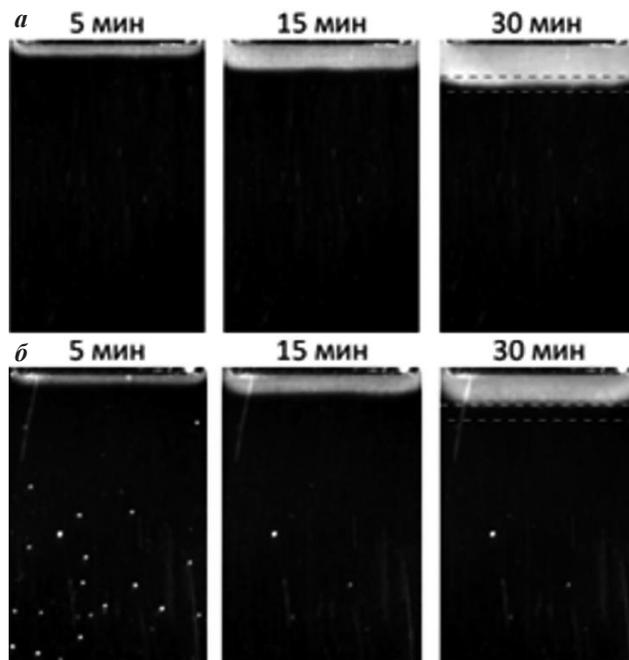


Рис. 4. Снимки фибринового сгустка, полученные на 5, 15 и 30 минуте теста ТД, на фоне приема дабигатрана (а) и варфарина (б) у пациента Ц. На фоне приема дабигатрана отмечается гиперкоагуляция (увеличена Vst фибринового сгустка), спонтанные сгустки отсутствуют. На фоне приема варфарина отмечается гипокоагуляция (умеренно снижены динамические характеристики фибринового сгустка - Vst, Vi, размер сгустка), что отражает адекватно подобранную дозу препарата.

применяется такой показатель как ТВ. Этот параметр гемостаза является достаточно чувствительным к действию дабигатрана, и даже низкие концентрации препарата (от 25 нг/мл) пролонгируют его. Для измерения концентрации дабигатрана используют высокочувствительные тесты с разведенным ТВ и экариновым временем свертывания с применением метода масс-спектрометрии [6], но они недоступны в клинической практике. Ривароксабан пролонгирует ПВ в зависимости от концентрации препарата, но эффект заметно варьирует в зависимости от разных тромбопластинов из-за их различной чувствительности к ривароксабану. Ривароксабан также может увеличивать АЧТВ, но этот анализ менее чувствителен, чем ПВ, и не подходит для применения у пациентов, получающих ривароксабан [6]. Опубликованных исследований о лабораторном контроле действия апиксабана еще меньше, чем ривароксабана.

В целом стандартные тесты гемостаза (ПВ и АЧТВ) демонстрируют меньшую чувствительность к эффекту апиксабана, в связи с чем эти показатели не рекомендуются для оценки его антикоагулянтной активности. В настоящее время для оценки действия ксабанов применяется хромогенный тест анти-Ха-активности с применением соответствующих калибраторов, которые обеспечивают количественное определение каждого из ингибиторов факторов Ха. Однако отсутствие сертифицированных калибраторов для ривароксабана и апиксабана ограничивает возможность использования этого теста в клинической практике. В последние годы появляются исследования, направленные на выявление соотношения между диапазоном концентраций апиксабана, ривароксабана и измеряемого теста анти Ха-активности с помощью калибратора к гепаринам низкой молекулярной массы. При этом диапазон включает и субтерапевтические концентрации ксабанов, что свидетельствует о возможности использования данного теста только в экстренных ситуациях для определения риска кровотечения при инвазивных вмешательствах [12, 13].

Полученные нами результаты показывают возможность оценки антикоагулянтного эффекта с помощью стандартного теста гемостаза ТВ только для дабигатрана. Для апиксабана в клиническом примере №1 локальные тесты не были чувствительными, что соответствует данным литературы [6].

Классические локальные тесты гемостаза характеризуют состояние только отдельных звеньев гемостаза, обладают низкой чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям, в связи с чем важен опыт применения нового глобального метода диагностики нарушений плазменного звена системы гемостаза - теста ТД, предназначенного для выявления групп риска тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также для контроля эффективности антикоагулянтной терапии. Суть его состоит в видеорегистрации роста фибринового сгустка от имитированной поврежденной сосудистой стенки. При этом изменение параметров теста ТД четко соответствует механизму действия, а также концентрации антикоагулянтов в плазме кро-

ви. Отдельные диагностические параметры теста характеризуют определенные фазы роста фибринового сгустка, что позволяет с помощью одного теста качественно и количественно оценивать разные механизмы воздействия антикоагулянтной терапии на гемостаз конкретного пациента. В единичных клинических исследованиях с применением ТД при различных клинических состояниях данный метод продемонстрировал достаточно большую чувствительность к терапии антикоагулянтами (гепаринами, варфарином) по сравнению с АЧТВ и другими глобальными тестами диагностики коагуляционного звена гемостаза - тестом генерации тромбина и тромбоэластографией [14, 15]. Кроме того, чувствительность ТД была сопоставима с чувствительностью теста на анти-Ха-активность [15]. В настоящее время подобных данных для ПОАК пока не опубликовано.

Как правило, ПОАК в первую очередь увеличивают показатель Tlag (ингибируют фазу активации) и снижают скорость роста сгустка V. З.Е.Гебекова с соавт. (2022) представили в своем исследовании описательные данные параметров теста ТД у пациентов с ФП, не имеющих тромботических и геморрагических событий в анамнезе и принимающих различные ПОАК [8]. При этом показатели ТД были преимущественно в пределах референсных значений, что отражает оптимальный антикоагулянтный эффект всех ПОАК. Полученные данные о нормальной свертываемости крови на фоне остаточной концентрации антикоагулянта согласуются с представлениями о безопасности и эффективности применения ПОАК.

Наши клинические наблюдения показали, что прием ПОАК у отдельных пациентов по данным теста ТД может сопровождаться повышением скорости образования и увеличением плотности фибринового сгустка, что, вероятно, свидетельствует в пользу низкой чувствительности пациентов к отдельным ПОАК. При этом перевод с одного ПОАК на другой (с иным механизмом действия), а также с ПОАК на варфарин может радикально изменить состояние свертывающей системы плазмы крови в сторону как гипер-, так и гипокоагуляции.

В настоящее время множество исследований посвящено изучению предикторов тромбообразования в УЛП у пациентов с неклапанной ФП [4, 5], однако не разработано четких алгоритмов дальнейшего лечения антикоагулянтами пациентов с имеющимся тромбом в УЛП. Согласно национальным рекомендациям, при обнаружении тромба в УЛП у пациентов с ФП перед кардиоверсией необходимо сменить антикоагулянт [2]. Остаются нерешенными вопросы о предпочтениях при выборе орального антикоагулянта, о сроках повторного проведения ЧпЭхоКГ для оценки дальнейшего состояния тромба. В этом контексте нам представляется наиболее важным решение вопроса о контроле эффективности и безопасности назначаемого антикоагулянта.

Представленные клинические примеры дают основание предположить возможность применения теста ТД в качестве дополнительного метода ранней оценки состояния свертывающей системы крови при персонифи-

фицированном подборе эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на лизис тромба УЛП, что требует дальнейшего изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление тромбоза УЛП на фоне адекватной антикоагулянтной терапии свидетельствует о необ-

ходимости лабораторного контроля свертывающей системы крови. Представленные клинические случаи продемонстрировали преимущества теста ТД над стандартными тестами гемостаза в оценке протромботического статуса пациента и персонализированном подборе эффективной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и тромбозом УЛП.

### ЛИТЕРАТУРА

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- 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>.
- Zhan Y, Joza J, Rawahi M, et al. Assessment and management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(3): 252-261. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.008>.
- Кривошеев ЮС, Башта ДИ, Красильникова СЮ и др. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий - современное состояние проблемы. Вестник аритмологии. 2019;26(4): 13-20. [Krivosheev YS, Bashta DI, Krasilnikova SY, et al. Left atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation - current status of the problem. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4): 13-20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20>.
- Хорькова НЮ, Гизатулина ТП, Белокурова АВ, и др. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2020;27(2): 26-32. [Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, et al. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2): 26-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-2-26-32>.
- Ten Cate H, Henskens YM, Lancé MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Management*. 2017;13: 457-467. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S126265>.
- Steffel J, Collins R, Matthias Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23: 1612-1676. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
- Гебекова ЗА, Иванов ИИ, Асамбаева А и др. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(5): 544-552. [Gebekova ZA, Ivanov II., Asambayeva A, et al. Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5): 544-552 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-09-07>.
- Гебекова ЗА, Иванов ИИ, Кудрявцева АА и др. Возможности оценки системы гемостаза при фибрилляции предсердий и тромбозе ушка левого предсердия. Атеротромбоз. 2022;12(2): 103-112. [Gebekova ZA, Ivanov II, Kudrjavitseva AA, et al. New prospects for assessing the hemostasis system in atrial fibrillation and left atrial appendage thrombosis. *Atherothrombosis*. 2022;12(2): 103-112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-103-112>.
- Vuimo T, Belikov E, Litinskaya O, Davtyan K. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radiofrequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Med Case Reports*. 2015;3: 333-337. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-3-10-8>.
- Баландина АН, Кольцова ЕМ, Шибекко АМ и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(4): 114-126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2018;17(4): 114-126 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126>.
- Титаева ЕВ, Добровольский АБ. Хромогенный антиХа-тест: соотношение между единицами активности гепарина и концентрацией апиксабана и ривароксабана. Атеротромбоз = Аtherothrombosis. 2020;(2): 96-104. [Titaeva EV, Dobrovolsky AB. Chromogenic anti-Xa test: the ratio between heparin activity units and concentration of apixaban and rivaroxaban. *Atherothrombosis*. 2020;(2): 96-104. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-96-104>.
- Billoir P, Barbay V, Joly LM, et al. Anti-Xa Oral Anticoagulant Plasma Concentration Assay in Real Life: Rivaroxaban and Apixaban Quantification in Emergency with LMWH Calibrator. *Ann Pharmacother*. 2019;53(4): 341-347. <https://doi.org/10.1177/1060028018811657>.
- Gracheva MA, Urnova ES, Sinauridze EI, et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2015;56(12): 3418-25. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1041385>.
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018;13(6): e0199900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199900>.



<https://doi.org/10.35336/VA-1491>

<https://elibrary.ru/ZCSGUK>

## СЕЛЕКТИВНАЯ И НЕСЕЛЕКТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Т.А.Павленко, Ю.Ю.Гуляев, М.В.Горев

ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, Москва, Пехотная ул., д. 3.

Стимуляция левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) - относительно новый метод электрокардиостимуляции, который позволяет избежать развития межжелудочковой диссинхронии, а также может быть использована наравне с кардиоресинхронизирующей терапией у пациентов с сердечной недостаточностью и блокадой ЛНПГ. Подтверждение захвата стимулом волокон ЛНПГ требует демонстрации определённых ЭКГ критериев.

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция; левая ножка пучка Гиса; сердечная недостаточность; проводящая система.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 27.03.2025 **Исправленная версия получена:** 02.04.2025 **Принята к публикации:** 14.04.2025

**Ответственный за переписку:** Павленко Татьяна Алексеевна, E-mail: pavlenko1307@mail.ru

Т.А.Павленко - ORCID ID 0000-0001-7586-248X, Ю.Ю.Гуляев - ORCID ID 0009-0002-7833-1742, М.В.Горев - ORCID ID 0000-0003-1300-4986

**Для цитирования:** Павленко ТА, Гуляев ЮЮ, Горев МВ. Селективная и неселективная стимуляция левой ножки пучка Гиса. *Вестник аритмологии*. 2025;32(2): e8-e10. <https://doi.org/10.35336/VA-1491>.

## SELECTIVE AND NON-SELECTIVE LEFT BUNDLE BRANCH PACING

T.A.Pavlenko, Yu.Yu.Gulyaev, M.V.Gorev

SBHI "City Clinical Hospital No. 52" of the Moscow Department of Health, Russia, Moscow, 3 Pekhotnaya str.

Left bundle branch (LBB) pacing is a novel method of cardiac pacing, which can prevent development of interventricular dyssynchrony, and also could be used as a resynchronization therapy in patients with low ejection fraction and LBB block. Demonstration of the specific electrocardiographic criteria is essential to confirm LBB capture.

**Key words:** cardiac pacing; left bundle branch; heart failure; conduction system

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 27.03.2025 **Revision Received:** 02.04.2025 **Accepted:** 14.04.2025

**Corresponding Author:** Pavlenko Tatiana, E-mail: pavlenko1307@mail.ru

T.A.Pavlenko - ORCID ID 0000-0001-7586-248X, Yu.Yu.Gulyaev - ORCID ID 0009-0002-7833-1742, M.V.Gorev - ORCID ID 0000-0003-1300-4986

**For citation:** Pavlenko TA, Gulyaev YuYu, Gorev MV. Selective and non-selective left bundle branch pacing. *Journal of Arrhythmology*. 2025;32(2): e8-e10. <https://doi.org/10.35336/VA-1491>.

Стимуляция левой ножки пучка Гиса (СЛНПГ) - относительно новый метод электрокардиостимуляции, который позволяет избежать развития межжелудочковой диссинхронии, возникающей при «обычной» правожелудочковой стимуляции [1-5]. Данная методика также может быть использована наравне с кардиоресинхронизирующей терапией у пациентов с сердечной недостаточностью и блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). СЛНПГ подразумевает имплантацию правожелудочкового электрода в толщу межжелудочковой перегородки (МЖП) до субэндокардиальных слоев левого желудочка, и достижения

контакта спирали электрода с волокнами ЛНПГ. Подтверждение захвата стимулом ЛНПГ требует знания электрофизиологии и определенного оснащения рентгеноперационной.

### Критерии стимуляции области ЛНПГ [1]

1. Переход от неселективной к селективной СЛНПГ (сСЛНПГ) при определении порога стимуляции (наличие двух порогов стимуляции - ЛНПГ и миокарда МЖП); сСЛНПГ является захват только проводящей системы сердца, а неселективной (нсСЛНПГ) - одновременный захват ЛНПГ и прилежащего миокарда МЖП. Сразу после имплантации электрода

отмечается временное повышение порога стимуляции прилежащего миокарда МЖП по сравнению с порогом стимуляции проводящей системы. Разница между ними может уменьшаться в течение нескольких минут после имплантации, поэтому данный феномен (переход от нсСЛНПГ к сСЛНПГ) обычно бывает трудно воспроизводим при дальнейших проверках ЭКС.

## 2. Электрокардиографические критерии

- Интервал от стимула до пика R в отведении V6 (St-RV6, время активации левого желудочка). В норме время от начала QRS до пика RV6 составляет до 50 мс, при нарушении проведения по ЛНПГ - более 60 мс. Время проведения по ЛНПГ до дистальных волокон Пуркинье и рабочего миокарда составляет порядка 30 мс, в связи с чем при стимуляции ЛНПГ эти 30 мс необходимо добавлять к «нативному» времени до пика RV6. При сСЛНПГ в это время на ЭКГ регистрируется изолиния. При нсСЛНПГ можно наблюдать на ЭКГ псевдо-дельта-волну, обусловленную деполяризацией прилежащего миокарда МЖП. Таким образом, согласно критериям стимуляции ЛНПГ, St-RV6 должно составлять менее 75-80 мс.

- Время между пиками R в отведениях V6 и V1 (RV1-RV6). При стимуляции ЛНПГ активация правого желудочка запаздывает по отношению к левому, в результате чего ЭКГ приобретает форму искусственной блокады правой ножки пучка Гиса, и в отведении V1 формируется характерный поздний зубец R. Согласно общепринятым критериям СЛНПГ интервал RV1-RV6 должен составлять не менее 33 мс (по более строгим критериям - не менее 44 мс).

- Удлинение интервала от стимула до пика RV1 (St-RV1) более 10 мс при переходе от нсСЛНПГ к сСЛНПГ. В целом, данный критерий является сочетанием двух предыдущих - при сСЛНПГ происходит «потеря» захва-

та прилежащего миокарда и увеличение времени до активации боковой стенки правого желудочка.

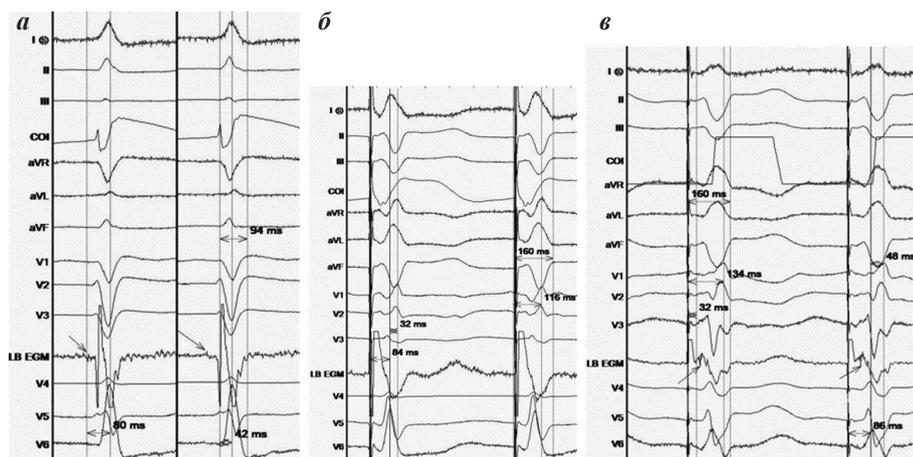
- Удлинение интервала St-RV6 более 15 мс при уменьшении амплитуды стимуляции. В данном случае имеет место переход от нсСЛНПГ к стимуляции миокарда МЖП, связанный с утратой захвата ЛНПГ - ситуация, обратная описанной в пункте А.

- Интервал St-RV6 должен быть равным времени собственного проведения от потенциала ЛНПГ до пика RV6. Разница между ними не должна превышать 10 мс.

Отображение сигналов с имплантируемого электрода в области ЛНПГ является неотъемлемой частью процедуры и определяет успех операции. Электрод подключается к электрофизиологической системе и анализатору в монополярной конфигурации. Для настройки отображения тока повреждения (COI, от английского Current of injury) мы используем следующие границы полосы пропускания: фильтр высоких частот - 0,5 Гц, фильтр низких частот - 500 Гц. Эндোগрамма с записью потенциалов с кончика электрода имеет стандартные настройки 30-500 Гц.

На рис. 1 представлены отведения поверхностной ЭКГ, нефильТРованный (COI) и фильТРованный (LB EGM) сигналы с кончика имплантируемого электрода. На рис. 1а показан нативный QRS комплекс шириной 94 мс. Наличие собственного проведения по ЛНПГ позволило зарегистрировать потенциал ЛНПГ (стрелка). Время от потенциала ЛНПГ до пика RV6 составило 80 мс. При анализе эндোগраммы тока повреждения мы видим конфигурацию типа RS, свидетельствующую о субэндокардиальном положении спирали желудочкового электрода.

На рис. 1б показана нсСЛНПГ. Интервал St-RV6 составил 84 мс (аналогично времени собственного проведения от потенциала ЛНПГ до пика RV6), St-RV1 116 мс, RV1-RV6 32 мс. Так же можно наблюдать



**Рис. 1. Селективная и неселективная стимуляция левой ножки пучка Гиса:** а) ширина нативного комплекса QRS 94 мс, стрелкой указан потенциал левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), время от потенциала ЛНПГ до пика RV6 составило 80 мс; б) неселективная стимуляция левой ножки пучка Гиса, интервал St-RV6 составил 84 мс (аналогично времени собственного проведения от потенциала ЛНПГ до пика RV6), St-RV1 116 мс, RV1-RV6 32 мс, псевдо-дельта волна (I, V5, V6); в) селективная стимуляция левой ножки пучка Гиса, интервал St-RV6 86 мс, увеличение St-RV1 до 134 мс и RV1-RV6 до 48 мс, исчезновение псевдо-дельта-волны, стрелкой указан локальный потенциал миокарда желудочков.

псевдо-дельта-волну (I, V5, V6), свидетельствующую о локальном захвате миокарда МЖП. Рис. 1в демонстрирует сСЛНПГ (амплитуда стимуляции уменьшена с 5 В до 1 В), о чем свидетельствуют интервал St-RV6, одинаковый при сСЛНПГ (86 мс) и нсСЛНПГ (84 мс), исчезновение псевдо-дельта-волны, увеличение St-RV1 (до 134 мс) и RV1-RV6 до 48 мс (+16 мс по сравнению с нсСЛНПГ). Так же обращает на себя внимание появление локального потенциала миокарда желудочков (стрелка), связанного с отсроченным возбуждением базальных отделов МЖП после проведения импульса по ЛНПГ, волокнам Пуркинье и возврату волны возбуждения из области верхушки в базальные отделы МЖП.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Burri H, Jastrzebski M, Cano O, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*. 2023;25(4): 1208-36. <https://doi.org/10.1093/europace/euad043>.
2. Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2019;16(12): 1791-6. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.06.016>.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2021;42(35): 3427-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
4. Wu S, Su L, Vijayaraman P, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: non-randomized on-treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;37: 319-328. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.037>.
5. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2020;7(2):135-147. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.015>.