Анналы Аритмологии

2018 • Т. 15 • № 1

Annaly Aritmologii

2018 • Vol. 15 • No. 1

Основан в 2004 г.
Established in 2004

Рецензируемый научно-практический журнал
Peer-reviewed scientific journal

Выходит один раз в три месяца
Publication frequency: quarterly

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Журнал индексируется в следующих базах данных:
Российский индекс научного цитирования
Ulrich's Periodicals Directory
Directory of Open Access Journals
CiteFactor Academic Scientific Journals

Journal is indexed in the following databases:
Russian Science Citation Index
Ulrich's Periodicals Directory
Directory of Open Access Journals
CiteFactor Academic Scientific Journals

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2017
0,805

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery
Ministry of Health of the Russian Federation

Учредитель и издатель
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

www.bakulev.ru

Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Анналы аритмологии

www.arrhythmology.pro

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № 77-1807 от 28.02.2000 г.

Ответственный секретарь
Шварц В.А.
E-mail: arrhythmology.post@mail.ru

Адрес редакции:
119049, Москва, Ленинский пр-т, 8
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, отдел интеллектуальной собственности

Зав. редакцией Юшкевич Т.И.
Тел.: (499) 237-88-61
Факс: (499) 236-99-76
E-mail: izdinsob@yandex.ru

Лит. редактор, корректор
Москвичева А.Н.

Техн. редактор электронной версии журнала
Шварц В.А.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Тарасова М.А.

Рисунок для обложки журнала защищен как промышленный образец. Патент RU № 91829

Номер подписан в печать 30.03.2018

Отпечатано в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России
119049, Москва, Ленинский пр-т, 8

Формат 60×88 1/8
Печ. л. 9,0
Усл. печ. л. 8,82
Уч.-изд. л. 7,5
Печать офсетная
Тираж 500 экз.

Анналы аритмологии
2018. Т. 15. № 4. 1–72

ISSN 1814-6791 (Print)
ISSN 2307-6313 (Online)

Подписной индекс
АО Агентство «Роспечать» 84535

Главный редактор
Бокерия Л.А., академик РАН и РАМН (Россия, Москва)

Зам. главного редактора
Бокерия О.Л., чл.-корр. РАН (Россия, Москва)

Ответственный секретарь
Шварц В.А. (Россия, Москва)

Редакционный совет
Абдраманов К.А., д. м. н., профессор (Киргизия, Бишкек)
Белов Ю.В., академик РАН (Россия, Москва)
Гудашева Т.А., чл.-корр. РАН (Россия, Москва)
Cox J.L. (США)
Карпов Р.С., академик РАН (Россия, Томск)
Киселев В.И., чл.-корр. РАН (Россия, Москва)
Попов С.В., чл.-корр. РАН (Россия, Томск)
Ревишвили А.Ш., академик РАН (Россия, Москва)
Тутельян В.А., академик РАН (Россия, Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия
Базаев В.А., д. м. н. (Россия, Саранск)
Безручко Б.П., д. ф.-м. н., профессор (Россия, Саратов)
Берсенева М.И., к. м. н. (Россия, Москва)
Джорджикия Р.К., д. м. н., профессор (Россия, Казань)
Камбаров С.Ю., д. м. н. (Россия, Москва)
Киселев А.Р., д. м. н. (Россия, Саратов)
Кислицина О.Н., к. м. н. (Россия, Москва)
Ковалев С.А., д. м. н., профессор (Россия, Воронеж)
Ле Т.Г. (Россия, Москва)
Левант А.Д., д. м. н. (Россия, Москва)
Лебедев Д.С., д. м. н. (Россия, Санкт-Петербург)
Меликулов А.Х., д. м. н. (Россия, Москва)
Неминущий Н.М., д. м. н. (Россия, Москва)
Полякова И.П., д. б. н. (Россия, Москва)
Прохоров М.Д., д. ф.-м. н. (Россия, Саратов)
Сабиров Б.Н., д. м. н. (Россия, Москва)
Сергеев А.В., к. м. н. (Россия, Москва)
Сергуладзе С.Ю., д. м. н. (Россия, Москва)
Синёв А.Ф., д. м. н. (Россия, Москва)
Филатов А.Г., д. м. н. (Россия, Москва)
Чернявский А.М., д. м. н., профессор (Россия, Новосибирск)
Чигогидзе Н.А., к. м. н. (Россия, Москва)
Шварц В.А., к. м. н. (Россия, Москва)
Шварц Ю.Г., д. м. н., профессор (Россия, Саратов)
Школьникова М.А., д. м. н., профессор (Россия, Москва)

Editor-in-Chief
Bockeria L.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, RAS & RAMS Academician (Russia, Moscow)

Vice-Editor
Bockeria O.L., MD, PhD, Dr. Med. Sci., RAS Corresponding Member (Russia, Moscow)

Executive Secretary
Shvartz V.A. (Russia, Moscow)

Advisory Board
Abdramanov K.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci, Professor (Kyrgyzstan, Bishkek)
Belov Yu.V., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, RAS Academician (Russia, Moscow)
Gudasheva T.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci., RAS Corresponding Member (Russia, Moscow)
Cox J.L., MD (USA, Duke University, Washington University, Georgetown University)
Karpov R.S., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, RAS Academician (Russia, Tomsk)
Kiselev V.I., MD, PhD, Dr. Med. Sci., RAS Corresponding Member (Russia, Moscow)
Popov S.V., MD, PhD, Dr. Med. Sci., RAS Corresponding Member (Russia, Tomsk)
Revishvili A.Sh., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, RAS Academician (Russia, Moscow)
Tutelyan V.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, RAS Academician (Russia, Moscow)
Yuschuk N.D., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, RAS Academician (Russia, Moscow)

Editorial Board
Bazaev V.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Saransk)
Bezruchko B.P., PhD, Dr. Phys.-math. Sci., Professor (Russia, Saratov)
Berseneva M.I., MD, PhD (Russia, Moscow)
Djordjikia R.K., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor (Russia, Kazan)
Kambarov S.Yu., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Kiselev A.R., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Saratov)
Kislitsina O.N., MD, PhD (Russia, Moscow)
Kovalev S.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor (Russia, Voronezh)
Le T.G., MD (Russia, Moscow)
Levant A.D., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Lebedev D.S., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, St. Petersburg)
Melikulov A.Kh., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Neminuschiy N.M., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Polyakova I.P., PhD, Dr. Biol. Sci. (Russia, Moscow)
Prokhorov M.D., PhD, Dr. Phys.-math. Sci. (Russia, Saratov)
Sabirov B.N., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Sergeev A.V., MD, PhD (Russia, Moscow)
Serguladze S.Yu., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Sinev A.F., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Filatov A.G., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Chernyavskii A.M., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor (Russia , Novosibirsk)
Chigogidze N.A., MD, PhD (Russia, Moscow)
Shvartz V.A., MD, PhD (Russia, Moscow)
Shvartz Yu.G., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor (Russia, Saratov)
Shkol'nikova M.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow)

СОДЕРЖАНИЕ

Хирургическая аритмология

Кранин Д.Л., Гайдуков А.В., Назаров Д.А., Дунаев Э.П., Варочкин К.А., Фёдоров А.Ю. Нарушения в проводящей системе сердца после транскатетерной имплантации аортального клапана **4**

Хажбиева С.М., Темботова Ж.Х., Сергуладзе С.Ю., Проничева И.В., Кваша Б.И., Ханкишиева Ф.Р., Мустапаева З.В. Оценка параметров геометрического, функционального и механического ремоделирования левого предсердия после хирургического лечения изолированной фибрилляции предсердий **12**

Богачев-Прокофьев А.В., Емешкин М.И., Афанасьев А.В., Пивкин А.Н., Шарифулин Р.М., Железнёв С.И., Овчаров А.М., Караськов А.М. Сравнительный анализ потребности в имплантации кардиостимулятора при левопредсердной и биатриальной конкомитантной аблации у пациентов с клапанными пороками сердца **24**

Пиданов О.Ю., Щербатюк К.В., Коломейченко Н.А., Цепенщиков В.А., Дворянчикова В.А. Случай одномоментной коррекции недостаточности митрального клапана и фибрилляции предсердий через правостороннюю мини-торакотомию **34**

Неинвазивная аритмология

Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Котанова Е.С. Синдром Бругада и перекрестные синдромы сердечной натриевой каналопатии: различные маски мутаций гена SCN5A **40**

Бокерия О.Л., Гафуров Ф.С. Аспекты антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца **55**

Кардиостимуляция

Попылькова О.В., Дурманов С.С., Базылев В.В. Качество жизни пациентов после имплантации электрокардиостимулятора и радиочастотной аблации атриовентрикулярного узла. Остаются ли нерешенные проблемы? **63**

CONTENTS

Surgical arrhythmology

Kranin D.L., Gaydukov A.V., Nazarov D.A., Dunaev E.P., Varochkin K.A., Fedorov A.Yu. Conduction disorders after transcatheter aortic valve implantation

Khazhbieva S.M., Tembotova Zh.Kh., Serguladze S.Yu., Pronicheva I.V., Kvasha B.I., Khankishieva F.R., Mustapaeva Z.V. Evaluation of geometric, functional and mechanical parameters of left atrium remodeling after surgical treatment of isolated atrial fibrillation

Bogachev-Prokof'ev A.V., Emeshkin M.I., Afanas'ev A.V., Pivkin A.N., Sharifulin R.M., Zheleznev S.I., Ovcharov M.A., Karas'kov A.M. Comparative analysis of the requirement for pacemaker implantation in the left atrial and biatrial concomitant ablation in patients with valvular heart disease

Pidanov O.Yu., Shcherbatyuk K.V., Kolomeychenko N.A., Tsepenshchikov V.A., Dvoryanchikova V.A. Case of concomitant mitral valve and atrial fibrillation surgery via minimally invasive right thoracotomy

Non-invasive arrhythmology

Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu., Kvasha B.I., Kotanova E.S. Brugada syndrome and cardiac sodium channelopathy overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations

Bockeria O.L., Gafurov F.S. Aspects of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary disease

Cardiopace

Popyl'kova O.V., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Quality of life of patients after pacemaker implantation and radiofreguency ablation of atrioventricular node. Are there any remaining problems?

Рубрика: хирургическая аритмология

© Д.Л. КРАНИН, А.В. ГАЙДУКОВ, Д.А. НАЗАРОВ, Э.П. ДУНАЕВ, К.А. ВАРОЧКИН, А.Ю. ФЁДОРОВ, 2018

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 612.172.61-06:616.126.52-089.843
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.1

НАРУШЕНИЯ В ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЕ СЕРДЦА ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Тип статьи: оригинальная статья

Д.Л. Кранин, А.В. Гайдуков, Д.А. Назаров, Э.П. Дунаев, К.А. Варочкин, А.Ю. Фёдоров

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» (начальник госпиталя – член-корр. РАН Е.В. Крюков) Министерства обороны Российской Федерации, Госпитальная пл., 3, Москва, 115229, Российская Федерация

Кранин Дмитрий Леонидович, доктор мед. наук, начальник Центра сердечно-сосудистой хирургии;
Гайдуков Алексей Владимирович, заведующий отделением;
Назаров Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, старший ординатор;
Дунаев Эдуард Павлович, анестезиолог-реаниматолог, E-mail: drdunaevep@yandex.ru;
Варочкин Константин Анатольевич, ординатор;
Фёдоров Алексей Юрьевич, канд. мед. наук, заведующий отделением

Цель. *Изучение характера нарушений ритма сердца после транскатетерной имплантации аортального клапана и определение факторов риска развития нарушений проводящей системы сердца в послеоперационном периоде.*

Материал и методы*. С 2014 по 2017 г. в Центре сердечно-сосудистой хирургии Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко выполнено 20 операций транскатетерной имплантации аортального клапана с использованием систем Medtronic CoreValve. Проанализированы такие параметры, как исходно имеющиеся нарушения проводящей системы сердца, возникновение и характер интраоперационных и послеоперационных нарушений проводящей системы сердца, длительность трансвенозной электрокардиостимуляции, потребовавшейся в результате их развития, и исход в имплантацию постоянной системы электрокардиостимуляции.*

Результаты*. Трансвенозная электрокардиостимуляция проводилась 10 пациентам: в 9 случаях – по поводу остро возникшей полной атриовентрикулярной блокады и в 1 случае – в результате развития синусовой брадикардии с частотой ниже 45 уд/мин после этапа баллонной вальвулопластики. Интраоперационные нарушения проводящей системы сердца по типу полной атриовентрикулярной блокады отмечены у 40% больных. Все нарушения проводящей системы сердца по типу полной атриовентрикулярной блокады возникли у 50% пациентов и только в 1-е сутки. Из этого числа у 60% больных произошло самостоятельное восстановление в течение 3 сут после операции. У 20% пациентов, перенесших вмешательство, потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора на 7-е сутки проведения трансвенозной электрокардиостимуляции.*

В группе больных, у которых не возникло полной атриовентрикулярной блокады, обусловленной проведением оперативного вмешательства (50% от общего числа прооперированных), в 10% случаев исходно имелась полная блокада левой ножки пучка Гиса, в 20% – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, еще в 10% – сочетание блокады правой ножки пучка Гиса с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса. У 2 (20%) пациентов без исходных нарушений проводящей системы сердца после имплантации клапана зафиксирована остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, в одном из этих случаев изменения регрессировали в течение 1-х суток.

Выявлены следующие факторы риска исхода в имплантацию постоянного электрокардиостимулятора: исходно имевшаяся блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада I степени, сочетание блокады правой ножки пучка Гиса с атриовентрикулярной блокадой I степени, сочетание блокады правой ножки пучка Гиса с блокадой задней ветви левой ножки пучка Гиса.

Выводы. *Полная атриовентрикулярная блокада развивается у половины пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку. В 80% случаев полная атриовентрикулярная блокада возникает интраоперационно, оставшаяся часть (20%) – в течение 1-х послеоперационных суток. Все пациенты с развившейся полной атриовентрикулярной блокадой, впоследствии потребовавшей имплантации постоянного электрокардиостимулятора, исходно имели нарушения в проводящей системе сердца.*

Ключевые слова: аортальный стеноз; транскатетерная имплантация аортального клапана; аритмия; постоянная электрокардиостимуляция.

CONDUCTION DISORDERS AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION

D.L. Kranin, A.V. Gaydukov, D.A. Nazarov, E.P. Dunaev, K.A. Varochkin, A.Yu. Fedorov

Burdenko Main Military Clinical Hospital, Gospital'naya ploshchad', 3, Moscow, 115229, Russian Federation

Dmitriy L. Kranin, Dr. Med. Sc., Head of Cardiovascular Surgery Center;
Aleksey V. Gaydukov, Head of Department;
Dmitriy A. Nazarov, Cand. Med. Sc., Senior Resident Physician;
Eduard P. Dunaev, Anesthesiologist-Intensivist, E-mail: drdunaevep@yandex.ru;
Konstantin V. Varochkin, Resident Physician;
Aleksey Yu. Fedorov, Cand. Med. Sc., Head of Department

Objective. *The purpose of our research was to study the conduction disorders after transcatheter aortic valve implantation (TAVI).*
Material and methods. *From 2014 to 2017 there were 20 operations of transcatheter aortic valve implantation performed at the Cardiovascular Surgery Center of Burdenko Main Military Clinical Hospital. In all cases the Medtronic CoreValve system was used. Baseline, intraoperative rhythm disorders were examined.*
Results. *Half of the patients (50%) had complete heart block (CHB) after TAVI. Temporary transvenous pacing was required in 10 cases: 9 patients had acute CHB, and 1 patient had sinus bradycardia after aortic balloon valvuloplasty step. All disorders appeared during the 1st day after TAVI. More than a half (60%) of patients with TAVI-related CHB had reestablished heart rhythm independently; 20% of patients after TAVI underwent permanent pacemaker implantation. Risk factors for pacemaker implanting after TAVI were baseline right bundle branch block, the 1st degree atrioventricular delay, combination of the 1st degree atrioventricular delay and left posterior hemiblock. In a group without complete heart block after TAVI, 10% of patients had baseline left bundle branch block, 20% had left anterior hemiblock and 10% had combination of left anterior hemiblock and right bundle branch block. In this group, 20% of patients had acute left bundle branch block after TAVI, in one of these cases conduction disorder regressed.*
Conclusion. *A half of patients after TAVI have procedure-related complete heart block, mostly appearing intraoperatively (80%), the rest disorders develop during the 1st day after valve implantation. All patients who required permanent pacemaker implantation had previously existing conduction disorders.*

Keywords: aortic stenosis; transcatheter aortic valve implantation; valve replacement; arrhythmias; permanent pacemaker implantation.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются доминирующей причиной смерти в мире [1, 2]. Третье место в их структуре занимают болезни клапанного аппарата сердца [3]. В XXI веке самым распространенным пороком сердца является дегенеративный аортальный стеноз (АС) [4]. Так, в европейских странах умеренный АС встречается у 5% населения, выраженный – у 3%, при этом более чем у 50% отсутствует выраженная клиническая картина [5]. В настоящее время главной причиной формирования аортального стеноза у взрослых является сенильная дегенерация аортального клапана (АК) [6]. У пожилых людей среди кардиальных причин летального исхода кальцинированный АС занимает второе место после коронарной болезни сердца [7, 8].

Протезирование аортального клапана – единственный эффективный метод лечения АС [9, 10]. Однако по причине общего старения населения увеличивается и возраст оперируемых больных, а значит, повышается хирургический риск [5]. Ранняя послеоперационная летальность в группе пациентов старческого возраста, которым выполнено протезирование АК с искусственным кровообращением (ИК), по-прежнему остается высокой и достигает 11–15% [11, 12].

Многим больным ввиду возраста и тяжелой сопутствующей патологии раньше отказывали в хирургическом лечении. С 80-х годов XX века для этой группы пациентов единственным альтернативным методом консервативного лечения являлась внутриаортальная баллонная вальвулопластика (БВП) АК, однако годичная летальность достигала 45% [13–16].

Относительная эффективность и безопасность БВП послужила предпосылкой к разработке протеза-стента, устанавливаемого в аортальную позицию. В 2012 г. в США было запущено исследование PARTNER, включавшее 1056 пациентов с высоким хирургическим риском, проходивших лечение в 26 центрах. Были получены результаты, убедительно доказывающие снижение летальности на 20% у больных с АС, перенесших транскатетерное протезирование АК. Сегодня транскатетерная имплантация аорталь-

ного клапана (ТИАК) является эффективным и безопасным альтернативным методом лечения пациентов старческого возраста с дегенеративным АС и высоким хирургическим риском [10]. В настоящее время в нашей стране прошли сертификацию и активно используются два типа устройств для проведения ТИАК. Это саморасширяющиеся Medtronic CoreValve (SE-MCV) и баллонорасширяемые Edwards Sapien (BE-ES).

Нарушения в проводящей системе сердца (НПСС) являются одним из частых осложнений при ТИАК и встречаются в 6–65% случаев [5, 11]. Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) развивается у 30–50% больных, перенесших ТИАК и является независимым предиктором летальности [12]. При этом частота развития данного осложнения при использовании SE-MCV примерно в 4 раза выше в сравнении с BE-ES [13]. Аналогичное соотношение между системами прослеживается и в отношении атриовентрикулярных блокад (АВБ), которые, по результатам исследования PARTNER, возникают в 24,5–25,8% случаев при применении SE-MCV и в 5,9–6,5% случаев при использовании BE-ES [14, 15]. Такая специфичность по частоте развития нарушений проводимости между SE-MCV и BE-ES, по-видимому, обусловлена самораскрывающейся конструкцией устройства SE-MCV и его более глубокой имплантацией в выносящий тракт левого желудочка (ЛЖ) с развитием последующего отека тканей в месте постановки протеза [16–18]. С целью коррекции нарушений гемодинамики в результате развития НПСС после процедуры ТИАК до 43% больных нуждаются в имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) [19]. Согласно данным G. Siontis et al. [17], основанным на анализе более 11 тыс. проведенных ТИАК, предикторами имплантации ПЭКС при использовании SE-MCV являются: мужской пол; исходно существующие НПСС, такие как блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ) и блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ); интраоперационно возникшая полная атриовентрикулярная блокада (ПАВБ).

Цель данного исследования состояла в изучении характера нарушений ритма сердца после ТИАК и определении факторов риска развития НПСС в интра- и послеоперационном периодах.

Материал и методы

С января 2014 г. по февраль 2017 г. в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко проходили лечение 86 больных старческого возраста с выраженным АС. Тактику лечения определял консилиум ведущих специалистов госпиталя. Пятнадцать человек отказались от операции; 28 больным ввиду крайне высокого хирургического риска, высокого индекса коморбидности Чарльсона, ожидаемой продолжительности жизни менее 1 года проводилась консервативная терапия; 20 пациентам выполнено протезирование АК с ИК; в 10 случаях проведена внутриаортальная БВП (затем в 7 из них выполнена ТИАК). Группа больных, которым выполнена ТИАК, в итоге составила 20 человек.

Критериями включения в исследование были: наличие выраженного АС, подтвержденного эхокардиографией (площадь аортального отверстия менее 1 см^2, средний градиент давления на АК более 40 мм рт. ст., скорость кровотока более 4,0 м/с), возраст больных старше 75 лет, коррекция АС методом ТИАК.

Средний возраст пациентов составил 81,7 ± 1,75 года, среди них было 16 мужчин и 4 женщины. Большинство случаев относились к III–IV функциональному классу по NYHA. У всех больных диагностирован выраженный АС: максимальная скорость стенотической струи через АК в систолу составила 5,15 ± 0,2 м/с, средний градиент систолического давления на АК – 53,4 ± 13,03 мм рт. ст., максимальный – 113 ± 6,8 мм рт. ст., площадь поперечного сечения отверстия АК – 0,81 ± 0,25 см^2, коэффициенты DVI – 0,18 ± 0,03, VTI – 0,19 ± 0,02. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты, готовившиеся к ТИАК, прошли расширенное обследование по стандартному протоколу подготовки к катетерной имплантации АК, включающему трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ), мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием аорты и ее ветвей, коронарографию, аортографию с ангиографией подвздошно-бедренного сегмента.

В ходе предоперационного обследования выявлены следующие факторы риска: ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, сниженная фракция выброса ЛЖ, неврологический дефицит, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, операции на сердце в анамнезе (эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях), легочная гипертензия, значимые нарушения ритма в анамнезе. Факторы риска оперативного вмешатель-

ства представлены в таблице 2. Риск хирургического вмешательства по шкале EuroSCORE составил 22,4 ± 8,6%, по шкале STS – 10,2 ± 3,1%.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметр	Значение
Пол (мужской/женский), *n*	16/4
Средний возраст, лет	81,70 ± 1,75
Индекс массы тела, кг/м^2	25,00 ± 2,42
EuroSCORE, баллов	22,4 ± 8,6
STS, баллов	10,2 ± 3,1
ФК по NYHA на момент проведения операции, %	
II	26,30
III	57,90
IV	15,80
Показатели эхокардиографии	
конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,53 ± 0,54
конечный систолический размер левого желудочка, см	3,67 ± 0,71
фракция выброса, %	60,30 ± 10,03
площадь отверстия аортального клапана, см^2	0,81 ± 0,25
средний систолический градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	53,40 ± 13,03
максимальная скорость стенотической струи через аортальный клапан, м/с	5,15 ± 0,20
DVI	0,18 ± 0,03
VTI	0,19 ± 0,02
систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	36,7 ± 11,6

Таблица 2

Факторы риска оперативного вмешательства

Заболевание	Число пациентов, %
Стенозирующий атеросклероз коронарного русла	65,0
Мультифокальный атеросклероз	30,0
Сниженная фракция выброса левого желудочка	25,0
Неврологический дефицит	52,5
Хроническая болезнь почек	27,5
Сахарный диабет	17,5
Ожирение	12,4
Хроническая обструктивная болезнь легких, астма	13,0
Значимые нарушения ритма сердца в анамнезе	19,0
Операции на сердце в анамнезе	15,5
Легочная гипертензия	48,5

У 18 (90%) пациентов исходно имелся синусовый ритм, у 3 (16,7%) из них – АВБ I ст., у 2 (11,1%) – сочетание БПНПГ с БПВЛНПГ, у 1 (5,6%) – сочетание исходной БПНПГ и блокады задней ветви левой ножки пучка Гиса (БЗВЛНПГ). Изолированная БПНПГ отмечена у 2 (11,1%) человек. Изолированная БПВЛНПГ выявлена в 2 (11,1%) случаях, изолированная БЛНПГ – также в 2 (11,1%). У 2 больных (10% из общего числа) исходно наблюдалась постоянная нормосистолическая форма фибрилляции предсердий. Пациентов с исходной полной поперечной блокадой, имеющих ранее имплантированный электрокардиостимулятор, не было.

Всем больным, согласно технике операции, предварительно при поступлении в операционную выполнена постановка внутрисердечного электрода в правый желудочек с целью трансвенозной электрокардиостимуляции (ТВЭКС), необходимой в первую очередь для проведения интраоперационного этапа БВП на фоне сверхчастой ТВЭКС с частотой желудочковых сокращений 180–200 уд/мин. В операционной регистрацию электрокардиограммы выполняли при помощи мониторной системы ангиографа General Electric в 12 отведениях, а в условиях отделений интенсивной терапии – электрокардиографами Siemens в 12 отведениях. Контроль за позиционированием протеза, значимостью регургитационных потоков и развитием осложнений осуществляли с помощью чреспищеводной ЭхоКГ и аортографии в режиме on-line.

Всем пациентам имплантировали протез CoreValve (рис. 1). Использовали следующие

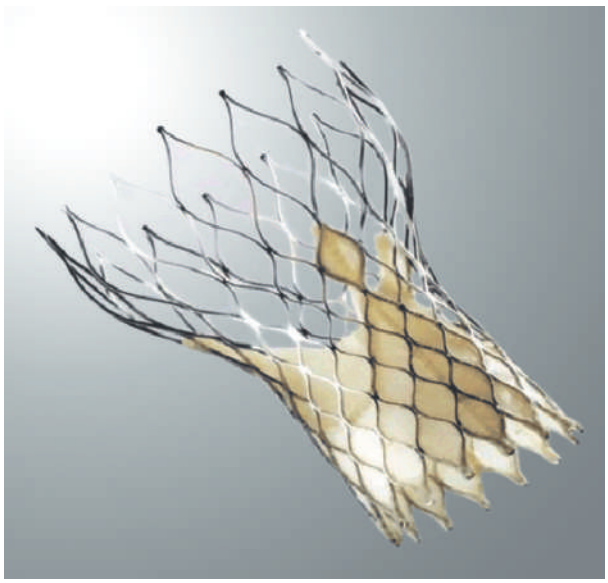
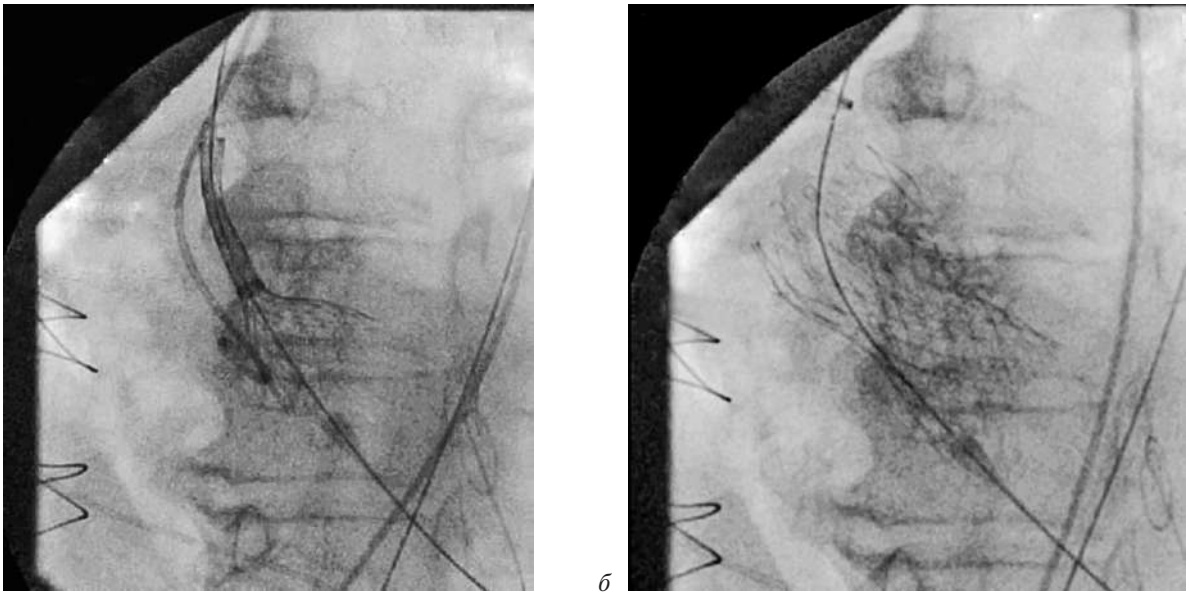


Рис. 1. Саморасширяющееся устройство CoreValve



а *б*

Рис. 2. Процесс имплантации аортального клапана (*а, б*) у пациента 78 лет с диагнозом: врожденный порок сердца, двустворчатый аортальный клапан; аортальный стеноз тяжелой степени; хроническая сердечная недостаточность IV ФК; аортокоронарное шунтирование в анамнезе

размеры: 23 (3 случая), 26 (5 случаев), 29 (10 случаев) и 31 (2 случая). Имплантацию выполняли с выведением клапана в полость ЛЖ на 4–12 мм. В 1 случае выведение на 12 мм было связано с выраженной ангуляцией аорты (рис. 2).

У всех больных место пункции было ушито аппаратно: ProGlide – левая нога, ProStar – правая нога. Средняя продолжительность операции составила 150,1 ± 20,6 мин, время скопии – 21,4 ± 4,8 мин. После выполнения хирургического вмешательства всех пациентов доставляли в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Среднее время пребывания в стационаре после операции составило 4,6 ± 2,4 сут.

Результаты

По данным контрольной ЭхоКГ выявлена выраженная положительная динамика: максимальная скорость стенотической струи через АК в систолу составила 2,3 ± 0,2 м/с, пиковый градиент систолического давления на АК снизился до 13 ± 2 мм рт. ст., средний – до 10,3 ± 1,5 мм рт. ст., коэффициент DVI увеличился до 0,62 ± 0,09, VTI – до 0,66 ± 0,11.

У всех больных наблюдалась парапротезная регургитация, у большинства (в 88,2% случаев) она имела легкую степень. Ранней операционной летальности, а также характерных для вмешательства тяжелых осложнений (кардиогенного шока, разрыва фиброзного кольца АК, острых нарушений мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений) не отмечено. Большинство пациентов (58,7%) после операции перешли во II ФК по NYHA. Полугодичной летальности также не отмечено.

Интраоперационные НПСС по типу полной АВБ развились у 8 (40%) больных. Интраоперационная ТВЭКС также проводилась в 8 случаях: в 7 – по поводу остро возникшей ПАВБ и в 1 – по поводу возникновения синусовой брадикардии с частотой ниже 45 уд/мин после этапа БВП. Еще у 1 пациента возникла интраоперационная ПАВБ, проведения ТВЭКС не потребовалось ввиду самопроизвольного развития ускоренного узлового ритма с частотой более 50 уд/мин. Однако в течение 2-го часа после операции у данного больного было зафиксировано развитие ПАВБ с брадикардией до 40 уд/мин, в связи с чем была начата ТВЭКС. Также необходимость проведения электрокардиостимуляции возникла еще у 1 пациента, у которого не было интраоперационных НПСС, однако в течение 1-х суток после ТИАК развилась ПАВБ. У 1 больного с ПАВБ после выполнения БВП в течение 20 мин восстановился стабильный синусовый ритм с сохранившейся впоследствии БЛНПГ, и дальнейшего проведения ТВЭКС в ОРИТ не потребовалось.

Таким образом, все НПСС по типу ПАВБ возникли у 50% больных и только в 1-е сутки. Из них у 40% имело место восстановление синусового ритма в 1-е сутки после операции, у 10% – на 2-е сутки и еще у 10% – на 3-и сутки

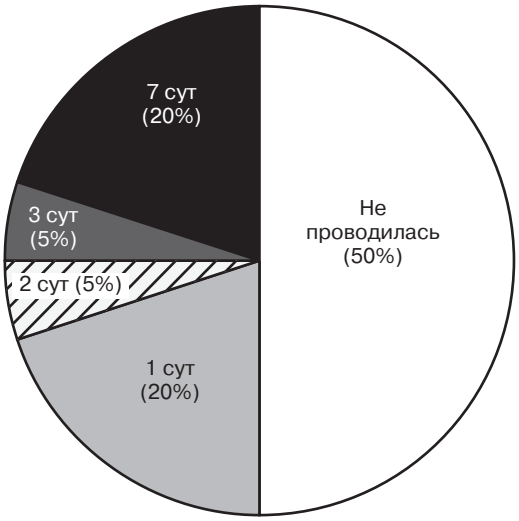


Рис. 3. Длительность послеоперационной трансвенозной электрокардиостимуляции

после операции. Сорока процентам пациентов с ТИАК-ассоциированными НПСС потребовалась имплантация ПЭКС на 7-е сутки проведения ТВЭКС (рис. 3). При этом в среднем длительность послеоперационной ТВЭКС составила 4 ± 3,71 сут.

В группе больных, которым потребовалась имплантация ПЭКС, присутствовали следующие факторы риска: исходно имевшаяся БПНПГ (25%), АВБ I ст. (25%), сочетание БПНПГ с АВБ I ст. (25%), сочетание БПНПГ с БЗВЛНПГ (25%).

В группе пациентов, у которых не возникло ПАВБ, обусловленной проведением оперативного вмешательства (50% от общего числа прооперированных), только у 10% имелась исходная БЛНПГ, у 20% – БПВЛНПГ, еще у 10% – сочетание БПНПГ с БПВЛНПГ. Важно то, что после выполнения имплантации клапана у обоих больных с изолированной однопучковой БПВЛНПГ произошло усугубление блокады до двухпучковой БЛНПГ. У 2 (20%) пациентов после имплантации клапана зафиксированы остро возникшие БЛНПГ, в одном из этих случаев изменения регрессировали в течение 1-х суток.

Обсуждение

К сожалению, аортальный стеноз имеет длительный асимптомный период и пациенты попадают в специализированное отделение часто уже в стадии декомпенсации. В связи с общемировой тенденцией старения населения повышается средний возраст больных с АС, а значит, увеличивается и тяжесть сопутствующей патологии. Ввиду высокого хирургического риска многим пациентам с выраженным АС отказывают в протезировании АК.

Безусловно, эффективным методом лечения больных старческого возраста с высоким хирургическим риском является протезирование АК, однако единственным безопасным вариантом остается эндоваскулярная процедура ТИАК. Одним из наиболее частых осложнений этой операции является нарушение в проводящей системе сердца, требующее пристального внимания операционной бригады и, даже при условии полного благополучия, усиленного контроля за нарушениями ритма в течение 3 сут после операции.

R.M. Van Der Boon et al. указывают на то, что лучшее понимание прогностических факторов, патофизиологических механизмов этиологии и развития неблагоприятных процессов, приводящих к возникновению НПСС после ТИАК, поможет сформулировать требования к изменениям в дизайне клапанных систем, к отбору пациентов, планированию и исполнению процедуры [20]. Снижение минимального контакта между поверхностью имплантируемого клапана и окружающими тканями может снизить частоту развития НПСС. Это может быть достигнуто уменьшением глубины, на которую в выносящий тракт ЛЖ имплантируется каркас, и, возможно, снижением радиального давления каркаса на окружающие ткани. Как было обозначено выше, достоверных сведений о механизмах развития послеоперационных НПСС очень мало. Например, вполне возможно, что момент механического контакта (и травмы) во время имплантации играет более значимую роль в появлении этих нарушений, чем радиальное давление после полного расширения имплантированного клапана. Также изменения в дизайне клапана, направленные на снижение паравальвулярной регургитации, могут оказывать отрицательное влияние на проводящую систему сердца. Более того, имеющиеся в настоящее время технологии производства клапанов постоянно улучшаются. Тем не менее их влияние на частоту развития нарушений проводимости и имплантации ПЭКС в последующем еще предстоит установить.

Применение предпроцедурной мультимодальной визуализации для выработки правильных алгоритмов выбора баллона и клапана [21] помогает облегчить планирование и выполнение ТИАК. Также сохраняются аргументы

в пользу выполнения ТИАК без проведения БВП, которая может иметь смысл у пациентов без выраженной кальцификации АК. Требуют уточнения риски эмболии атеросклеротическими массами и возникновения инсульта. Другое решение может заключаться в повышении точности имплантации клапана, особенно при работе с SE-MCV, учитывая особенности имплантации и закрепления его в корне аорты. Это может быть достигнуто при помощи нового программного обеспечения, которое позволяет более детально визуализировать клапанное кольцо во время процедуры, что делает доступным выполнение точных корректировок при раскрытии клапана.

T.M. Nazif et al. отмечают, что изолированная правожелудочковая стимуляция нежелательна для пациентов со структурной патологией сердца, так как она связана с увеличением частоты повторных госпитализаций и летальности [22].

Анализ 1556 выполненных ТИАК (858 BE-ES, 698 SE-MCV) не установил связи между имплантацией ПЭКС после ТИАК и увеличением долгосрочной летальности или частоты повторных госпитализаций [23]. Исследование другой большой группы, состоявшей из 1147 пациентов, перенесших ТИАК, из реестра ТИАК Германии, не обнаружило связи послеоперационной имплантации с 30-дневной летальностью, но при этом не были изучены долгосрочные результаты [24]. Два исследования с меньшим количеством участников, преимущественно с SE-MCV, не продемонстрировали никакого влияния послеоперационной имплантации ПЭКС на одногодичную летальность от всех причин [25, 26]. Исследование PARTNER, объединяющее наибольшее количество сведений об опыте ТИАК, не показало четкой связи ПЭКС после ТИАК с одногодичной летальностью, однако продемонстрировало связь имплантации ПЭКС с увеличением продолжительности сроков госпитализации и частоты повторных госпитализаций и летальности после ТИАК. Необходимо учитывать и экономические эффекты, связанные с выполнением данной дополнительной процедуры, а также с увеличением сроков госпитализации и повторными госпитализациями [22].

Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных авторов, а выявленные факторы риска позволяют анестезиологам-реаниматологам, кардиохирургам и хирургам-аритмологам прогностически ориентироваться на возможное интра- и послеоперационное возникновение ПАВБ и исход в имплантацию ПЭКС.

Выводы

1. ПАВБ развивалась у половины пациентов после имплантации SE-MCV.
2. В большинстве случаев (80%) ПАВБ возникала интраоперационно, в остальных 20% – в течение 1-х послеоперацинных суток.
3. У большей части (60%) больных на фоне проведения ТВЭКС ПАВБ разрешалась в течение 3-х суток после выполнения вмешательства.
4. Все пациенты с развившейся ПАВБ, впоследствии потребовавшей имплантации ПЭКС, исходно имели нарушения в проводящей системе сердца.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Lopez A., Ahmad O., Guillot M., Ferguson B., Salomon J., Murray C.J.L. et al. World mortality in 2000: Life tables for 191 countries. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125 (1): e2–220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
3. Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management. *Heart*. 2005; 91 (11): 1483–8. DOI: 10.1136/hrt.2004.056176
4. Faggiano P., Antonini-Canterin F., Erlicher A., Romeo C., Cervesato E., Pavan D. et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (1): 99–101.
5. Iung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (13): 1231–43.
6. Vahanian A., Andreotti O.A.F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (19): 2451–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
7. Aronow W., Ahn C., Kronzon I. Comparison of echocardiographic abnormalities in African-American, Hispanic, and white men and women aged >60 years. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (9): 1131–3. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01480-1
8. Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Соколов В.В., Богатырева О.В., Кипова В.Х., Клыпа Т.В. Кардиохирургические операции у восьмидесятилетних больных: достижения и проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 2: 77–86. [Orlov V.A., Gilyarevskiy S.R., Sokolov V.V., Bogatyreva O.V., Kipova V.Kh., Klypa T.V. Cardiac surgery for 80 year old patients: attainments and problems. *Russian Journal of Cardiology*. 2003; 2: 77–86 (in Russ.).]
9. O'Brien S., Shahian D., Filardo G., Ferraris V.A., Haan C.K., Rich J.B. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac risk models: part 2 – isolated valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (1 Suppl.): S23–42. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.056
10. Никитина Т.Г., Акишбая М.О., Скопин И.И., Бокерия Л.А. Непосредственные и отдаленные результаты хирургичес-

кой коррекции аортального стеноза. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007; 49 (3): 12–8. [Nikitina T.G., Akishbaya M.O., Skopin I.I., Bockeria L.A. Immediate and late results of surgical correction of aortic stenosis. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007; 3: 12–8 (in Russ.).]
11. Gehlot A., Mullany C.J., Ilstrup D., Schaff H.V., Orzulak T.A., Morris J.J., Daly R.C. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111 (5): 1026–36.
12. Sundt T.M., Bailey M.S., Moon M.R., Mendeloff E.N., Huddleston C.B., Pasque M.K. et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation*. 2000; 102 (19 Suppl. 3): III70–4.
13. Safian R.D., Berman A.D., Diver D.J., McKay L.L., Come PC, Riley M.F. et al. Balloon aortic valvuloplasty in 170 consecutive patients. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (3): 125–30. DOI: 10.1056/NEJM198807213190301
14. Letac B., Cribier A., Koning R., Bellefleur J.P. Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62 (9): 598–605.
15. Otto C.M., Mickel M.C., Kennedy J.W., Alderman E.L., Bashore T.M., Block P.C. et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994; 89 (2): 642–50. DOI: 10.1161/01.CIR.89.2.642
16. Holmes D.R. Jr, Mack M.J., Kaul S., Agnihotri A., Alexander K.P., Bailey S.R. et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (13): 1200–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.001
17. Siontis G., Jüni P., Pilgrim T., Stortecky S., Büllesfeld L., Meier B. et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (2): 129–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.033
18. Lee M., Yeshwant S.C., Chava S., Lustgarten D.L. Mechanisms of heart block after transcatether aortic valve replacement – cardiac anatomy, clinical predictors and mechanical factors that contribute to permanent pacemaker implantation. *Arrhytm. Electrophysiol. Rev.* 2015; 4 (2): 81–5. DOI: 10.15420/aer.2015.04.02.81
19. Беляев С.А., Леонтьев С.А., Мор Ф.-В. Транскатетерная имплантация аортального клапана. *Креативная кардиология*. 2015; 9 (4): 25–33. [Belyaev S.A., Leont'ev S.A., Mohr F.-W. Transcatheter aortic valve implantation. *Creative Cardiology*. 2015; 9 (4): 25–33 (in Russ.).]
20. Van der Boon R.M., Houthuizen P., Nuis R.J., van Mieghem N.M., Prinzen F., de Jaegere P.P. Clinical implications of conduction abnormalities and arrhythmias after transcatheter aortic valve implantation. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014; 16 (1): 429. DOI: 10.1007/s11886-013-0429-4
21. Nuis R.J., Van Mieghem N.M., Schultz C.J., Tzikas A., Van der Boon R.M., Maugenest A.M. et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (16): 2067–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr110
22. Nazif T.M., Dizon J.M., Hahn R.T., Xu K., Babaliaros V., Douglas P.S. et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015; 8 (1 Pt. A): 60–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.07.022
23. Urena M., Webb J.G., Tamburino C., Muñoz-García A.J., Cheema A., Dager A.E. et al. Permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*. 2014; 129 (11): 1233–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005479
24. Ledwoch J., Franke J., Gerckens U., Kuck K.H., Linke A., Nickenig G. et al. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2013; 82 (4): E569–77. DOI: 10.1002/ccd.24915
25. De Carlo M., Giannini C., Bedogni F., Klugmann S., Brambilla N., De Marco F. et al. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am. Heart J.* 2012; 163 (3): 492–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.12.009
26. Buellesfeld L., Stortecky S., Heg D., Hausen S., Mueller R., Wenaweser P. et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (6): 493–501. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.054

Поступила 20.02.2018
Принята к печати 12.03.2018

© С.М. ХАЖБИЕВА, Ж.Х. ТЕМБОТОВА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, И.В. ПРОНИЧЕВА, Б.И. КВАША, Ф.Р. ХАНКИШИЕВА, З.В. МУСТАПАЕВА, 2018

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.125.3-089.844:616.125.2-089
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.2

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО И МЕХАНИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: оригинальная статья

С.М. Хажбиева, Ж.Х. Темботова, С.Ю. Сергуладзе, И.В. Проничева, Б.И. Кваша, Ф.Р. Ханкишиева, З.В. Мустапаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Хажбиева Сюзанна Мухамедовна, аспирант, E-mail: Syuzanna@list.ru;
Темботова Жанна Хасановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.;
Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., зам. заведующего отделением;
Проничева Ирина Владимировна, канд. мед. наук, кардиолог;
Кваша Борис Игоревич, канд. мед. наук, мл. науч. сотр.;
Ханкишиева Флора Рашидовна, канд. мед. наук, кардиолог;
Мустапаева Заира Вахаевна, канд. мед. наук, кардиолог

Цель. *Сравнительный анализ изменения геометрических, функциональных и механических параметров левого предсердия у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после операции эпикардиально-биполярной радиочастотной аблации.*

Материал и методы. *Исследованы 68 пациентов с фибрилляцией предсердий, средний возраст 56 ± 8,6 года, среди них 64 мужчины. В зависимости от формы заболевания пациенты разделены на три группы: 1-я группа (n = 12) – пароксизмальная, 2-я группа (n = 21) – персистирующая, 3-я группа (n = 35) – длительно персистирующая. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc составил 2 ± 1 балл. Всем больным во время операции выполняли как механическую, так и электрическую изоляцию ушка левого предсердия. Через 6 мес после вмешательства у всех пациентов оценены результаты окклюзии ушка левого предсердия методом чреспищеводной эхокардиографии и измерены геометрические показатели, продольная негативная и позитивная деформация, систолическая скорость деформации, диастолическая пиковая ранняя и поздняя скорости деформации методом speckle-tracking.*

Результаты. *Достоверная разница линейных размеров левого предсердия по сравнению с исходными выявлена в 1-й (p = 0,04) и 2-й (p = 0,007) группах. Пассивная и активная фракции опустошения после операции статически различались также у пациентов с пароксизмальной и персистентной формами (p < 0,001). Индекс расширения достоверно изменился во всех группах. Кровоток в ушке не регистрировался у 66 (97%) больных. Установлено статистически значимое улучшение показателей деформации: позитивная в 1-й (p < 0,001), 2-й (p = 0,007) и 3-й (p < 0,001) группах, а также продольная негативная в 1-й (p = 0,001), 2-й (p = 0,008) и 3-й (p = 0,2) группах. Увеличение скорости деформации в резервуарный период также было статистически значимо в 1-й (p = 0,001), 2-й (p < 0,001) и 3-й (p = 0,006) группах. При одномерном регрессионном анализе Кокса самыми сильными факторами, связанными с рецидивом фибрилляции предсердий после вмешательства, были продольная негативная деформация более –10%, позитивная деформация менее 15% и систолическая скорость деформации менее 1,6 $с^{-1}$. В многомерном регрессионном анализе Кокса данные показатели оставались самыми сильными механическими факторами, связанными с рецидивом фибрилляции предсердий, – соответственно, наряду с ними индекс Р-обьема более 15 мл/м² и индекс расширения.*

Заключение. *Прогностическими факторами после операции являются показатели продольной деформации и скорости деформации. Восстановление способностей миокарда левого предсердия к деформации опережает обратное геометрическое и функциональное ремоделирование. Это позволяет, опираясь на значения параметров механической функции левого предсердия и отсутствие кровотока в ушке, отменить антикоагулянтную терапию через 6 мес после вмешательства.*

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; левое предсердие; механическая функция; ушко левого предсердия; эпикардиально-биполярная радиочастотная аблация; деформация; скорость деформации.

EVALUATION OF GEOMETRIC, FUNCTIONAL AND MECHANICAL PARAMETERS OF LEFT ATRIUM REMODELING AFTER SURGICAL TREATMENT OF ISOLATED ATRIAL FIBRILLATION

S.M. Khazhbieva, Zh.Kh. Tembotova, S.Yu. Serguladze, I.V. Pronicheva, B.I. Kvasha, F.R. Khankishieva, Z.V. Mustapaeva

Bakoulev National Medical and Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Syuzanna M. Khazhbieva, Postgraduate, E-mail: Syuzanna@list.ru;
Zhanna Kh. Tembotova, Cand. Med. Sc., Senior Researcher;
Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Deputy Head of Department;
Irena V. Pronicheva, Cand. Med. Sc., Cardiologist;
Boris I. Kvasha, Cand. Med. Sc., Junior Researcher;
Flora R. Khankishieva, Cand. Med. Sc., Cardiologist;
Zaira V. Mustapaeva, Cand. Med. Sc., Cardiologist

Objective. *Comparative analysis of changes in geometric, functional, mechanical parameters of left atrial work in patients with various forms of atrial fibrillation after the operation of epicardial bipolar radiofrequency ablation.*

Material and methods. *Sixty eight patients with atrial fibrillation (aged 56 ± 8.6 years, 64 males) were studied. Depending on the form of atrial fibrillation, patients were divided into three groups: the 1st group (n = 12) – paroxysmal form, the 2nd group (n = 21) – persistent form, the 3rd group (n = 35) – long-persistent form. The CHA_2DS_2VASc risk of thromboembolic complications was 2 ± 1. In all cases the mechanical bandaging and electrical isolation of left atrial appendage were performed during the operation. Half a year later, the results of left atrial appendage occlusion were assessed by the method of transesophageal echocardiography, geometric parameters were measured, global left atrial peak negative strain during atrial and ventricle systole, systolic deformation rate, diastolic peak early and later strain rates by speckle-tracking method.*

Results. *A difference in linear left atrial dimensions compared with baseline was found in the 1st ($p = 0.04$) and the 2nd ($p = 0.007$) groups. The passive, active fractures of the depletion were different in patients with paroxysmal and persistent forms ($p < 0.001$). The expansion index changed in all groups. Blood flow in abdominal lip was not recorded in 66 (97%) patients. A significant improvement in strain indices was established: global left atrial peak positive strain during ventricle systole in the 1st ($p < 0.001$), the 2nd ($p = 0.007$) and the 3rd ($p < 0.01$) groups, during atrial systole in the 1st ($p = 0.001$), the 2nd ($p = 0.008$) and the 3rd ($p = 0.02$) groups. The increase in strain rate in reservoir period was significant in the 1st ($p=0.001$), in the 2nd ($p < 0.001$) and in the 3rd ($p = 0.006$) groups. In the univariant Cox analysis, the strongest factors associated with relapse of atrial fibrillation after surgery were during atrial systole > –10%, ventricle systole <15%, and systolic deformation rate $<1.6\ s^{-1}$. In the multivariable Cox regression analysis this parameters remained the strongest mechanical factors associated with relapse of atrial fibrillation – accordingly, along with them the index of P-volume >15 ml/m^2 and the expansion index.*

Conclusion. *Prognostic factors after operation are parameters of longitudinal strain, strain rate. Restoration of myocardium left atrial abilities to deformation outstrips reverse geometric and functional remodeling. This allows to cancel anticoagulant therapy half a year after epicardial bipolar radiofrequency ablation.*

Keywords: atrial fibrillation; left atrium; mechanical function; left atrial appendage; epicardial bipolar radiofrequency ablation; strain; strain rate.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – часто встречаемая в клинической практике аритмия, естественное течение которой связано с повышенным риском развития инсульта и сердечной недостаточности, оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни и прогноз, повышает уровень летальности и госпитализации. Это определяет совершенствование методов преду-

преждения и лечения ФП, среди которых основным является хирургический, направленный на радикальное устранение аритмии и восстановление синусового ритма. J. Cox et al. выделили еще три условия, которые обязательны для хирургического лечения ФП: восстановление атриовентрикулярной синхронизации и транспортной функции предсердий, снижение риска тромбоэмболий. Этим условиям отвечает разработанная J. Cox et al. операция «Лабиринт» (Maze), которая на протяжении уже двух десятилетий является «золотым стандартом» хирургического лечения ФП. В дальнейшем эти исследователи предложили модификации Maze II и Maze III. Модификация операции «Лабиринт» с использованием радиочастотной аблации (РЧА) в России впервые была выполнена Л.А. Бокерия и А.Ш. Ревишвили в 1999 г. [1] и с тех пор широко применяется кардиохирургами как менее сложная в техническом исполнении и не уступающая по эффективности. Результаты операции и дальнейший прогноз связаны с патогенетическими процессами структурного, геометрического и функционального ремоделирования левого предсердия (ЛП), которые могут быть обратимыми и необратимыми.

Вопрос оценки механических свойств ЛП представляется недостаточно изученным из-за трудностей измерения. С учетом расширившихся возможностей эхокардиографии (ЭхоКГ) появилась возможность изучения механики ЛП с помощью количественной оценки параметров продольной деформация (strain, %) и скорости деформации (strain rate, c^{-1}) [2]. Первоначально индексы деформации оценивались методом тканевой миокардиальной допплер-эхокардиографии, недостатком которой является ограниченная точность измерения, зависящая от угла атаки, поступательных движений сердца, высокой частоты смены кадров. Speckle-tracking-эхокардиография (STE) – новый неинвазивный ультразвуковой метод визуализации, который позволяет объективно и количественно оценить глобальную и регионарную функцию ЛП независимо от угла ультразвукового сканирования [3]. В основе методики STE лежит отслеживание (tracking) траектории движения в ходе сердечного цикла естественных акустических маркеров – так называемых пятнистых структур (speckles) миокарда в серошкальном двухмерном ультразвуковом изображении.

Таким образом, целью нашего исследования является сравнение пациентов с различными формами ФП, а именно оценка объемных и линейных показателей левого предсердия, изучение связи изменения геометрических, функциональных и механических показателей деятельности ЛП с клиническим состоянием больных после операции эпикардиально-биполярной РЧА.

Материал и методы

В исследование включены 68 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст 56 ± 8,6 года), госпитализированных в Центр им. А.Н. Бакулева в период с 2013 по 2015 гг. Большинство из них были мужчины ($n = 64$). Всеми участниками подписано информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Исходно участников разделили на три группы в зависимости от формы ФП: 1-ю группу составили 12 пациентов с пароксизмальной формой ФП, во 2-ю группу включен 21 больной с персистирующей формой ФП, и в 3-ю, самую многочисленную, группу вошли 35 пациентов с длительно персистирующей формой ФП. Больные различались по длительности анамнеза аритмии: участники 1-й группы страдали от пароксизмов аритмии в течение около 3,5 лет, в то время как в 3-й группе анамнез аритмии составлял в среднем около 7–8 лет (табл. 1). Согласно линейным размерам левого желудочка (ЛЖ) и фракции выброса ЛЖ, различий в общей сократительной способности ЛЖ между группами не отмечено. Среди клинических факторов не установлено статитической разницы в возрасте, индексе массы тела, а также наличии сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность). Пациенты принимали профилактическую антиаритмическую и антикоагулянтную терапию (варфарин) согласно риску тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc (средний балл – 3 ± 1). За 10 сут до операции отменяли терапию варфарином и переводили больных на прием фраксипарина.

Всем пациентам выполняли операцию эпикардиально-биполярной РЧА стернотомическим доступом в условиях нормотермического искусственного кровообращения (ИК). Процедура состояла из нескольких этапов. До начала проведения ИК проводили детекцию и коагуляцию (дополненную аблацией) ганглионарных

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов ($n = 68$)

Параметр	1-я группа ($n = 12$)	2-я группа ($n = 21$)	3-я группа ($n = 35$)
Мужской/женский пол, *n*	12/0	20/1	32/3
Возраст, лет	51,2 ± 7,8	54,3 ± 9,3	59,4 ± 8,7
Длительность анамнеза аритмии, мес	42,4 ± 11,8	63,2 ± 27,5	97,8 ± 26,1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2), *n* (%)	3 (25)	6 (29)	10 (29)
Фракция выброса левого желудочка, %	63,0 ± 7,1	61,0 ± 9,8	60,0 ± 7,4
Конечный систолический размер, мм	36,3 ± 4,2	43,0 ± 2,1	35,0 ± 4,3
Конечный диастолический размер, мм	55,6 ± 2,2	55,2 ± 3,3	52,3 ± 6,2
Пик Е, м/с	0,68 ± 0,05	0,70 ± 0,02	0,83 ± 0,08
Пик А, м/с	0,51 ± 0,07	0,40 ± 0,04	0,26 ± 0,30
Отношение Е/А	1,37 ± 0,06	1,70 ± 0,80	2,40 ± 0,10
Сопутствующая патология, *n* (%)			
гипертоническая болезнь	8 (67)	15 (71)	29 (83)
сахарный диабет 2-го типа	1 (8)	2 (10)	4 (11)
хроническая обструктивная болезнь легких	2 (17)	5 (24)	6 (17)
хроническая сердечная недостаточность I–II ФК	4 (33)	8 (38)	11 (31)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; пик Е – пик раннего диастолического наполнения; пик А – пик позднего диастолического наполнения.

сплетений справа. Изоляцию левосторонних ганглионарных сплетений осуществляли в условиях параллельного ИК после вывихивания сердца в рану. Следующим этапом выполняли антральную биполярную РЧА легочных вен. Во всех случаях, используя две лавсановые нити, перевязывали ушко ЛП у его основания, а затем дополняли радиочастотной изоляцией зажимом-аблатором. Затем с помощью холодовой ручки-аблатора изолировали заднюю стенку ЛП, делая две аблационные линии, которые образовывали box lesion. Далее от линии, соединяющей верхние легочные вены, проводили еще две аблационные линии: первую – к основанию перевязанного ушка ЛП, вторую – к аорте. В случае восстановления синусового ритма после аблации легочных вен и линейных аблаций в ЛП операцию прекращали и предпринимали многократные попытки индукции ФП путем сверхчастой (150–300 мс) стимуляции. В случае же сохранения ФП приступали к РЧА правого предсердия [4].

Послеоперационное лечение включало антиаритмическую терапию, гепаринизацию по схеме с одновременным возвратом варфарина на 2-е сутки после хирургического вмешательства. Антикоагулянтная монотерапия варфарином начиналась только при условии достижения целевых значений МНО (2,2–2,5). Прием варфарина продолжали не менее 6 мес после операции, а после проведения контрольных ЭхоКГ, STE и чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ индивидуально решали вопрос об его отмене.

Комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований пациентов включал клинический и биохимический анализы крови, коагулографию, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, инвазивное электрофизиологическое исследование, селективную коронарографию. Регистрацию 12-канальной ЭКГ покоя проводили со скоростью 25 или 50 мм/с. Всем больным выполняли контрольную гастроскопию для исключения эрозивных поражений.

Оценку функционального состояния ЛП с помощью ЭхоКГ и STE осуществляли на госпитальном этапе и через 6 мес после РЧА-модификации операции «Лабиринт». Наличие или отсутствие кровотока в ушке ЛП после вмешательства определяли посредством ЧП ЭхоКГ.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли по стандартному протоколу с помощью ультразвукового аппарата Philips iE33 xMATRIX (Нидерланды), оснащенного датчиком xMATRIX X3-1, с использованием следующих режимов: М-режим, В-режим, импульсно-волновой (PW) и постоянно-волновой (CW) допплер-режим, цветовое допплеровское картирование, спектральный тканевой допплер-режим (TDI PW).

Для характеристики геометрического и функционального ремоделирования ЛП оце-

нивали геометрические (линейные размеры, площади, объемы) и функциональные (изменение объемов и их индексов в различные фазы предсердной активности) параметры, полученные при обработке изображений из 2- и 4-камерных позиций с использованием В-режима ЭхоКГ.

В систолу и диастолу измеряли продольные и поперечные размеры ЛП, соответствующие его длинным и коротким осям. Для оценки анатомических особенностей ЛП были определены следующие его параметры: максимальный объем – непосредственно перед открытием створок митрального клапана (МК), одномоментно с началом регистрации зубца *T* на ЭКГ; *P*-объем – начало систолы предсердий, совпадающей с началом зубца *P* на ЭКГ; минимальный объем – сразу после закрытия МК, в момент регистрации зубца *R* [5]. Расчет объема ЛП проводили по формуле:

$$V = 8 \times A4 \times A2 / 3\pi \times L,$$

где V – объем предсердия, A4 и A2 – площади предсердия, измеренные в апикальных 4- и 2-камерной позициях, L – длинная ось ЛП (усредненная из 4- и 2-камерной позиций); $\pi = 3{,}14$ [6].

С целью оценки трех фаз деятельности ЛП изучали следующие функциональные показатели: объем и фракция пассивного опустошения ЛП, объем и фракция активного опустошения ЛП, объем заполнения и индекс расширения ЛП. Расчета объемов ЛП на ритме ФП не проводили в связи с невозможностью определения фаз его деятельности и отсутствием систолической фазы.

Сократительную функцию ЛЖ отражают конечные систолический и диастолический объемы ЛЖ и ФВ ЛЖ, которые оценивались планиметрически по методу Симпсона. Скорость трансмитрального диастолического кровотока исследовали в PW-допплеровском режиме из апикального доступа в 4-камерной проекции на уровне МК. Измеряли максимальные скорости раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения желудочков, а также их соотношение (E/A).

Для характеристики механики ЛП изучали скорость движения миокарда ЛП по технологии STE на основе динамической оценки двухмерных изображений в серой шкале во время задержки дыхания со стабильной ЭКГ-картиной. Для анализа продольной деформации и пиковой продольной деформации ЛП получали изображения из апикальных 4- и 2-камерных проекций.

Глобальные кривые продольной деформации и скорости деформации были получены путем усреднения продольных измерений деформации и скорости деформации во всех сегментах ЛП. Глобальную пиковую продольную деформацию ЛП измерили по генерированной кривой продольной деформации. Мы получили глобальную продольную пиковую негативную деформацию ЛП во время систолы предсердий (GLSs – global left atrial peak negative strain during atrial systole) и пиковую позитивную деформацию ЛП во время систолы желудочков (GLSr – global left atrial peak positive strain during ventricular systole). Синхронизация записи по зубцу *P* была предпочтительнее на синусовом ритме, согласно рекомендации Европейской ассоциации ритма сердца [7]. Если в качестве триггерной точки выбирали зубец *P*, то на полученном изображении кривой деформации наблюдали два пика: первый негативный пик GLSs, характеризующий сократительную фазу деятельности ЛП, и второй максимальный позитивный пик GLSr, характеризующий резервуарный (накопительный) период деятельности ЛП (рис. 1). Непосредственно перед сокращением ЛП, определяемым как начало зубца *P* на ЭКГ, на кривой деформации имеется фаза плато, и изменение значений деформации фазы плато является мерой деформации, вызванной сокращением предсердией.

С использованием кривых продольной скорости деформации были измерены пиковая положительная скорость деформации ЛП во время желудочковой систолы (GLSRs – global longitudinal left atrial peak positive strain rate during ventricular systole), абсолютные значения пиковых ранних и поздних диастолических скоростей деформации (GLSRe – global longitudinal left atrial peak negative strain rate during early ventricular diastole, GLSRa – global longitudinal left atrial peak negative strain rate during late ventricular diastole).

Резервуарную фазу ЛП отражает систолическая скорость деформации (GLSRs) – скорость, с которой происходит расширение ЛП в момент возврата крови в ЛП из легочных вен во время систолы ЛЖ.

Для характеристики механического аспекта кондуитной (пассивной) фазы ЛП оценивали раннюю диастолическую скорость деформации

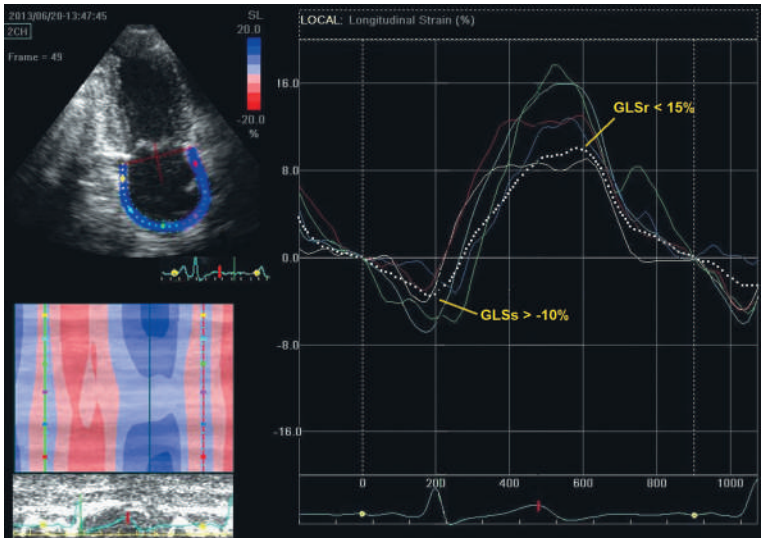


Рис. 1. Speckle-tracking-эхокардиограмма левого предсердия во время синусового ритма и кривая деформации, инициированная отслеживанием от начала зубца *P*. Левое предсердие визуализируется в апикальном 2-камерном изображении. Белая пунктирная линия на полученной кривой деформации отражает средние значения глобальной продольной деформации. У пациента с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий после операции имеется высокий риск рецидива аритмии (GLSs > –10%, GLSr < 15%).

GLSs – пиковая негативная деформация левого предсердия во время систолы предсердий; GLSr – пиковая позитивная деформация левого предсердия во время систолы желудочков

(GLSRe), отражающую скорость, с которой ЛП сжимается релаксацией ЛЖ, обусловливая пассивное поступление крови из ЛП в ЛЖ в период ранней диастолы. При синхронизации записи ЭКГ по комплексу *QRS* GLSRe определяли как второй (негативный) пик на полученной кривой скорости деформации, что соответствует отрезку от окончания зубца *T* до начала зубца *P* на ЭКГ и от момента открытия створок МК и регистрации пика E при одномоментной синхронизации с B-режимом и трансмитральным потоком в PW-допплеровском режиме (рис. 2).

Для характеристики сократительной (насосной) фазы ЛП на полученном изображении кривой скорости деформации определяли третий (негативный) скоростной пик – скорость поздней диастолической деформации (GLSRa), регистрацию проводили синхронно с отрезком от середины зубца *P* до зубца *R* и до закрытия створок МК (триггерная точка – комплекс *QRS*). Наличие зубца *P* свидетельствовало об электрической систоле предсердия. Для подтверждения наличия механической систолы ЛП применяли одномоментную синхронизацию с трансмитральным кровотоком в PW-допплеровском режиме для определения пика A. Значения $p < 0{,}05$ были признаны статистически значимыми.

Результаты

В общей сложности во всех 68 случаях удалось получить высокое качество изображения на госпитальном этапе до операции. Таким образом, 68 пациентов были включены в исследование и наблюдались в течение 6 мес.

В анализе первичной конечной точки (повторение документированной ФП после хирургического вмешательства со стандартной антиаритмической терапией) 28 (41%) из 68 больных имели рецидив в течение последующего перио-

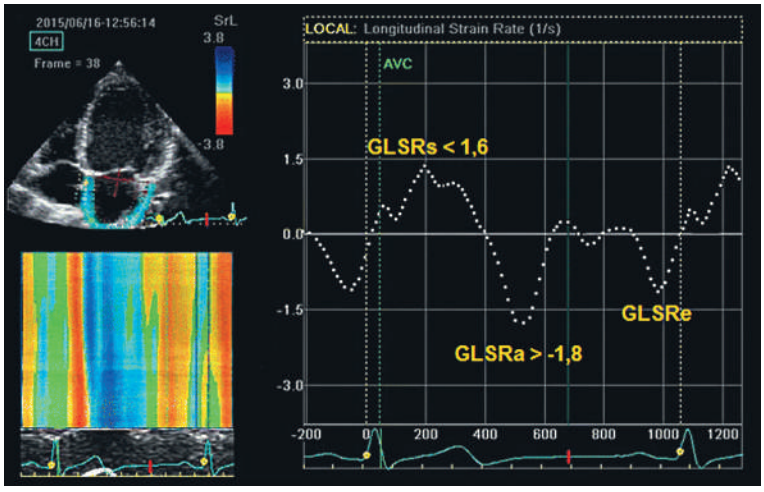


Рис. 2. Кривые скорости деформации левого предсердия, полученные с помощью speckle-tracking-эхокардиографии. Левое предсердие визуализируется в апикальном 4-камерном изображении. Отслеживание левого предсердного пятна инициируется наступлением комплекса *QRS*. Пациент с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий демонстрирует возможность рецидива аритмии (GLSRa > –1,8 , GLSRs < 1,6).

GLSRe – ранняя диастолическая скорость деформации, отражает кондуитную функцию левого предсердия; GLSRa – поздняя диастолическая скорость деформации, отражает контрактильную функцию левого предсердия; GLSRs – систолическая скорость деформации, отражает функцию резервуара

да. У 18 (51%) пациентов с рецидивом аритмии была постоянная форма ФП, у 7 (33%) – персистирующая, у 3 (25%) – пароксизмальная.

Во вторичном анализе конечных точек (повторение документированной предсердной аритмии после пересмотра антиаритмической терапии) 16 (24%) больных имели рецидив в течение последующего периода. Таким образом, эффективность эпикардиально-биполярной РЧА-модификации операции «Лабиринт» в отдаленном сроке наблюдения (6 мес) в 1-й группе составила 84%, во 2-й группе – 81%, в 3-й группе – 71%. В течение последующего времени ни в одном случае не возникло внезапной смерти, желудочковой тахикардии или острого коронарного синдрома.

Методом ЧП ЭхоКГ были оценены результаты механической окклюзии ушка ЛП после операции. У пациентов 1-й и 2-й групп кровоток в ушке ЛП не регистрировался. В 3-й группе у 2 (3%) больных из обследованной выборки зафиксирован незначительный (1–2 мм) сброс в ушке ЛП, что относительно безопасно в плане возможного тромбообразования. Ни у одного пациента не отмечено тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Были рассмотрены геометрические и функциональные особенности ЛП до и после РЧА-модификации операции «Лабиринт». Для корректной характеристики функционального состояния ЛП изучены фракции, вариабельность объемов (максимальный, минимальный и *P*-объем) и их индексы в насосную, резервуарную и кондуитную фазы деятельности предсердия (табл. 2).

В проведенной работе при оценке анатомических характеристик ЛП через 6 мес после операции не было выявлено изменений линейных размеров ЛП среди пациентов 3-й группы (65,4±7,9 против 62,3±5,1, p=0,12) при достоверном уменьшении этих же показателей у пациентов 1-й и 2-й групп: 48,2±5,5 против 42,5±5,4 (p=0,04) и 58,2±4,1 против 50,1±3,6 (p=0,007) соответственно.

Проведенный анализ показал, что в 1-й и 2-й группах после операции произошло статистически значимое улучшение показателей, характеризующих функции ЛП во всех фазах деятельности предсердия (насосной, резервуарной и проводниковой), в отличие от 3-й группы. У больных 1-й и 2-й групп отмечено статистически значимое снижение индексов максимального объема (38,4±11,2 против 24,6±8,2 мл/м^2

Таблица 2

Геометрические и функциональные особенности левого предсердия до и после операции

Параметры	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	До	После	*p*	До	После	*p*	До	После	*p*
Геометрические									
диаметр, мм	48,2±5,5	42,5±5,4	0,040*	58,2±4,1	50,1±3,6	0,007*	65,4±7,9	62,3±5,1	0,120
индекс максимального объема, мл/м^2	38,4±11,2	24,6±8,2	0,007*	47,1±18,6	32,1±12,4	0,006*	51,0±12,1	47,3±19,3	0,060
индекс *P*-объема, мл/м^2	29,1±9,4	14,4±7,4	0,009*	38,7±13,3	19,3±11,3	<0,001*	42,3±15,6	38,2±13,7	0,080
индекс минимального объема, мл/м^2	23,3±8,4	9,6±3,1	<0,001*	32,4±12,0	12,4±7,3	<0,001*	39,1±17,3	37,2±12,3	0,090
Функциональные, %									
фракция пассивного опустошения	14,6±5,4	38,3±7,1	<0,001*	12,4±9,2	28,1±8,4	0,006*	10,1±6,3	19,7±7,2	0,030*
фракция активного опустошения	29,5±7,3	42,8±9,4	<0,001*	25,1±11,7	34,2±8,3	<0,001*	18,6±7,3	21,5±10,5	0,700
индекс расширения	69,4±28,4	111,2±37,5	<0,001*	51,4±32,5	98,7±38,7	<0,001*	45,6±27,3	59,8±24,4	0,020*
Механические									
GLSs, %	–13,3±5,7	–27,3±6,4	0,001*	–11,4±7,3	–21,4±6,7	0,008*	–9,6±0,8	–12,4±7,3	0,020*
GLSr, %	16,7±7,6	38,6±7,9	<0,001*	13,6±7,4	28,0±8,4	0,007*	9,8±7,2	20,7±8,5	<0,001*
GLSRs, с$^{-1}$	1,4±0,8	2,3±0,5	0,001*	1,0±0,4	2,1±0,4	<0,001*	0,8±0,3	2,0±0,8	0,006*
GLSRe, с$^{-1}$	–1,5±0,5	–3,5±0,7	<0,001*	–1,2±0,4	–2,1±0,6	<0,001*	–0,8±0,3	–1,9±0,6	0,008*
GLSRa, с$^{-1}$	–1,0±0,9	–2,8±0,6	<0,001*	–0,9±0,6	–2,6±0,5	<0,001*	–0,7±0,5	–1,1±1,1	0,010*

Примечание. GLSs – глобальная продольная пиковая негативная деформация во время систолы предсердий; GLSr – пиковая позитивная деформация во время систолы желудочков; GLSRs – пиковая положительная скорость деформации во время систолы желудочков; GLSRe – пиковая отрицательная скорость деформации во время ранней диастолы желудочков; GLSRa – пиковая отрицательная скорость деформации во время поздней диастолы желудочков.

* Статистически значимые различия исходно и через 6 мес после операции.

(p=0,007) и 47,1±18,6 против 32,1±12,4 мл/м^2 (p=0,006) соответственно), минимального объема (23,3±8,4 против 9,6±3,1 мл/м^2 (p<0,001) и 32,4±12,0 против 12,4±7,3 мл/м^2 (p<0,001) соответственно) и *P*-объема (29,1±9,4 против 14,4±7,4 мл/м^2 (p=0,009) и 38,7±13,3 против 19,3±11,3 мл/м^2 (p<0,001) соответственно). В то же время в 3-й группе статистически значимых изменений анатомических показателей отмечено не было (см. табл. 2).

Исходно у пациентов всех трех групп регистрировалось угнетение всех функциональных показателей, что отражает нарушение резервуарной, кондуитной и контрактильной функций ЛП при ФП. Пассивная и активная фракции опустошения, индекс расширения ЛП после операции статически значимо увеличились в 1-й и 2-й группах (p<0,001). Фракция пассивного опустошения в 3-й группе также стала значимо выше по сравнению с исходным значением, что свидетельствует о нормализации кондуитной функции ЛП у больных с длительно персистирующей ФП после операции (10,1±6,3% против 19,7±7,2%, p=0,03). Значения фракции активного опустошения ЛП, отражающие насосную функцию ЛП, в 3-й группе значимо не изменились через 6 мес после вмешательства (18,6±7,3% против 21,5±10,5%, p=0,7). Опираясь только на эти данные, можно сделать предположение об отсутствии восстановления насосной функции ЛП у этих пациентов.

Индекс расширения ЛП, который функционально характеризует резервуарную фазу, исходно имел тенденцию к уменьшению по мере увеличения длительности ФП и составлял 51,4±32,5%, 69,4±28,4% и 45,6±27,3% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. После операции индекс расширения в 1-й и 2-й группах составил 111,2±37,5% (p<0,001) и 98,7±38,7% (p<0,001), в 3-й группе – 59,8±24,4% (p=0,02). Показатели достоверно различаются до и после операции, что означает достаточную разницу в динамике между максимальным и минимальным объемами ЛП (см. табл. 2).

Значения деформации в систолу желудочков (GLSr) в трех группах до операции были ниже нормативных и составляли 16,7±7,6, 13,6±7,4 и 9,8±7,2% соответственно, что свидетельствует о снижении резервуарной функции ЛП на фоне ФП. При анализе исходных параметров выявлена сильная прямая корреляция GLSr с индексом максимального объема в 1-й группе (Rs=0,78, p<0,001), 2-й группе (Rs=0,72, p<0,001) и 3-й группе (Rs=0,7, p=0,03). Через 6 мес после вмешательства обнаружено достоверное увеличение GLSr среди пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп (38,6±7,9 (p<0,001), 28,0±8,4 (p=0,007) и 20,7±8,5 (p<0,001) соответственно), что говорит о восстановлении максимальной деформации миокардиальных волокон ЛП в фазу резервуара, когда миокард ЛП максимально растянут наибольшим объемом крови.

Для характеристики кондуитной фазы анализировали скорость деформации в период ранней диастолы ЛЖ. Обнаружены сильная обратная корреляция GLSRe с индексом *P*-объема ЛП у больных 1-й группы (Rs=–0,73, p=0,008) и 2-й группы (Rs=–0,71, p=0,006), средняя прямая корреляция с фракцией пассивного опустошения в 1-й группе (Rs=0,59, p<0,001) и 2-й группе (Rs=0,68, p<0,001). Показатели скорости деформации в кондуитный период у пациентов 3-й группы после операции остаются выше необходимых значений. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении кондуитной функции ЛП в 1-й и 2-й группах, в 3-й группе отмечено умеренное восстановление кондуитной функции, что обеспечивает раннее диастолическое наполнение ЛЖ пассивным поступлением крови из ЛП.

Продольная систолическая деформация (GLSs) и скорость деформации были снижены в насосную фазу у всех больных. Показатели GLSs после операции статистически значимо увеличились в 1-й и 2-й группах и составили –13,3±5,7% против –27,3±6,4% (p=0,001) и –11,4±7,3% против –21,4±6,7% (p=0,008) соответственно. В этих же группах получены значимые различия скорости деформации в период систолы ЛП (GLSRa) через 6 мес после процедуры (–1,0±0,9 с$^{-1}$ против –2,8±0,6 с$^{-1}$, p<0,001, и –0,9±0,6 с$^{-1}$ против –2,6±0,5 с$^{-1}$, p<0,001). Выявлена умеренная обратная корреляция GLSRa с индексом минимального объема ЛП у пациентов 1-й (Rs=–0,43, p<0,001) и 2-й (Rs=–0,38, p<0,001) групп и средняя прямая корреляция с фракцией активного опустошения ЛП после операции в 1-й (42,8±9,4%, Rs=0,61, p=0,007) и во 2-й (34,2±8,3%, Rs=0,66, p=0,009) группах. Необходимо отметить, что у больных 3-й группы через 6 мес после вмешательства не было выявлено статистически значимых изменений фракции активного опустошения ЛП по сравнению с исходными параметрами. Согласно результатам STE, в эти же сроки наблюдения отмечен умеренный прирост пиковой негативной деформации (–9,6±0,8% против

–12,4 ± 7,3%, $p = 0,02$) и скорости деформации в насосную фазу (–0,7 ± 0,5 $с^{-1}$ против –1,1 ± 1,1 $с^{-1}$, $p = 0,01$), что свидетельствует о появлении механического вклада в наполнение ЛЖ, несмотря на отсутствие изменений функциональных параметров.

Большинство пациентов с рецидивами ФП находились в 3-й группе и имели исходно значительно более низкий уровень GLSr по сравнению с больными 1-й группы, у которых отмечались единичные случаи рецидивов (9,8 ± 7,2% против 16,7 ± 7,6%, $p < 0,001$). Частота рецидивов была значительно выше у пациентов с GLSr менее 15%, чем у больных с GLSr между 15 и 25% и более 25% (97,7, 42,1 и 10,3% соответственно, $p < 0,001$) (см. рис. 1).

С целью оценки значимости клинических и эхокардиографических факторов, связанных с эффективностью операции, был проведен регрессионный анализ Кокса. Наибольшим образом возможность рецидива ФП после операции в одномерном анализе была связана с диаметром ЛП более 40 мм (ОР 1,97 (1,37–2,52), $p = 0,002$), значениями индекса *P*-объема более 15 мл/$м^2$ (ОР 1,9 (1,1–2,2), $p = 0,02$), индекса минимального объема более 11 мл/$м^2$ (ОР 0,96 (0,93–0,98), $p = 0,001$) и индекса расширения ЛП менее 65% (ОР 2,2 (1,09–2,05), $p = 0,038$) (табл. 3). В одномерном регрессионном анализе Кокса среди достоверных механических параметров самыми сильными факторами, связанными с рецидивом ФП, были показатели GLSs более –10% (ОР 4,95 (3,15–19,95), $p = 0,002$), GLSr менее 15% (ОР 6,7 (2,4–14,9), $p < 0,001$) и GLSRs менее 1,6 $с^{-1}$ (ОР 7,8 (3,4–17,8), $p = 0,007$) (см. табл. 3, рис. 1, 2).

Таблица 3

Результаты одномерного и многомерного анализа Кокса

Предикторы	Одномерный анализ Кокса			Многомерный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	*p*	ОР	95% ДИ	*p*
Геометрические факторы						
диаметр ЛП более 40 мм	1,97	1,37–2,52	0,002*	0,9	0,4–2,9	0,978
индекс максимального объема более 28 мл/$м^2$	2,1	1,1–3,1	0,041*	1,2	1,0–3,9	0,700
индекс *P*-объема более 15 мл/$м^2$	1,9	1,1–2,2	0,02*	2,63	1,3–3,5	0,001*
индекс минимального объема более 11 мл/$м^2$	0,96	0,93–0,98	0,001*	1,3	0,7–2,2	0,080
Функциональные факторы						
фракция пассивного опустошения ЛП менее 45%	1,7	0,6–2,3	0,05*	1,19	0,9–2,5	0,107
фракция активного опустошения ЛП менее 25%	1,05	0,98–1,08	0,003*	0,87	0,6–1,76	0,497
индекс расширения ЛП менее 65%	2,2	1,09–2,05	0,038*	1,95	1,2–3,25	0,031*
отношение E/A более 1,2	1,8	1,0–2,9	0,023*	1,6	0,7–5,2	0,368
Механические факторы						
GLSs более –10%	4,95	3,15–19,95	0,002*	5,58	2,5–16,1	<0,001*
GLSr менее 15%	6,7	2,4–14,9	<0,001*	6,4	2,1–15,9	<0,001*
GLSRs менее 1,6 $с^{-1}$	7,8	3,4–17,8	0,007*	5,85	2,24–23,95	0,002*
GLSRe более –1,1 $с^{-1}$	1,05	1,03–1,09	0,003*	1,27	1,01–1,59	0,014*
GLSRa более –1,8 $с^{-1}$	3,4	1,48–7,86	0,002*	0,2	0,05–0,7	0,001*
Клинические факторы						
2 балла и более по шкале CHA_2DS_2VASc	2,1	1,7–3,5	0,011*	1,2	0,7–2,4	0,605
возраст более 65 лет	0,9	0,5–1,34	0, 095	0,5	0,2–1,64	0,165
гипертоническая болезнь	1,9	0,9–3,7	0,082	1,7	0, 8–3,9	0,132
сахарный диабет 2-го типа	0,8	0,4–2,1	0,561	0,3	0,1–1,9	0,081
хроническая обструктивная болезнь легких	0,7	0,3–1,5	0,399	0,4	0,2–1,1	0,687

Примечание. ЛП – левое предсердие; E/A – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; GLSs – глобальная продольная пиковая негативная деформация во время систолы предсердий; GLSr – пиковая позитивная деформация во время систолы желудочков; GLSRs – пиковая положительная скорость деформации во время систолы желудочков; GLSRe – пиковая отрицательная скорость деформации во время ранней диастолы желудочков; GLSRa – пиковая отрицательная скорость деформации во время поздней диастолы желудочков.

* Статистически значимые различия.

При многомерном анализе среди геометрических и функциональных показателей индекс максимального объема ЛП (ОР 1,2 (1,0–3,9), $p=0,7$), фракция пассивного опустошения ЛП (ОР 1,19 (0,9–2,5), $p=0,107$) и фракция активного опустошения ЛП (ОР 0,87 (0,6–1,76), $p=0,497$) были слабыми предикторами рецидива ФП после операции. В многофакторной модели Кокса не было выявлено влияния на рецидивы ФП диаметра ЛП более 40 мм (ОР=0,9 (0,4–2,9), $p=0,978$) и отношения E/A более 1,2 (ОР 1,6 (0,7–5,2), $p=0,368$). Из геометрических и функциональных факторов только индекс P-объема более 15 мл/м^2 (ОР 2,63 (1,3–3,5), $p=0,001$) и индекс расширения (ОР 1,95 (1,2–3,25), $p=0,031$) ассоциированы с рецидивом ФП (см. табл. 3).

Возможное снижение эффективности операции и неблагоприятный исход в одномерном анализе (ОР 2,1 (1,7–3,5), $p=0,011$) связаны только с сочетанием сопутствующих заболеваний (2 балла и более по шкале CHA_2DS_2VASc).

Обсуждение

В целом все показатели, характеризующие геометрическое и функциональное ремоделирование, в 3-й группе исходно были хуже в сравнении с 1-й и 2-й группами, что подтверждает значимый вклад длительности анамнеза ФП и ее продолжительности в изменение анатомических характеристик и функциональных показателей ЛП у таких пациентов.

Для характеристики резервуарной функции изучали индекс расширения ЛП. По сравнению с больными с пароксизмальной ФП, у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП выявлен значительно более низкий индекс расширения ЛП (69,4±28,4%, 51,4±32,5% и 45,6±27,3% соответственно). В работе S.H. Hsiao и K.R. Chiou было установлено, что индекс расширения ЛП экспоненциально связан с частотой стойких рецидивов ФП, различаясь среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (100±59% против 44±24%). Из всех независимых предикторов ФП, вошедших в исследование этих авторов и включавших возраст, нарушение функции почек, систолическое давление легочной артерии, диастолическую дисфункцию ЛЖ, только индекс расширения ЛП менее 61,4% имел значительную независимую ассоциацию с рецидивами ФП (ОР 0,970, 95% ДИ 0,959–0,981, $p<0,0001$) и был наилучшей точкой отсечки для прогнозирования постоянной ФП [8].

При одномерном регрессионном анализе Кокса эхокардиографических параметров, включавших диаметр ЛП более 40 мм, максимальный объем ЛП более 28 мл/м^2 и индекс расширения менее 65%, самыми сильными факторами, связанными с рецидивом ФП, были показатели GLSs более –10% (ОР 4,95 (3,15–19,95), $p=0,002$), GLSr менее 15% (ОР 6,7 (2,4–14,9), $p<0,001$) и GLSRs менее 1,6 с$^{-1}$ (ОР 7,8 (3,4–17,8), $p=0,007$), характеризующие механическую функцию ЛП. C. Schneider et al. показали, что значения параметров деформации ЛП увеличиваются у пациентов со стабильным синусовым ритмом после катетерной аблации в течение периода наблюдения, в отличие от больных с рецидивами ФП [9]. В исследовании C. Hammerstingl et al. указано, что сама ФП, по-видимому, уменьшает возможности деформации ЛП и снижение показателей пиковой продольной деформации идентифицирует пациентов с высоким риском рецидива ФП после процедур аблации [10]. M. Mirza et al. выявили, что заметное снижение продольной деформации латеральной стенки ЛП является независимым предиктором ФП после аблации (ОР 1,15, (1,02–1,28), $p=0,01$) вне зависимости от расширения ЛП [11].

В многовариантном регрессионном анализе Кокса обнаружено, что низкие значения скорости деформации во время систолы желудочков (GLSRs) и малые отрицательные значения ранней (GLSRe) и поздней (GLSRa) диастолической скорости деформации были значимыми факторами, связанными с рецидивом ФП через 6 мес после операции. В работе O. Candan et al. обнаружено, что значение глобальной пиковой продольной деформации является независимым предиктором развития ФП у пациентов, перенесших операцию на митральном клапане [12]. Y.Y. Liu. et al. установили, что пиковая позитивная систолическая скорость деформации ЛП – самый точный индекс для предсказания риска развития ФП при ишемической болезни сердца.

В целом улучшение параметров механической функции ЛП в резервуарную, кондуитную и насосную фазы было отмечено во всех трех группах через 6 мес после процедуры по сравнению с исходными, при этом изменения всех показателей были статистически значимыми, несмотря на их различную прогностическую цен-

ность. В исследовании A.Y. Shaikh et al. было отмечено, что исходные показатели пиковой систолической продольной деформации не были связаны с повторением ФП, в то время как изменение этого параметра после кардиоверсии стало полезным предиктором рецидивирующей аритмии [3].

Немаловажными моментами являются наблюдения о том, что механическая дисфункция предшествует расширению ЛП [13, 14]. Что еще более важно, параметры механической функции могут определять необходимость и сроки антикоагулянтной терапии [15]. Установлено, что снижение показателей глобальной деформации ЛП в фазу накопления является независимым предиктором риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc у больных с персистирующей формой ФП, при этом эффективное пороговое значение, полученное в ходе ROC-анализа, составило 16,7% (чувствительность 62,5%, специфичность 39,0%) [16].

Хирургическая окклюзия или резекция ушка ЛП также снижают риск кардиоэмболических инсультов при ФП [17, 18]. В нашем исследовании отсутствие кровотока в ушке ЛП было подтверждено у 97% пациентов по результатам ЧП ЭхоКГ. В сочетании с восстановлением механической функции ЛП, по данным STE, это освобождает больного от приема антикоагулянтной терапии через 6 мес после операции. Напротив, пациентам с повышенным риском рецидива ФП, согласно оценке параметров механической функции ЛП, будет рекомендовано продолжение антикоагулянтной терапии.

Таким образом, данное исследование подтверждает высокую эффективность эпикардиально-биполярной РЧА у больных с различными формами ФП в восстановлении геометрических, функциональных и механических характеристик ЛП, что позволяет оптимизировать антиаритмическую и антикоагулянтную терапию. Учитывая результаты ЧП ЭхоКГ, очевидно, что предложенная методика механической перевязки и электрической изоляции ушка ЛП является эффективным методом «выключения» ушка ЛП.

Заключение

Возможность прогнозирования рецидива ФП у пациентов после радикального хирургического лечения, а также после кардиоверсии и катетерной аблации может улучшить качество клинического лечения больных с ФП, и оценка функции ЛП методом STE может помочь в этом процессе. Идентификация пациентов с высоким риском возврата аритмии позволит провести соответствующую интенсивную профилактическую терапию и, следовательно, уменьшит связанные с операцией осложнения и затраты. Это может иметь значение и для распознавания больных, которым необходимо пролонгировать антикоагулянтную терапию.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Ольшанский М.С. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1998; 1: 7–14. [Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Ol'shanskiy M.S. Surgical treatment of atrial fibrillatin: experience and development prospects. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998; 1: 7–14 (in Russ.).]
2. Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S., Shir V., Peleg E., Binenbaum M. et al. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004; 17 (10): 1021–9. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.019
3. Shaikh A.Y., Maan A., Khan U.A., Aurigemma G.P., Hill J.C., Kane J.L. et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2012; 10: 48. DOI: 10.1186/1476-7120-10-48
4. Ревишвили А.Ш., Кваша Б.И. Результаты хирургического лечения изолированных форм фибрилляции предсердий с использованием модифицированной операции «Лабиринт». *Анналы аритмологии*. 2012; 3: 31–9. [Revishvili A.Sh., Kvasha B.I. Results of surgical treatment of isolated atrial fibrillations with the use of modified maze procedure. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2012; 3: 31–9 (in Russ.).]
5. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
6. Fiegenbaum H. Echocardiographic evaluation of cardiac chambers. In: Fiegenbaum H. (Ed.) Echocardiography. 5th ed. Philadelphia: Lea&Febiger; 1993: 166–7.
7. Donal E., Lip G.Y., Galderisi M., Goette A., Shah D., Marwan M. et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17 (4): 355–83. DOI: 10.1093/ehjci/jev354
8. Hsiao S.H., Chiou K.R. Left atrial expansion index predicts atrial fibrillation in dyspnea. *Circ. J.* 2013; 77 (11): 2712–21.
9. Schneider C., Malisius R., Krause K., Lampe F., Bahlmann E., Boczor S. et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrilla-

tion. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (11): 1397–409. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn168
10. Hammerstingl C., Schwekendiek M., Momcilovic D., Schueler R., Sinning J.M., Schrickel J.W. et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012; 23 (3): 247–55. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02177.x
11. Mirza M., Caracciolo G., Khan U., Mori N., Saha S.K., Srivathsan K. et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2011; 31 (3): 197–206. DOI: 10.1007/s10840-011-9560-6
12. Candan O., Ozdemir N., Aung S.M., Dogan C., Karabay C.Y., Gecmen C. et al. Left atrial longitudinal strain parameters predict postoperative persistent atrial fibrillation following mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2013; 30 (9): 1061–8. DOI: 10.1111/echo.12222
13. Hunter R.J., Liu Y., Lu Y., Wang W., Schilling R.J. Left atrial wall stress distribution and its relationship to electrophysiologic remodeling in persistent atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (2): 351–60. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.965541
14. Mondillo S., Cameli M., Caputo M.L., Lisi M., Palmerini E., Padeletti M., Ballo P. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011; 24 (8): 898–908. DOI: 10.1016/j.echo.2011.04.014
15. Morris D.A., Parwani A., Huemer M., Wutzler A., Bekfani T., Attanasio P. et al. Clinical significance of the assessment of the systolic and diastolic myocardial function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHADS(2) index treated with catheter ablation therapy. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111 (7): 1002–11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.021
16. Юсупов А.А. Рецидивирующая фибрилляция предсердий у больных с ИБС: влияние амиодарона и соталола на морфофункциональные параметры левого предсердия и диастолическую функцию левого желудочка. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. [Yusupov A.A. Recurrent atrial fibrillation in patients with CHD: the effect of amiodaron and sotalol on the morphofunctional parameters of the left atrium and diastolic function of the left ventricle. Cand. med. sc. thesis. Moscow; 2015 (in Russ.).]
17. Reddy V.Y., Sievert H., Halperin J., Doshi S.K., Buchbinder M., Neuzil P. et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312 (19): 1988–98. DOI: 10.1001/jama.2014.15192
18. Holmes D.R. Jr., Doshi S.K., Kar S., Price M.J., Sanchez J.M., Sievert H. et al. Atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (24): 2614–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.025

Поступила 05.03.2018
Принята к печати 12.03.2018

© А.В. БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ, М.И. ЕМЕШКИН, А.В. АФАНАСЬЕВ, А.Н. ПИВКИН, Р.М. ШАРИФУЛИН, С.И. ЖЕЛЕЗНЁВ, А.М. ОВЧАРОВ, А.М. КАРАСЬКОВ, 2018

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.12-089.843:616.125.2-008.313.2-052:616.126-007
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ В ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОСТИМУЛЯТОРА ПРИ ЛЕВОПРЕДСЕРДНОЙ И БИАТРИАЛЬНОЙ КОНКОМИТАНТНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Тип статьи: оригинальная статья

А.В. Богачев-Прокофьев, М.И. Емешкин, А.В. Афанасьев, А.Н. Пивкин, Р.М. Шарифулин, С.И. Железнёв, А.М. Овчаров, А.М. Караськов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» (директор – академик РАН А.М. Караськов) Минздрава России, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, 630055, Российская Федерация

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий;
Емешкин Максим Игоревич, сердечно-сосудистый хирург, E-mail: max_xus@yahoo.com;
Афанасьев Александр Владимирович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;
Пивкин Алексей Николаевич, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;
Шарифулин Равиль Махарамович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;
Железнёв Сергей Иванович, доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург;
Овчаров Михаил Александрович, стажер-исследователь Центра новых хирургических технологий;
Караськов Александр Михайлович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор

Цель. *Фибрилляция предсердий является независимым фактором риска, влияющим на общую летальность. Конкомитантная хирургическая аблация фибрилляции предсердий эффективно восстанавливает синусовый ритм и улучшает качество жизни. До настоящего времени не сформировалось единого мнения относительно оптимальной схемы фрагментации предсердий для лечения фибрилляции предсердий у пациентов при выполнении вмешательств на сердце. Цель данного исследования – оценка влияния левопредсердной и биатриальной фрагментации предсердий на частоту потребности в имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) у пациентов с клапанной патологией сердца, осложненной персистирующей и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий, при вмешательствах на открытом сердце.*

Материал и методы. *В период с января 2007 г. по декабрь 2016 г. у 898 пациентов с клапанной патологией сердца и фибрилляцией предсердий в плановом порядке при коррекции клапанной патологии была выполнена конкомитантная аблация. После исключения больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в исследование были включены 588 пациентов с персистирующей (20,9%) и длительно персистирующей (79,1%) фибрилляцией предсердий. С целью исключения различий между группами была проведена псевдорандомизация на две группы (по 156 больных в каждой) со схожими предоперационными и послеоперационными характеристиками. Средняя продолжительность отдаленного наблюдения составила 37,3±34,1 мес в левопредсердной группе и 37,1±34,2 мес в биатриальной группе. Оценка ритма осуществлялась с применением 24-часового холтеровского мониторирования. Показания к имплантации ЭКС включали симптоматический синдром слабости синусного узла (частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин без адекватной адаптации к физической активности) и некоторые нарушения предсердно-желудочковой проводимости.*

Результаты. *После проведения псевдорандомизации биатриальная схема фрагментации в сравнении с левопредсердной была ассоциирована с более высокой частотой имплантации ЭКС (17,3% против 3,8%, $p<0,001$). Основной причиной более высокой потребности в ЭКС при выполнении биатриальной фрагментации предсердий была более высокая частота развития дисфункции синусного узла. Однако не было выявлено значимых отличий между группами по частоте развития нарушений предсердно-желудочковой проводимости (7,0% против 3,2%, $p=0,211$).*

Заключение. *Применение биатриальной схемы фрагментации предсердий было связано с более высокой частотой случаев развития дисфункции синусного узла и имплантации ЭКС.*

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; хирургическая аблация; процедура «Лабиринт»; дисфункция синусного узла.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE REQUIREMENT FOR PACEMAKER IMPLANTATION IN THE LEFT ATRIAL AND BIATRIAL CONCOMITANT ABLATION IN PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASE

A.V. Bogachev-Prokof'ev, M.I. Emeshkin, A.V. Afanas'ev, A.N. Pivkin, R.M. Sharifulin, S.I. Zheleznev, M.A. Ovcharov, A.M. Karas'kov

Meshalkin National Medical Research Center, ulitsa Rechkunovskaya, 15, Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Aleksandr V. Bogachev-Prokof'ev, Dr. Med. Sc., Head of the New Surgical Technologies Center;
Maksim I. Emeshkin, Cardiovascular Surgeon, E-mail: max_xus@yahoo.com;
Aleksandr V. Afanas'ev, Cand. Med. Sc., Cardiovascular Surgeon;
Aleksey N. Pivkin, Cand. Med. Sc., Cardiovascular Surgeon;
Ravil' M. Sharifulin, Cand. Med. Sc., Cardiovascular Surgeon;
Sergey I. Zheleznev, Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Cardiovascular Surgeon;
Mikhail A. Ovcharov, Research Assistant of the New Surgical Technologies Center;
Aleksandr M. Karas'kov, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Director

Objective. *Atrial fibrillation (AF) is an independent risk factor affecting overall mortality. Concomitant surgical ablation of AF effectively restores the sinus rhythm and improves the quality of life. To date, there is no consensus on the optimal atrial fragmentation scheme for the treatment of AF in patients undergoing cardiac surgery. The purpose of this study is to compare the influence of left atrial and biatrial ablation on the frequency of pacemaker implantation in patients with persistent and long-standing persistent AF undergoing open heart surgery.*

Material and methods. *Between January 2007 and December 2016, concomitant ablation was performed in 898 patients with valvular heart disease and AF, as planned, during the correction of valvular pathology. After exclusion of patients with paroxysmal AF 588 consecutive patients with either persistent (20.9%) or long-standing persistent (79.1%) AF were enrolled in the study. To reduce between-group differences, propensity score-matched groups (156 patients per group) were obtained, with similar preoperative and perioperative characteristics. The average duration of long-term monitoring was 37.3 ± 34.1 months in left atrial lesion set group and 37.1 ± 34.2 months in biatrial lesion set group. Evaluation of the rhythm was carried out using 24-hour Holter monitoring. Indications for implantation of the pacemaker included symptomatic syndrome of weakness of the sinus node (heart rate less than 60 beats per minute without adequate adaptation to physical activity) and some disorders of atrial-ventricular conduction.*

Results. *After propensity score matching, biatrial lesions set in comparison with left atrial lesions set was associated with higher pacemaker implantation rate (17.3% vs. 3.8%; $p < 0.001$). The main reason for the higher demand for pacemaker implantation in the performance of biatrial lesions set was the higher frequency of sinus node dysfunction. There was no significant between-group difference regarding the incidence of atrioventricular conduction disturbances (7.0% vs. 3.2%, respectively; $p = 0.211$).*

Conclusion. *Biatrial ablation was associated with higher incidence of sinus node dysfunction and higher rate of pacemaker implantation.*

Keywords: atrial fibrillation; surgical ablation; maze procedure; sinus node dysfunction.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), как известно, является независимым фактором риска, влияющим на общую летальность. По результатам оценки в группе пациентов, перенесших вмешательство на открытом сердце [1–4], конкомитантная хирургическая аблация ФП эффективно восстанавливает синусовый ритм и улучшает качество жизни. До настоящего времени не сформировалось единого мнения относительно оптимальной схемы нанесения разрезов (аблационных линий) для лечения ФП при выполнении вмешательств на сердце. Недавние исследования, включая два рандомизированных [1, 5], выявили сопоставимую эффективность как левопредсердной (ЛП), так и биатриальной (БА) аблации [6, 7], в то же время другие исследования, включая два метаанализа, показали, что БА-аблация способствует более длительной свободе от возврата ФП [4, 8, 9]. Основным ограничением для выполнения БА-аблации является более вы-

сокий риск имплантации искусственного водителя ритма (электрокардиостимулятора – ЭКС) [6, 8, 10]. Некоторые авторы утверждают, что БА-аблацию разумно выполнять у пациентов с персистирующей или длительно персистирующей ФП [4, 11, 12]. Согласно последним рекомендациям по ведению ФП [13], решение о проведении хирургической процедуры «Лабиринт» (предпочтительно БА) должно быть принято в отношении больных, которым выполняется вмешательство на открытом сердце.

В нашей клинической практике мы рутинно использовали обе схемы, приобрели большой опыт и получили возможность оценить непосредственные результаты по соотношению эффективности и риска сопутствующих осложнений. Целями настоящего исследования были сравнение клинических результатов ЛП- и БА-аблации у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП и оценка частоты риска имплантации кардиостимулятора в зависимости от выбранной хирургической методики.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Нами было проведено ретроспективное исследование базы данных, включающее выполнение псевдорандомизации.

С января 2007 г. по декабрь 2016 г. у 898 плановых пациентов с клапанной патологией сердца и документально подтвержденной ФП были проведены хирургические вмешательства на открытом сердце с конкомитантной аблацией по поводу ФП. Критериями включения были: возраст 18 лет и более и показания к выполнению коррекции клапанной патологи в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологии и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов [14]. Критериями исключения стали наличие пароксизмальной ФП и малоинвазивное вмешательство на митральном клапане (см. рисунок).

В итоге в исследование были включены 588 пациентов (65,5%), из которых 123 (20,9%) имели персистирующую форму ФП и 465 (79,1%) – длительно персистирующую. Больные были разделены в соответствии с выбранной методикой фрагментации предсердий: ЛП-аблация проведена у 419 (73,1%) пациентов, БА-аблация – у 169 (28,7%). Первичной конечной точкой была свобода от возврата аритмии. Вторичные конечные точки включали 30-дневную летальность, отдаленную выживаемость и частоту имплантации искусственного водителя ритма.

Техника хирургической аблации

Во всех случаях хирургическое вмешательство выполняли через срединную стернотомию со стандартным искусственным кровообращением и умеренной гипотермией (33–34 °C). Для защиты миокарда использовали холодовую крис-

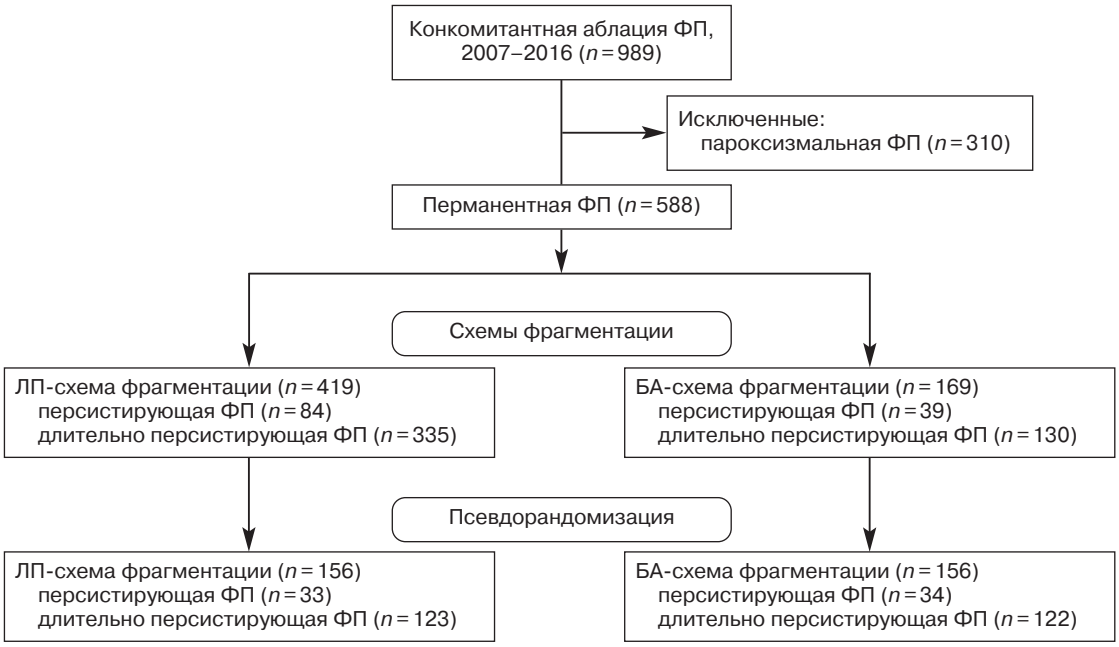


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов для включения в исследование.
ФП – фибрилляция предсердий; ЛА – левопредсердная; БА – биатриальная

таллоидную кардиоплегию (кустодиол Kohler Pharma, Альсбах-Хенлайн, Германия) с антеградной подачей раствора.

Выбор схемы нанесения абляционных линий осуществляли исходя из предпочтения оперирующего хирурга. Применяли биполярную радиочастотную абляцию и/или криоабляцию. Связку Маршалла рассекали с использованием электрокоагуляции. Левопредсердные линии абляции наносили в соответствии со схемой Cox Maze IV. Линии абляции в правом предсердии включали линии верхней и нижней полой вены, линии к фиброзному кольцу трикуспидального клапана на 12 часов и латеральную линию. Во всех случаях ушко левого предсердия легировали с помощью двухслойного шва нитью полипропилен 3/0. Контроль герметизма ушка левого предсердия проводили с применением чреспищеводной эхокардиографии. Начиная с 2005 г. мы рутинно выполняем абляцию правого предсердия после снятия окклюзии с аорты на работающем сердце, пока идет реперфузия миокарда.

Радиочастотные абляционные линии наносили с помощью сухого биполярного электрода (Isolator Synergy, AtriCure Inc., Цинциннати, Огайо, США) или орошаемого биполярного электрода (CardioBlate, Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота, США). Нанесение каждой абляционной линии с помощью биполярного электрода повторяли по 6–10 раз и/или проводили криоабляционную линию повреждения с применением криоабляционного аппликатора CryoICE (AtriCure), время экспозиции составляло 2 мин. Между 2007 и 2012 г. дополнительные линии вокруг левой и правой атриовентрикулярных борозд выполняли с использованием монополярного электрода (Isolator Transpolar Pen, AtriCure) или только биполярного электрода в соответствии с техникой, описанной S. Benussi et al. [15, 16]. С 2012 г. мы применяем либо исключительно криотермальную энергию, либо комбинацию биполярной радиочастотной абляции с криотермальной энергией для нанесения линий абляции в области фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов. При использовании изолированной криотермальной энергии изоляцию легочных вен и задней стенки левого предсердия проводили единым блоком. Для абляции истмуса левого предсердия эпикардиальное повреждение вокруг коронарного синуса дополняли эндокардиальным в соответствующей области.

Имплантация электрокардиостимулятора

Показания к имплантации кардиостимулятора включали симптоматический синдром слабости синусного узла (ритм менее 60 уд/мин без адекватной адаптации к физической активности) и некоторые нарушения предсердно-желудочковой проводимости. Если на электрокардиограмме (ЭКГ) невозможно было идентифицировать *P*-зубцы, то мы использовали дополнительные правые отведения V3R–V6R. Также нами проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование (у некоторых пациентов мог иметься короткий период синусового ритма, тем не менее большую часть времени у них наблюдался узловой ритм). Если использование правых отведений V3R–V6R на ЭКГ и суточный мониторинг ЭКГ не помогал выявить зубцы *P*, узловой ритм менее 60 уд/мин и наличие у пациентов симптоматики (одышки) на фоне физических нагрузок и/или пауз длительностью более 3,5 с по данным холтеровского мониторинга, нами принималось решение об имплантации ЭКС.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с применением Stata версии 13.0 (StataCorp LP, Колледж-Стейшен, Техас, США). Непрерывные данные представлены как значение плюс-минус стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением и медиана (25-й и 75-й процентили) для показателей с ненормальным распределением. Категориальные данные описаны как абсолютные числа и относительные частоты. Перед выполнением псевдорандомизации (ЛП и БА) было проведено сравнение обеих групп с использованием *t*-теста (для критериев с нормальным распределением) или *U*-теста Манна–Уитни (для критериев, имеющих ненормальное распределение) для непрерывных данных, а также теста Пирсона π^2 с $(n-1)/n$ коррекцией факторов для категориальных переменных. После псевдорандомизации сравнение различий между группами осуществляли с применением парного *t*-теста или знакового рангового теста Вилкокса для непрерывных данных, а для категориальных данных использовали тест МакНемара.

С помощью многофакторного логистического регрессивного анализа для каждого пациента выполнена псевдорандомизация с определени-

ем вероятности того, что у пациента была применена БА-методика. Базовые переменные, использованные при проведении псевдорандомизации, представлены в таблице 1. С помощью регрессивного «метода ближайшего соседа» были сформированы выборки в соотношении 1:1. Сопоставимость выборок до и после псевдорандомизации определена по стандартизированным различиям средних величин. После псевдорандомизации для выявления независимого предиктора имплантации постоянного водителя ритма выполнен анализ методом однофакторной и многофакторной логистической регрессии. Критерием включения для регрессионной модели в целом было значение $p \leqslant 0{,}200$ или известная клиническая значимость. Результат логистического регрессивного анализа выражен в виде отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Принятый уровень значимости – $p < 0{,}05$.

Таблица 1

Базовые демографические и клинические характеристики до проведения псевдорандомизации пациентов, сгруппированных в зависимости от выбранной схемы фрагментации предсердий

Параметр	ЛП-группа ($n = 419$)	БА-группа ($n = 169$)	d	p
Возраст, лет	55,0 ± 9,5	54,9 ± 9,9	–0,4	0,968
Мужской пол, *n* (%)	213 (50,8)	107 (63,3)	25,4	0,006
Гипертензия, *n* (%)	175 (41,8)	64 (37,9)	–7,9	0,385
Порок аортального клапана, *n* (%)	137 (32,7)	52 (30,8)	–4,1	0,651
Порок митрального клапана, *n* (%)	358 (85,4)	151 (89,3)	11,8	0,209
стеноз	110 (26,3)	46 (27,2)	2,2	0,811
недостаточность	143 (34,1)	54 (32,0)	–4,6	0,614
стеноз и недостаточность	105 (25,1)	51 (30,2)	11,4	0,204
Функциональная трикуспидальная недостаточность, *n* (%)	267 (63,7)	122 (72,1)	18,2	0,050
Поражение коронарного русла, *n* (%)	95 (22,7)	45 (26,6)	9,2	0,309
III или IV класс по NYHA, *n* (%)	350 (83,5)	148 (87,6)	11,5	0,219
Тип фибрилляции предсердий, *n* (%)				
персистирующая	84 (20,0)	39 (23,1)	7,4	0,415
длительно персистирующая	335 (80,0)	130 (76,9)	–7,4	0,415
Длительность фибрилляции предсердий, мес	28,5 ± 31,4	27,6 ± 33,7	–2,9	0,747
Размер левого предсердия, см	6,5 ± 0,9	6,6 ± 0,9	7,5	0,419
Фракция выброса, %	58,5 ± 11,4	56,7 ± 10,8	–15,8	0,087
Пластика митрального клапана, *n* (%)	89 (21,2)	50 (29,6)	19,2	0,031
Протезирование митрального клапана, *n* (%)	263 (62,8)	103 (60,9)	–3,7	0,681
Вмешательство на аортальном клапане, *n* (%)	106 (25,3)	42 (24,9)	–1,0	0,910
Пластика трикуспидального клапана, *n* (%)	233 (55,6)	107 (63,3)	15,7	0,087
Коронарное шунтирование, *n* (%)	51 (12,2)	21 (12,4)	0,8	0,932
Тип аблации фибрилляции предсердий, *n* (%)				
криоаблация	148 (35,3)	23 (13,6)	–52,1	< 0,001
биполярная	271 (64,7)	146 (86,4)	52,1	< 0,001
Тип электрода для аблации, *n* (%)				
сухой	48 (11,5)	17 (10,1)	–4,5	0,626
орошаемый	223 (53,2)	129 (76,3)	49,8	< 0,001
Монополярная аблация, *n* (%)	9 (2,1)	4 (2,4)	1,5	0,871
Хирурги				
хирург 1	96 (22,9)	33 (19,5)	–8,3	0,370
хирург 2	131 (31,2)	78 (46,2)	30,9	0,001
хирург 3	100 (23,9)	34 (20,1)	–9,0	0,328
хирург 4	92 (22,0)	24 (14,2)	–20,2	0,032

Примечание. ЛП-группа – группа левопредсердной аблации; БА-группа – группа биатриальной аблации; d – стандартное отклонение.

Таблица 2

Послеоперационные показатели до проведения псевдорандомизации у пациентов, разделенных в соответствии с выбранной схемой фрагментации предсердий

Параметр	ЛП-группа ($n=419$)	БА-группа ($n=169$)	p
Длительность пребывания в стационаре, сут	9 (6–11)	10 (6–12)	0,294
Имплантация кардиостимулятора, n (%)	27 (6,4)	28 (16,6)	< 0,001
Дисфункция синусного узла, n (%)	17 (4,0)	16 (9,5)	0,010
Полная дисфункция атриовентрикулярного узла, n (%)	10 (2,4)	12 (7,1)	0,006
30-дневная летальность, n (%)	10 (2,4)	1 (0,6)	0,146
Период наблюдения, мес	32,3 ± 31,2	40,7 ± 36,6	0,003

Результаты

До проведения псевдорандомизации

Базовые демографические и эхокардиографические данные, а также периоперационные данные приведены в таблице 1. До псевдорандомизации среди пациентов ЛП-группы было больше женщин и большему числу больных была выполнена криоаблация (35,3% против 13,6%), в то время как в БА-группе большее число пациентов подверглись вмешательству на митральном клапане (29,6% против 21,2%) и радиочастотной аблации (86,4% против 64,7%). Между тем до псевдорандомизации группы не имели различий по длительности пребывания в стационаре, показателю 30-дневной летальности (2,3% против 0,6%, $p=0,146$) или основным показаниям для имплантации кардиостимулятора (дисфункция синусного узла). Частота имплантации кардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде была выше в БА-группе (16,6% против 6,4%, $p<0,001$ (табл. 2).

Непосредственные результаты после проведения псевдорандомизации

Для уменьшения различия между группами и расчета количества осложнений была выполнена псевдорандомизация, таким образом было получено две группы (ЛП и БА) по 156 пациентов в каждой.

После псевдорандомизации БА- и ЛП-группы значимо отличались по длительности искусственного кровообращения (102 ± 68,8, против 126,6 ± 83,7 мин соответственно, разница составляет 24,2 мин, $p=0,006$) и длительности окклюзии аорты (77,2 ± 51,6 против 92,3 ± 56,4 мин, разница составляет 15,1 мин, $p=0,014$). По остальным характеристикам отличий после проведения псевдорандомизации не было: по оперирующему хирургу, используемому для аблации электроду, конкомитантной процедуре (коронарная хирургия – 12,2% против 12,8%, $p=0,865$; коррекция трикуспидального клапана – 64,1% против 62,2%, $p=0,726$), по источнику энергии (только криотермальная энергия – 15,4% против 19,2%, $p=0,371$; во всех случаях радиочастотная аблация с использованием криотермальных аблационных линий или без них) (табл. 3), по длительности нахождения в стационаре, периоду отдаленного наблюдения или 30-дневной летальности (1,9% против 0,6%, $p=0,617$) (табл. 4). Тем не менее значительно более высокая частота имплантаций ЭКС была выявлена в БА-группе (17,3% против 3,8%, $p<0,001$).

Показания к имплантации ЭКС включали симптоматический синдром слабости синусного узла (узловой ритм с ЧСС менее 60 уд/мин или устойчивый синусовый ритм с отсутствием адекватной адаптации ЧСС к физической нагрузке) и серьезные нарушения предсердно-желудочковой проводимости. В группе БА-аблации основным показанием к имплантации ЭКС была дисфункция синусного узла (0,6% против 10,3% для ЛА- и БА-групп соответственно, ретроспективно, $p<0,001$). Несмотря на это, между группами не было выявлено значимых различий по частоте развития полной атриовентрикулярной блокады (3,2% против 7,0%, ретроспективно, $p=0,211$). Средний срок имплантации кардиостимулятора составил 10–14 сут после процедуры. Одно- и многовариантный анализ методом логистической регрессии показал, что БА-аблация (ОШ=5,75, 95% ДИ 2,16–15,29, $p<0,001$) и длительность ФП (ОШ=1,01, 95% ДИ 1,00–1,02, $p=0,039$) влияли на частоту имплантации ЭКС (табл. 5).

Отдаленные результаты

Средняя продолжительность отдаленного наблюдения пациентов составила 37,3 ± 34,1 мес и 37,1 ± 34,2 мес в группах ЛП и БА соответствен-

Таблица 3

Базовые демографические и клинические характеристики после проведения псевдорандомизации пациентов, сгруппированных в зависимости от выбранной схемы фрагментации предсердий

Параметр	ЛП-группа (n=419)	БА-группа (n=169)	d	p
Возраст, лет	54±10,0	55,3±10,0	8,7	0,441
Мужской пол, n (%)	98 (62,8)	94 (60,3)	–5,3	0,643
Гипертензия, n (%)	63 (40,4)	60 (38,5)	–3,9	0,729
Порок аортального клапана, n (%)	45 (28,8)	48 (30,8)	4,2	0,711
Порок митрального клапана, n (%)	143 (91,7)	139 (89,1)	–8,7	0,444
стеноз	40 (25,6)	44 (28,2)	5,8	0,611
недостаточность	54 (34,6)	50 (32,1)	–5,4	0,632
стеноз и недостаточность	49 (31,4)	45 (28,9)	–5,6	0,623
Функциональная трикуспидальная недостаточность, n (%)	111 (71,2)	113 (71,8)	1,4	0,901
Поражение коронарного русла, n (%)	40 (25,6)	41 (26,3)	1,5	0,898
III или IV класс по NYHA, n (%)	133 (85,4)	136 (87,2)	5,6	0,624
Тип фибрилляции предсердий, n (%)				
персистирующая	33 (21,2)	34 (21,8)	1,6	0,891
длительно персистирующая	123 (78,8)	122 (78,2)	–1,6	0,891
Длительность фибрилляции предсердий, мес	30,7±33,6	28,3±34,6	–6,9	0,541
Размеры левого предсердия, см	6,7±1,0	6,6±0,9	–0,6	0,597
Фракция выброса, %	58,0±11,5	57,1±10,7	–7,8	0,489
Пластика митрального клапана, n (%)	45 (28,8)	42 (26,9)	–4,3	0,706
Протезирование митрального клапана, n (%)	98 (62,8)	98 (62,8)	0,0	1,000
Вмешательство на аортальном клапане, n (%)	34 (21,8)	40 (25,6)	9,0	0,426
Пластика трикуспидального клапана, n (%)	100 (64,1)	97 (62,2)	–4,0	0,726
Коронарное шунтирование, n (%)	19 (12,2)	20 (12,8)	1,9	0,865
Тип аблации фибрилляции предсердий, n (%)				
криоаблация	24 (15,4)	30 (19,2)	10,1	0,371
биполярная	134 (85,2)	133 (85,3)	–1,8	0,756
Тип электрода для аблации, n (%)				
сухой	22 (14,1)	17 (10,9)	–9,7	0,394
орошаемый	112 (71,8)	116 (74,4)	5,8	0,611
Монополярная аблация, n (%)	3 (1,9)	2 (1,3)	–5,1	0,653
Хирурги, n (%)				
хирург 1	34 (21,8)	32 (20,5)	–3,1	0,782
хирург 2	64 (41,0)	67 (43,0)	3,9	0,732
хирург 3	32 (20,5)	33 (21,1)	1,6	0,890
хирург 4	26 (16,7)	24 (15,4)	–3,5	0,759

но. Антикоагулянтная терапия была продолжена в послеоперационном периоде по причине имплантации механического протеза клапана, возврата нарушений ритма предсердий или по другим показаниям в 107 и 101 случае в ЛП- и БА-группах соответственно (p=0,361), 1,5% больных (3 и 2 соответственно) продолжили антикоагулянтную терапию по причине неполного закрытия ушка левого предсердия. Пациентам, у которых была прекращена антикоагулянтная терапия, была выполнена чреспищеводная эхокардиография до и после отмены. Не было обнаружено новых фистул через линию шва. Во всех случаях диаметр культи левого предсердия был менее 5 мм.

Анализ записи данных ЭКС показал, что у всех 16 больных с полной атриовентрикулярной блокадой имелась полная зависимость от кардиостимулятора в течение всего периода отдаленного наблюдения, тем не менее у 4 (из БА-группы) из 17 пациентов, которым были имплантированы ЭКС по причине синдрома слабости синусного узла, к моменту выписки из стационара произошло восстановление синусового ритма.

Таблица 4

Послеоперационные показатели после проведения псевдорандомизации у пациентов, разделенных в соответствии с выбранной схемой фрагментации предсердий

Параметр	ЛП-группа (n = 419)	БА-группа (n = 169)	p
Длительность пребывания в стационаре, сут	9 (6–12)	9 (6–11)	0,812
Имплантация кардиостимулятора, n (%)	6 (3,8)	27 (17,3)	< 0,001
Дисфункция синусного узла, n (%)	1 (0,6)	16 (10,3)	< 0,001
Полная дисфункция атриовентрикулярного узла, n (%)	5 (3,2)	11 (7,0)	0,211
30-дневная летальность, n (%)	3 (1,9)	1 (0,6)	0,617
Период наблюдения, мес	37,3 ± 34,1	37,1 ± 34,2	0,520

Таблица 5

Результаты логистического регрессионного анализа для оценки рисков имплантации электрокардиостимулятора

Фактор риска	Одновариантная модель		Многовариантная модель (χ^2 = 18,95, p < 0,001)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Биатриальная схема фрагментации	5,23 (2,09–13,07)	< 0,001	5,75 (2,16–15,29)	< 0,001
Возраст	1,03 (0,99–1,08)	0,088	1,03 (0,98–1,07)	0,228
Мужской пол	0,95 (0,46–2,00)	0,907	–	–
Гипертензия	1,15 (0,55–2,39)	0,709	–	–
Поражение коронарных артерий	0,75 (0,31–1,79)	0,512	–	–
Порок аортального клапана	0,60 (0,25–1,46)	0,258	–	–
Митральная недостаточность	1,00 (0,46–2,15)	1,000	–	–
Митральный стеноз	1,41 (0,65–3,05)	0,382	–	–
Трикуспидальная недостаточность	1,54 (0,65–3,70)	0,328	–	–
III или IV класс по NYHA	0,69 (0,26–1,77)	0,440	–	–
Длительная персистенция фибрилляции предсердий	1,26 (0,50–3,19)	0,627	1,23 (0,45–3,33)	0,690
Длительность фибрилляции предсердий	1,01 (1,00–1,02)	0,050	1,01 (1,00–1,02)	0,039
Размеры левого предсердия	0,93 (0,63–1,37)	0,713	0,99 (0,64–1,54)	0,963
Фракция выброса	0,97 (0,94–0,99)	0,035	0,97 (0,93–1,00)	0,059
Криоаблация	1,62 (0,69–3,82)	0,269	2,06 (0,66–6,41)	0,212
Разделение по хирургам	1,02 (0,88–1,18)	0,785	1,03 (0,88–1,21)	0,719
Биполярная аблация	1,25 (0,42–3,74)	0,684	3,63 (0,82–16,05)	0,089
Биполяр Medtronic	0,20 (0,26–1,49)	0,116	0,07 (0,01–1,72)	0,226
Биполяр AtriCure	1,43 (0,66–3,12)	0,368	0,27 (0,07–1,03)	0,055
Монополярная аблация	0,58 (0,22–1,58)	0,297	0,19 (0,04–3,88)	0,435

Одним из ключевых результатов нашего исследования явился тот факт, что БА-процедура «Лабиринт» связана с более высокой частотой развития необратимой дисфункции синусного узла в раннем послеоперационном периоде. Данный результат является следствием нанесения дополнительных линий аблации в области правого предсердия, что значительно повысило частоту имплантации постоянного ЭКС.

Обсуждение

Систематический обзор базы данных Cochrane [17] и анализ данных, полученных из базы Общества торакальных хирургов [18], показал, что конкомитантная хирургия ФП приводит к высокой частоте имплантации ЭКС (относительный риск 1,69; 95% ДИ 1,12–2,54). Однако опыт Inova Fairfax Hospital [19] свидетельствует

о том, что частота имплантации ЭКС после выполнения процедуры «Лабиринт» значительно снизилась в последнее время и в данный момент сравнялась с таковой у пациентов, которым не выполнялась хирургическая аблация.

A. Churyla et al. продемонстрировали, что разница в частоте имплантации ЭКС у пациентов с дисфункцией атриовентрикулярного узла отсутствует (12% против 12%, $p=0,57$) [20]. A.M. Gillinov et al. в результатах своего исследования также указывают на то, что отсутствует какая-либо разница по частоте имплантации ЭКС между ЛП- и БА-подгруппами (10 пациентов, 14,9%; 16 пациентов, 24,2%; $p=0,22$) [1]. Среди этих больных показаниями к имплантации ЭКС были полная атриовентрикулярная блокада в 53,9% случаев и дисфункция синусного узла в 34,6% случаев (11,5% – неизвестная причина).

J. Wang et al. наблюдали, что БА-схема была ассоциирована с более высокой частотой случаев имплантации ЭКС в раннем послеоперационном периоде (6,0% против 9,3%, $p=0,03$). К сожалению, данное исследование имело некоторые ограничения, такие как недооценка распространенности ФП, длительности приема антиаритмических препаратов и проведение дополнительной линии аблации в области правого истмуса у всех пациентов с ЛП-аблацией [5].

Аналогично результатам нашего исследования, в работе L.K. Soni et al. показано, что БА-схема фрагментации была ассоциирована с более высокой частотой случаев имплантации ЭКС (7,5% против 16,5%, $p=0,02$), в том числе по причине дисфункции синусного узла (3,7% против 12,1%, $p<0,01$), независимо от других операционных факторов [6]. В недавнем метаанализе частота имплантации ЭКС в ЛП- и БА-группах составила 5,4 и 7,0% соответственно ($p=0,008$) [8].

В то время как БА-схема фрагментации может улучшить результаты восстановления ритма, ожидаемая польза в виде свободы от возврата ФП может быть омрачена более высокой частотой имплантации ЭКС по причине дисфункции синусного узла. В нашей работе мы не рассматривали вопрос о последствиях имплантации ЭКС. N. Ad et al. по результатам своего исследования сообщили, что имплантация ЭКС после процедуры «Лабиринт» не была связана с увеличением частоты случаев ранних и поздних осложнений или с возвратом предсердных нарушений ритма [19]. Несмотря на это, мы рекомендуем избегать выполнения БА-фрагментации предсердий у пациентов с отсутствием предикторов неэффективности процедуры в отдаленном периоде при условии, что риск имплантации ЭКС выше, чем вероятность успеха проводимой стратегии по контролю ритма. В настоящее время мы продолжаем выполнять фрагментацию предсердий по БА-схеме в случаях длительно персистирующей ФП, трепетания предсердий или при наличии показаний для вмешательства на трикуспидальном клапане.

Заключение

В целом применение биатриальной схемы фрагментации предсердий в нашем исследовании было связано с более высокой частотой случаев развития дисфункции синусного узла и имплантации электрокардиостимулятора.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список / References

1. Gillinov A.M., Gelijns A.C., Parides M.K., DeRose J.J. Jr., Moskowitz A.J., Voisine P. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (15): 1399–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1500528
2. Stulak J.M., Suri R.M., Burkhart H.M., Daly R.C., Dearani J.A., Greason K.L. et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (5): 1478–86. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.084
3. Badhwar V., Rankin J.S., Ad N., Grau-Sepulveda M., Damiano R.J., Gillinov M. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104 (2): 493–500. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.016
4. Barnett S.D., Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131 (5): 1029–35. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.10.020
5. Wang J., Meng X., Li H., Cui Y., Han J., Xu C. Prospective randomized comparison of left atrial and biatrial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 35 (1): 116–22. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.09.014
6. Soni L.K., Cedola S.R., Cogan J., Jiang J., Yang J., Takayama H., Argenziano M. Right atrial lesions do not improve the efficacy of a complete left atrial lesion set in the surgical treatment of atrial fibrillation, but they do increase procedural morbidity. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 145 (2): 356–61. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.091
7. Ad N., Holmes S.D., Lamont D., Shuman D.J. Left-sided surgical ablation for patients with atrial fibrillation who are undergoing concomitant cardiac surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 103 (1): 58–65. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.093
8. Phan K., Xie A., Tsai Y.C., Kumar N., La Meir M., Yan T.D. Biatrial ablation vs. left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2015; 17 (1): 38–47. DOI: 10.1093/europace/euu220

9. Kim J.B., Bang J.H., Jung S.H., Choo S.K., Chung C.H., Lee J.W. Left atrial ablation in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92 (4): 1397–404. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.066
10. Pecha S., Schäfer T., Yildirim Y., Ahmadzade T., Willems S., Reichenspurner H., Wagner F.M. Predictors for permanent pacemaker implantation after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (3): 984–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.012
11. Gillinov A.M., Bhavani S., Blackstone E.H., Rajeswaran J., Svensson L.G., Navia J.L. et al. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82 (2): 502–13; discussion 513–4. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.030
12. Onorati F., Mariscalco G., Rubino A.S., Serraino F., Santini F., Musazzi A. et al. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (8): 931–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.055
13. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (4): S1–44. DOI: 10.1093/ejcts/ezs455
15. Benussi S., Nascimbene S., Galanti A., Fumero A., Dorigo E., Zerbi V. et al. Complete left atrial ablation with bipolar radiofrequency. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33: 590–5. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.01.005
16. Benussi S., Galanti A., Nascimbene S., Fumero A., Dorigo E., Zerbi V., Alfieri O. Complete right atrial ablation with bipolar radiofrequency. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (5): 1573–6. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.019
17. Huffman M.D., Karmali K.N., Berendsen M.A., Andrei A.C., Kruse J., McCarthy P.M., Malaisrie C.S. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 8: CD011814. DOI: 10.1002/14651858.CD011814.pub2
18. Gammie J.S., Haddad M., Milford-Beland S., Welke K.F., Ferguson T.B. Jr., O'Brien S.M. et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (3): 909–14. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.097
19. Ad N., Holmes S.D., Ali R., Pritchard G., Lamont D. A single center's experience with pacemaker implantation after the Cox maze procedure for atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 154 (1): 139–46. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.047
20. Churyla A., Iddriss A., Andrei A.C., Kruse J., Malaisrie S.C., Passman R. et al. Biatrial or left atrial lesion set for ablation during mitral surgery: risks and benefits. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 103 (6): 1858–65. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.017

Поступила 22.03.2018
Принята к печати 26.03.2018

© О.Ю. ПИДАНОВ, К.В. ЩЕРБАТЮК, Н.А. КОЛОМЕЙЧЕНКО, В.А. ЦЕПЕНЩИКОВ, В.А. ДВОРЯНЧИКОВА, 2018

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.126.42-008.64:616.125.3]-089-059
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.4

СЛУЧАЙ ОДНОМОМЕНТНОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ЧЕРЕЗ ПРАВОСТОРОННЮЮ МИНИ-ТОРАКОТОМИЮ

Тип статьи: клинический случай

О.Ю. Пиданов, К.В. Щербатюк, Н.А. Коломейченко, В.А. Цепенщиков, В.А. Дворянчикова

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Лосиноостровская, 45, Москва, 107150, Российская Федерация

Пиданов Олег Юрьевич, канд. мед. наук, кардиохирург, E-mail: 9681@mail.ru;
Щербатюк Кирилл Викторович, кардиохирург;
Коломейченко Наталья Андреевна, кардиолог;
Цепенщиков Вадим Алексеевич, анестезиолог-реаниматолог;
Дворянчикова Виолетта Александровна, анестезиолог-реаниматолог

В последнее десятилетие в нашей стране неуклонно возрастает интерес кардиохирургов к проведению операций на митральном клапане через мини-инвазивный доступ. Наряду со значительным улучшением косметического эффекта операции мини-инвазивный доступ приводит к уменьшению кровопотери, болевого синдрома, снижению риска инфекционных осложнений, что непосредственно влияет на сокращение сроков восстановления пациента. Общеизвестно, что митральным порокам очень часто сопутствует фибрилляция предсердий. В настоящее время доказано, что проведение операции Cox Maze одномоментно с коррекцией митрального порока положительно влияет на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. Таким образом, переход к хирургии митрального клапана через мини-инвазивный доступ невозможен без разработки методик проведения одномоментной процедуры Cox Maze.

Представленный клинический случай иллюстрирует успешную коррекцию митральной недостаточности и одномоментное выполнение биатриальной процедуры Cox Maze по поводу персистирующей длительно существующей формы фибрилляции предсердий с использованием только радиочастотных биполярных электродов. Данный метод является эффективным, безопасным и воспроизводимым способом лечения не только сочетанной патологии, но и осложненных форм изолированной фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: мини-инвазивная хирургия; митральная недостаточность; операция «Лабиринт»; фибрилляция предсердий.

CASE OF CONCOMITANT MITRAL VALVE AND ATRIAL FIBRILLATION SURGERY VIA MINIMALLY INVASIVE RIGHT THORACOTOMY

O.Yu. Pidanov, K.V. Shcherbatyuk, N.A. Kolomeychenko, V.A. Tsepenshchikov, V.A. Dvoryanchikova

Clinical Hospital of the Presidential Administration, ulitsa Losinoostrovskaya, 45, Moscow, 107150, Russian Federation

Oleg Yu. Pidanov, Cand. Med. Sc., Cardiac Surgeon, E-mail: 9681@mail.ru;
Kirill V. Shcherbatyuk, Cardiac Surgeon;
Natal'ya A. Kolomeychenko, Cadiologist;
Vadim A. Tsepenshchikov, Anesthesiologist-Intensivist;
Violetta A. Dvoryanchikova, Anesthesiologist-Intensivist

In the last decade we observed an increasing interest in minimally invasive mitral valve surgery in Russian Federation. Minimally invasive approach has many advantages over conventional sternotomy. It has better cosmetic effect, less postoperative pain, less using blood transfusions, less infective complications, thereby

improving the results of surgical treatment and reducing postoperative recovery period. It's common knowledge that mitral valve disease is often accompanied by atrial fibrillation. Cox Maze procedure during mitral valve surgery improves short- and long-term results. So minimally invasive transformation of mitral valve surgery is impossible without development of concomitant method of minimally invasive Cox Maze procedure.
We present a clinical case of minimally invasive treatment of a patient with mitral valve insufficiency and long-standing atrial fibrillation. We used only bipolar radiofrequency electrodes to perform ablation lines. This method of surgical treatment is effective, safe and reproducible for patients not only with concomitant pathology, but with complicated forms of lone atrial fibrillation as well.

Keywords: minimally invasive surgery; mitral valve disease; Cox Maze procedure; atrial fibrillation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной формой нарушений ритма сердца, которая приводит к ухудшению функции сердца и повышению риска системных эмболий, а также к развитию инсультов [1]. В группе пациентов с митральными пороками ФП встречается в 14 раз чаще, чем в общей популяции, являясь как осложнением, так и причиной развития митрального порока. Поскольку хирургическое лечение имеет неоспоримое преимущество перед другими методами восстановления и удержания синусового ритма, сочетанное выполнение операции «Лабиринт» играет несомненную роль в повышении показателей выживаемости и качества жизни пациентов при коррекции митрального порока [2]. В настоящее время коррекция патологии митрального клапана в сочетании с операцией «Лабиринт» является эффективным и безопасным методом хирургического лечения больных с митральными пороками, осложненными ФП [3].

В последнее десятилетие за рубежом и в нашей стране неуклонно возрастает интерес кардиохирургов к проведению операций на митральном клапане через мини-инвазивный доступ. Наряду со значительным улучшением косметического эффекта операции мини-инвазивный доступ приводит к уменьшению кровопотери, болевого синдрома, снижению риска инфекционных осложнений, что непосредственно влияет на сокращение сроков восстановления пациента [4].

При всех положительных аспектах мини-инвазивной хирургии митрального клапана внедрение этой методики в нашей стране вызывает определенный скептицизм. И если доля вмешательств через мини-доступ на митральном клапане в России крайне мала, то случаи сочетанных вмешательств при митральном пороке и ФП вообще единичны. С одной стороны, причиной этого является небольшой опыт мини-инвазивной хирургии митрального клапана как таковой. С другой стороны, выполнение сочетанных вмешательств требует применения дорогостоящего оборудования и расходных материалов.

В данной статье представлен клинический случай выполнения сочетанного вмешательства через правостороннюю мини-торакотомию при недостаточности митрального клапана и персистирующей длительно существующей форме фибрилляции предсердий при помощи только радиочастотного оборудования.

Клинический случай

Пациентка Ю., 57 лет, поступила в кардиохирургическое отделение Клинической больницы Управления делами Президента РФ 16.05.2017 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, ощущение перебоев в работе сердца. Из анамнеза известно, что с 2012 г. больная наблюдается у эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита, медикаментозного эутиреоза. С этого же времени пациентка отмечает появление кратковременных приступов неритмичного учащенного сердцебиения. На электрокардиограмме (ЭКГ) во время приступов регистрировалась ФП. В течение 2016 г. при всех ЭКГ-исследованиях определялась ФП, при этом больная отмечает снижение переносимости физической нагрузки, одышку при подъеме на один-два лестничных пролета. Эхокардиография (ЭхоКГ), выполненная в ноябре 2016 г., выявила тяжелую митральную недостаточность. При проведении эхокардиографии в отделении кардиохирургии получены следующие данные: аорта – 31 мм, левое предсердие (ЛП) – 45×44 мм, объем ЛП – 86 мл, конечный диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) – 80 мл, конечный систолический объем ЛЖ – 38 мл, фракция выброса ЛЖ по Симпсону – 54%. Систолическое давление в легочной артерии – 39 мм рт. ст. Митральный клапан: створки уплотнены, пролапс передней створки на 5 мм, ограничение подвижности задней створки с формированием струи регургита-

ции преимущественно центрального направления. *Vena contracta* 6,62–7,04 мм, EROA – 0,36 см^2, $V_{рег}$ – 53 мл.

По данным ЭКГ, у пациентки ФП с частотой сокращения желудочков 67–89 в минуту. Предоперационное обследование не выявило значимой сопутствующей патологии.

В связи с наличием у больной выраженной недостаточности митрального клапана с нарушениями гемодинамики и недостаточностью кровообращения 2А ст., III ФК по NYHA в сочетании с персистирующей длительно существующей формой ФП принято решение о выполнении пластики митрального клапана и биатриальной процедуры Cox Maze III. Риск оперативного лечения, согласно EuroScore II, – 2,31%.

Положение пациентки на столе спинальное с 20–30%-й ротацией влево. Оперативное лечение выполнено в условиях гипотермического искусственного кровообращения (ИК). Для подключения аппарата ИК выделены бедренные сосуды в правой паховой области, ниже пупартовой связки. Бедренная вена канюлирована периферической венозной HLS канюлей 25 Fr (Maquet, BE-PVL 2555), которая под ультразвуковым контролем проведена и спозиционирована в верхней полой вене. Бедренная артерия канюлирована артериальной периферической HLS канюлей 21 Fr. Для обеспечения адекватного венозного возврата к венозной линии подключался вакуум через специальное устройство, посредством которого регулировалось разрежение на уровне от –20 до –40 мм рт. ст. Операционный доступ – правосторонняя мини-торакотомия. Кожный разрез – 6 см суммарно, торакотомия по четвертому межреберью. Для улучшения интраоперационной визуализации нами использован эндоскоп EndoCameleon 0-120 (Karl Storz, Германия), установленный во втором межреберье по среднеключичной линии. На параллельной перфузии через прокол внутри кисетного шва, расположенного в 1 см от межпредсердной перегородки, в правое предсердие заведена бранша биполярного радиочастотного зажима Isolator OLL2 (AtriCure Inc., Цинциннати, Огайо, США) и эпи-эндокардиально нанесены аблационные линии (рис. 1). Через прокол внутри второго кисетного шва на стенке правого предсердия в непосредственной близости от атриовентрикулярной борозды в полость правого предсердия заведен электрод MLP 1 (AtriCure Inc.) и эндокардиально нанесена линия к кольцу трикуспидального клапана (рис. 2). Кисетные швы на правом предсердии завязаны.

Окклюзия аорты осуществлена экстравазально, посредством аортального зажима Chitwood (Geister, Германия). Защита миокарда – антеградная кристаллоидная фармакохолодовая кардиоплегия раствором кустодиол (Dr. Franz Köhler Chemie, Германия), 1700 мл. Для профилактики воздушной эмболии перед атриотомией в плевральную полость начинали подачу углекислого газа 4–6 л/мин. Доступ в ЛП через атриотомию позади межпредсердной борозды. После установки предсердного ретрактора ValveGate (Geister) в ЛП эпи-эндокардиально заведен биполярный радиочастотный зажим Isolator OLL2 и нанесены аблационные линии по крыше и основанию ЛП по направлению от

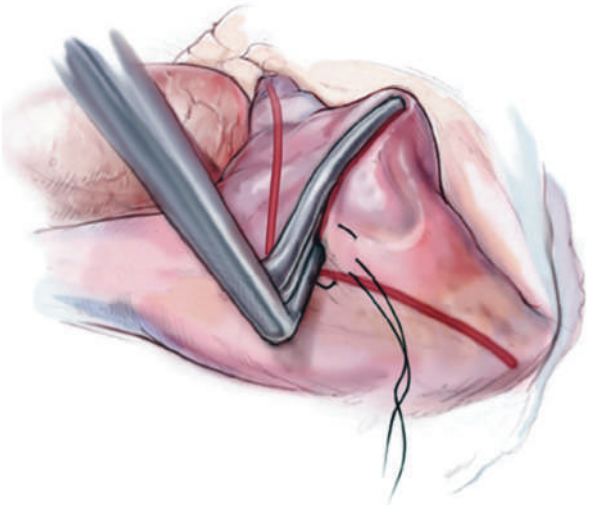


Рис. 1. Эпи-эндокардиальное нанесение аблационных линий в правом предсердии

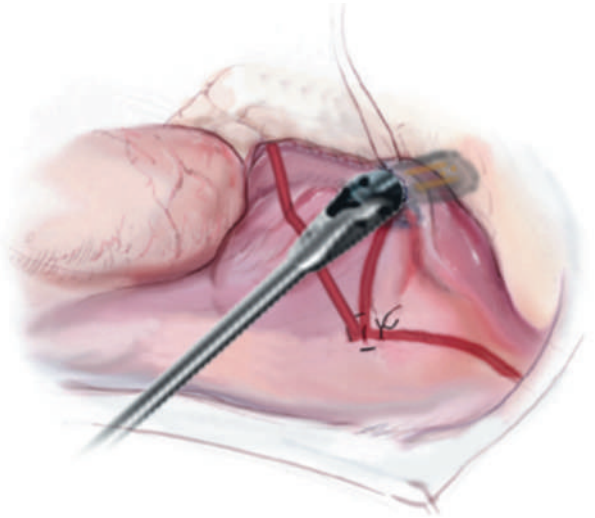


Рис. 2. Эндокардиальная линия к кольцу трикуспидального клапана

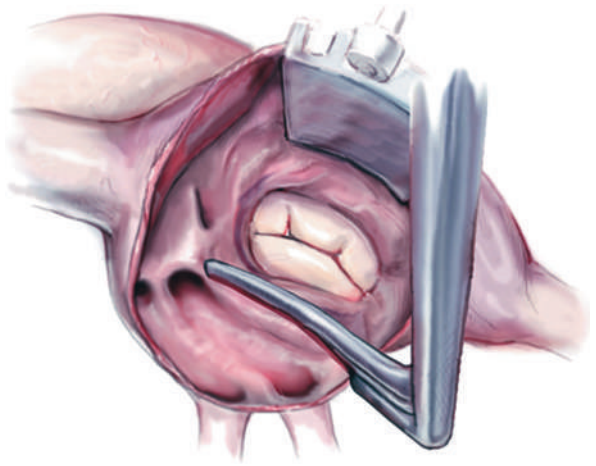


Рис. 3. Биполярный радиочастотный зажим расположен эпи-эндокардиально на стенке в области основания левого предсердия

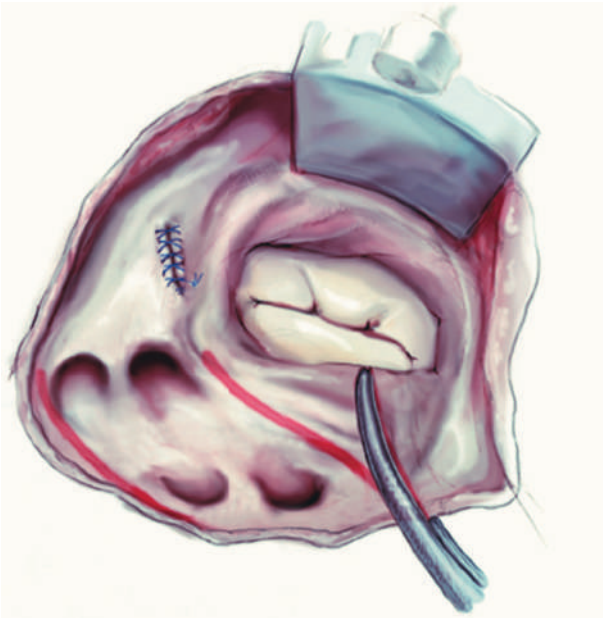


Рис. 4. Формирование эпи-эндокардиальной части аблационной линии к кольцу митрального клапана (isthmus line). Красным обозначены линии по крыше и основанию левого предсердия. Ушко левого предсердия ушито двурядным швом

устья правых к устьям левых легочных вен (рис. 3). Затем нанесена эндо-эпикардиально аблационная линия к кольцу митрального клапана (рис. 4). Следующим этапом посредством аблационного электрода MLP 1 эндокардиально нанесены линии к кольцу митрального клапана от верхней и нижней предсердной линии над устьем левых легочных вен с формированием box lesion set и линии к ушку ЛП (рис. 5). Ушко ЛП ушито двурядным швом со стороны эндокарда.

При ревизии митрального клапана отмечено некоторое уплотнение задней створки с небольшим ограничением подвижности. В остальном створки митрального клапана оказались не утолщенными. Наблюдалась умеренная аннулоэктазия до 42 мм. При гидропробе – центральная струя регургитации. После имплантации аннулопластического кольца Carpentier–Edwards Physio 30 мм гидропроба показала отсутствие регургитации. Атриотомическое отверстие ушито двурядным швом. Снят зажим с аорты. Время пережатия аорты составило 67 мин. Восстановление сердечной деятельности самостоятельное, узловой ритм 46 уд/мин. На параллельной перфузии при разгруженном сердце подшиты временные миокардиальные электроды. Электрокардиостимуляция в режиме VVI 90 уд/мин. После согревания пациентки возобновлена искусственная вентиляция легких (ИВЛ), ИК прекращено. Продолжительность ИК составила 140 мин. На контрольной чреспищеводной ЭхоКГ признаки состоятельности митрального клапана, регургитация 0–I ст. Торакотомные раны и рана на бедре ушиты, плевральная полость

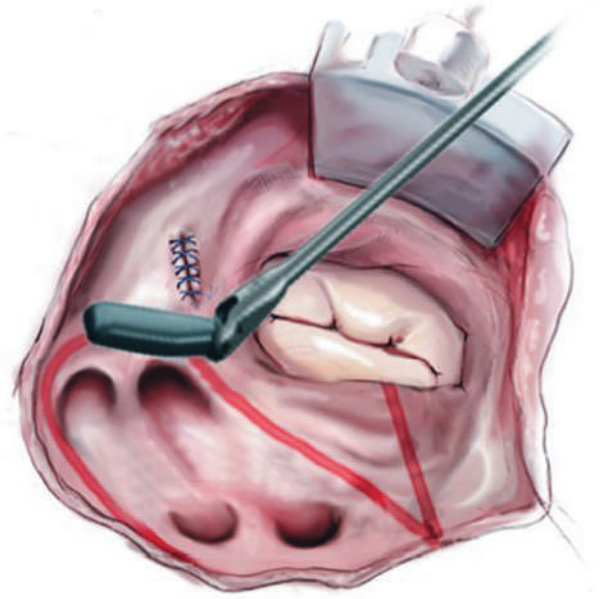


Рис. 5. Эндокардиальное нанесение аблационной линии над устьем легочных вен посредством электрода MLP 1 с формированием box lesion set. Красным обозначены линии по крыше и основанию левого предсердия и линия к кольцу митрального клапана

дренирована силиконовым дренажем. Общее время операции составило 220 мин.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Продолжительность ИВЛ составила 3 ч. Кровопотеря по плевральному

дренажу – 100 мл, дренаж удален через 18 ч после окончания операции. Через 20 ч после окончания операции больная переведена из отделения реанимации. В течение первых 4 сут послеоперационного периода наблюдался узловой ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 46–54 уд/мин. Все это время пациентка находилась на временной миокардиальной электрокардиостимуляции в режиме VVI, после чего у больной восстановился предсердный, а затем синусовый ритм с ЧСС 67 уд/мин. Перед выпиской выполнено холтеровское мониторирование, по результатам которого у пациентки сохранялся синусовый ритм (в среднем 68 уд/мин, минимально 52 уд/мин, максимально 84 уд/мин), 55 суправентрикулярных экстрасистол. Желудочковых экстрасистол и пауз не выявлено.

Пациентка выписана из стационара на 12-е сутки на поддерживающей терапии кордароном 200 мг/сут. В качестве антикоагулянта на 3 мес после операции назначен варфарин в дозе 2,5–3,75 мг/сут.

Обсуждение

Мини-инвазивная хирургия митральных пороков характеризуется рядом преимуществ по сравнению с таковыми при срединной стернотомии: уменьшение хирургической агрессии, меньшая кровопотеря и, как следствие, меньшая потребность в применении препаратов донорской крови, ослабление болевого синдрома, ранняя активизация пациентов, сокращение периода послеоперационной реабилитации и, наконец, превосходный косметический эффект [4]. Все это обусловило популярность мини-инвазивных методов среди пациентов и хирургов за рубежом и их перспективность для нашей страны. Большинство исследователей отмечают, что мини-инвазивная хирургия митрального клапана не может выполняться у всех пациентов с митральными пороками по ряду причин [5]. Главной причиной, по которой исследователи рекомендуют воздержаться от мини-инвазивной хирургии, является сложность вмешательства на митральном клапане.

Традиционно к сложным вмешательствам принято относить и сочетанные операции у больных с митральными пороками и ФП. Но проведение таких операций довольно востребовано по следующим причинам: на сохранение синусового ритма после успешной коррекции митрального порока могут надеяться только 8,5–20% пациентов [6], при этом выживаемость больных в течение 5 лет после операции на митральном клапане с синусовым ритмом составляет 92%, с ФП – 77% [2].

Таким образом, для пациентов с митральными пороками и ФП мини-инвазивный доступ становится практически невозможным. Не выполнить процедуру Cox Maze нельзя, а проводить сочетанную операцию через мини-доступ слишком сложно.

В 2014 г. группа ученых под руководством R.J. Damiano сообщила об успешном опыте выполнения операции Cox Maze IV через правостороннюю мини-торакотомию [7]. При этом процедура проводится с применением инструментов двух типов: радиочастотных зажимов и криозондов. Эффективность методики Cox Maze IV на примере опыта одного центра при наблюдении в течение 12 и 24 мес составила 90% [8].

Несмотря на превосходные результаты описываемой методики, полная адаптация такого метода в нашей клинике, как и в целом в России, имеет существенное ограничение в связи с высокой стоимостью оборудования и расходных материалов.

В нашей работе мы сохранили схему нанесения абляционных линий согласно оригинальной методике R. Damiano, заменив криовоздействие биполярной однонаправленной радиочастотной абляцией [7]. В представленном клиническом случае мы не столкнулись с техническими ограничениями и осложнениями, связанными с подобной заменой инструментов.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность успешного выполнения сочетанной операции при патологии митрального клапана и ФП через правостороннюю мини-торакотомию. Внедрение методики целесообразно осуществлять после детальной отработки техники изолированных вмешательств на митральном клапане через мини-торакотомию. Данная методика не только открывает возможность мини-инвазивной коррекции у пациентов с сочетанной патологией митрального клапана и ФП, но и позволяет рассматривать мини-инвазивный доступ как опцию у пациентов с изолированной формой ФП. Кандидатами для такого вмешательства могут быть больные с тромбозом ушка левого предсердия,

наличие которого будет абсолютным противопоказанием для катетерной и торакоскопической аблации.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T. et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113 (6): e85–151. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600
2. Lee R., McCarthy P.M., Wang E.C., Vaduganathan M., Kruse J., Malaisrie S.C., McGee E.C. Jr. Midterm survival in patients treated for atrial fibrillation: a propensity-matched comparison to patients without a history of atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143 (6): 1341–51. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.02.006
3. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Лечение фибрилляции предсердий. Часть I. Долгий путь к «золотому стандарту». *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (2): 64–76. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.1 [Bockeria L.A., Shengelia L.D. Treatment of atrial fibrillation. Part I. Long way to the gold standart. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2014; 11 (2): 64–76 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.1]
4. Cao C., Gupta S., Chandrakumar D., Nienaber T.A., Indraratna P., Ang S.C. et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional mitral valve repair for patients with degenerative mitral disease. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013; 2 (6): 693–703. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.08
5. Шмырев В.А., Богачев-Прокофьев А.В., Ломиворотов В.В., Пономарев Д.Н., Перовский П.П. Миниинвазивная хирургия митрального клапана. Взгляд анестезиолога. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013; 17 (4): 11–4. DOI: 10.21688/1681-3472-2013-4-11-14 [Shmyrev V.A., Bogachev-Prokofev A.V., Lomivorotov V.V., Ponomarev D.N., Perovskiy P.P. Minimally invasive mitral valve surgery. An anesthesiologist's viewpoint. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya (Circulation Pathology and Cardiac Surgery)*. 2013; 17 (4): 11–4 (in Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2013-4-11-14]
6. Gillinov A.M., Gelijns A.C., Parides M.K., DeRose J.J. Jr., Moskowitz A.J., Voisine P. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (15): 1399–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1500528
7. Robertson J.O., Saint L.L., Leidenfrost J.E., Damiano R.J. Jr. Illustrated techniques for performing the Cox-Maze IV procedure through a right mini-thoracotomy. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2014; 3 (1): 105–16. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.11
8. Weimar T., Bailey M.S., Watanabe Y., Marin D., Maniar H.S., Schuessler R.B., Damiano R.J. Jr. The Cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation: a single center experience in 100 consecutive patients. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2011; 31 (1): 47–54. DOI: 10.1007/s10840-011-9547-3

Поступила 12.03.2018
Принята к печати 19.03.2018

Рубрика: неинвазивная аритмология

© Л.А. БОКЕРИЯ, И.В. ПРОНИЧЕВА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, Б.И. КВАША, Е.С. КОТАНОВА, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.124-008.318:575.224.2
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.5

СИНДРОМ БРУГАДА И ПЕРЕКРЕСТНЫЕ СИНДРОМЫ СЕРДЕЧНОЙ НАТРИЕВОЙ КАНАЛОПАТИИ: РАЗЛИЧНЫЕ МАСКИ МУТАЦИЙ ГЕНА SCN5A

Тип статьи: оригинальная статья

Л.А. Бокерия, И.В. Проничева, С.Ю. Сергуладзе, Б.И. Кваша, Е.С. Котанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор Центра;
Проничева Ирина Владимировна, канд. мед. наук, кардиолог, E-mail: Irene_Pr@mail.ru;
Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., зам. заведующего отделением;
Кваша Борис Игоревич, канд. мед. наук, мл. науч. сотр.;
Котанова Евгения Савовна, канд. мед. наук, науч. сотр.

Цель. *Изучить спектр клинических проявлений у пациентов с сердечной натриевой каналопатией и провести сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования с целью определения взаимосвязи функционального эффекта мутации гена SCN5A и развития синдрома Бругада, а также установить отличия в функциональных эффектах, которые могут обусловливливать развитие перекрестного синдрома (если они имеются).*

Материал и методы. *Изучен фенотипический профиль 14 неродственных пробандов (10 мужчин, средний возраст 35,6 ± 19,2 года) с генетически подтвержденным синдромом Бругада. Обследованы отвечающие критериям исследования семьи 3 пробандов (n = 18), которые представили вариабельность фенотипа среди 11 носителей мутаций гена SCN5A.*

Результаты. *Шесть (43%) пробандов демонстрировали изолированный синдромом Бругада. Восемь (57%) пробандов, помимо фенотипа синдрома Бругада, показали различные клинические проявления: дисфункцию синусно-предсердного узла – 6 (43%), нарушения сердечной проводимости – 6 (43%), предсердные аритмии – 4 (29%), из них 3 (21%) – фибрилляцию предсердий, а также единичное увеличение интервала Q–T до 520 мс. Фенотипический скрининг всех 25 генотип-позитивных пациентов выявил у 9 (36%) дисфункцию синусно-предсердного узла, у 9 (36%) – предсердные аритмии и у 17 (68%) – аномалии предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, включая полную (6) или неполную (10) блокаду правой ножки пучка Гиса, блокаду ветвей левой ножки пучка Гиса (1), блокаду правой ножки пучка Гиса плюс гемиблок (2) и атриовентрикулярную блокаду (10). Наконец, у 3 (12%) неродственных членов семей ведущим клиническим фенотипом были нарушения проводимости и синдром слабости синусного узла в отсутствие жизнеугрожающих желудочковых аритмий, что привело к имплантации электрокардиостимулятора, тогда как у 18 (72%) носителей имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.*

Заключение. *Было обнаружено значительное фенотипическое перекрытие между синдромом Бругада, дефектами проводимости и синдромом слабости синусного узла у пациентов, несущих мутации с потерей функции гена натриевого канала SCN5A. Возможно, что фенотипическое многообразие обусловливается взаимодействием многих факторов, таких как возраст, пол, а также другие модифицирующие гены и белки. Углубленное обследование и дальнейший генетический скрининг пациентов и членов их семей важны для стратификации жизнеугрожающих желудочковых аритмий и дифференциации дефектов проводимости, поскольку и первые, и вторые способны привести к внезапной сердечной смерти.*

Ключевые слова: синдром Бругада; дефекты проводимости; синдром слабости синусного узла; перекрестный синдром; генотипирование; мутации с потерей функции.

BRUGADA SYNDROME AND CARDIAC SODIUM CHANNELOPATHY OVERLAP SYNDROMES: DIFFERENT FACES OF SCN5A MUTATIONS

L.A. Bockeria, I.V. Pronicheva, S.Yu. Serguladze, B.I. Kvasha, E.S. Kotanova

Bakoulev National Medical and Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Academican of RAS and RAMS, Director;
Irena V. Pronicheva, Cand. Med. Sc., Cardiologist, E-mail: Irene_Pr@mail.ru;
Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Deputy Head of Department;
Boris I. Kvasha, Cand. Med. Sc., Junior Researcher;
Evgeniya S. Kotanova, Cand. Med. Sc., Researcher

Objective. *To study the spectrum of clinical manifestations for patients with cardiac sodium channelopathy and to perform the comparative analysis of the results of phenotyping and genotyping in order to determine the relationship between the functional effect of SCN5A gene mutation and the development of Brugada syndrome, and also to establish the differences in functional effects that may cause development of overlap syndrome (if exist).*

Material and methods. *The phenotypic profile of 14 unrelated probands (10 males, mean age 35.6 ± 19.2 years) with genetically confirmed Brugada syndrome was studied. Three families met the study criteria and presented phenotype variability among 11 carriers.*

Results. *Six (43%) probands demonstrated isolated Brugada syndrome. Eight (57%) probands, in addition to the phenotype of the Brugada syndrome, exhibited distinct clinical manifestations: sinus-atrial node dysfunction – 6 (43%), cardiac conduction defect – 6 (43%), atrial arrhythmias – 4 (29%), 3 (21%) of them – atrial fibrillation, as well as a single 520 ms increase in the Q–Tc interval. Phenotypic screening of all 25 genotype-positive patients revealed the sinus-atrial node dysfunction in 9 (36%) cases, atrial arrhythmias in 9 (36%) cases and anomalies of atrioventricular and intraventricular conduction in 17 (68%) cases, including a complete (6) or incomplete (10) right bundle branch block, left bundle branch block (1), right bundle branch block plus hemiblock (2), and atrioventricular block (10). Finally, for 3 (12%) unrelated family members, the main clinical phenotype was conduction defect and sinus node disease in the absence of life-threatening ventricular arrhythmias, which led to pacemaker implantation, while for 18 (72%) carriers cardioverter-defibrillators were implanted.*

Conclusions*. A significant phenotypic overlap was found between Brugada syndrome, conduction defects and sinus node weakness syndrome in patients carrying loss-of-function mutation of the cardiac SCN5A sodium channel gene. It is possible that phenotypic diversity could interact with many factors such as age, sex, and other modifying genes and proteins. In-depth examination and further genetic screening of patients and family members are important for risk stratification of life-threatening ventricular arrhythmias and differentiating of conduction defects, for both are capable of leading to sudden cardiac death.*

Keywords: Brugada syndrome; conduction defect; sinus node disease; overlap syndrome; genetic screening; loss-of-function mutations.

Введение

Ген SCN5A кодирует синтез сердечной α-субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5, через который осуществляется быстрый деполяризующий натриевый ток (INa). Также этот канал обеспечивает поздний входящий натриевый ток (INaL), влияющий на реполяризацию и рефрактерность. Мутации гена SCN5A, которые увеличивают поздний ток INaL (gain of function – усиление функции), вызывают синдром удлиненного интервала *Q–T*, тип 3 (LQTS3) [1], а мутации, которые уменьшают пиковый компонент INa (loss of function – потеря функции), ведут к нескольким различным фенотипам, включая синдром Бругада [2], синдром слабости синусного узла (СССУ) [3, 4] и нарушения сердечной проводимости [5], которые могут быть прогрессирующими по своей природе (болезнь Леви–Ленегра) [6].

Хотя эти различные аритмические синдромы первоначально считались отдельными нозологиями, последние данные указывают на большее совпадение клинических проявлений и биофизических дефектов, ассоциированных с мутациями в гене натриевого канала, чем это оценивалось ранее.

Описаны отдельные мутации гена SCN5A, индуцирующие сложный фенотип заболевания, включающий брадикардию, дефекты проводимости, LQTS3 и синдром Бругада. Например, мутация 1795insD приводит к СССУ, нарушениям проводимости, синдрому Бругада и LQTS3 [7]. Удаление лизина (delK1500) в линкере DIII-DIV SCN5A отображается вариабельностью фенотипа с признаками LQTS3, синдрома Бругада

и болезни Ленегра [8]. Замена глицина на аргинин (G1406R в оригинальной публикации, G1408R в настоящей нумерации) в регионе DIII-S5/S6 вызывает синдром Бругада и нарушения проводимости [9], а замена глутаминовой кислоты лизином (E161K) в области DI-S2 к этим двум нарушениям добавляет СССУ [4]. Отмечено сочетание признаков синдрома Бругада с СССУ и фибрилляцией предсердий (ФП) [10]. Клинические признаки LQTS3 и нарушения проводимости описаны у пациентов с мутацией delKPQ1505-1507, расположенной рядом с делецией delK1500 [11]. Дополнительные доказательства наличия перекрещивания фенотипов мутаций сердечного натриевого канала были получены из наблюдения S.G. Priori et al., когда блокаторы натриевых каналов, позволяющие обнажить маску синдрома Бругада в случае скрытого течения болезни, индуцировали подъем сегмента *ST* в правых грудных отведениях не только при синдроме Бругада, но также у пациентов с LQTS3 [12].

Эти данные указывают на интригующее клиническое и генетическое перекрытие между названными аритмическими синдромами, ранее считавшимися отдельными, самостоятельными заболеваниями, известное как перекрестный (overlap) синдром. Механизмы, с помощью которых один и тот же или подобный биофизический фенотип потери функции (loss of function) может вызывать несколько различных клинических фенотипов, таких как дефекты сердечной проводимости, СССУ и синдром Бругада, до конца не изучены. Проведение границы между такими разными электрофизиологическими сущностями является сложной, но необходимой задачей, позволяющей принять решение о типе имплантируемого устройства. Необходимо отметить, что наибольший риск развития желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) имеют пациенты с синдромом Бругада, которые должны быть лучше защищены посредством имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КД) [13], в отличие от больных с дефектами проводимости, нуждающихся в имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

Предполагается, что множественные биофизические дефекты одиночных мутаций SCN5A, а также эпигенетические и генетические модифицирующие факторы могут лежать в основе многих случаев перекрывающихся клинических проявлений. Изучение семей с множественными фенотипами может дать дополнительную информацию.

Мы представляем клинические наблюдения о мутациях SCN5A, часть которых связана с перекрестным синдромом натриевого канала, обсуждаем функциональные эффекты мутаций и тактику лечения в каждом случае. Цель исследования: изучить спектр клинических проявлений у пациентов с сердечной натриевой каналопатией и провести сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования с целью определения взаимосвязи функционального эффекта мутации гена SCN5A с развитием синдрома Бругада, а также установить отличия в функциональных эффектах, которые могут обусловливливать развитие перекрестного синдрома (если они имеются).

Материал исследования

Исследование включало 14 неродственных пробандов (10 (71%) мужчин, средний возраст 35,6 ± 19,2 года) с генетически подтвержденным синдромом Бругада. Три семьи, насчитывающие 18 доступных кровных родственников, также вошли в исследование, условием чего была идентификация у пробанда мутации SCN5A и наличие как минимум двух членов семьи, несущих мутацию. В этих трех семьях выявлено 11 носителей. Клинический диагноз синдрома Бругада у пробандов был установлен согласно критериям, указанным в рекомендациях Европейского общества кардиологов [14]. У лиц с установленным диагнозом проводилось генетическое тестирование. Идентификация пробанда инициировала клиническую оценку членов семьи при возможности. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (Хельсинки, Финляндия, 1964 г.), пересмотренной в Эдинбурге (Шотландия) в 2000 г., и одобрено локальным этическим комитетом Центра им. А.Н. Бакулева. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

Методы исследования

Фенотипический скрининг

Был изучен спектр клинических проявлений когорты носителей мутаций гена SCN5A, включая симптомы (синкопе, документированная ЖТ или ФЖ, личная и семейная история ВСС), записи стандартной 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) и других методов длительного мониторирования ЭКГ, результа-

ты провокационного теста с введением антиаритмических препаратов IA класса (прокаинамид в дозе 10 мг/кг в течение 10 мин). Структурная патология сердца и другие возможные сердечные заболевания были исключены эхокардиографией, магнитно-резонансной томографией сердца и коронарной ангиографией. Имплантация КД была выполнена в соответствии с международными рекомендациями на момент процедуры.

Электрофизиологическое исследование

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) включало измерение интервалов проводимости и программируемую электрокардиостимуляцию (ПЭС) верхушки и выводного тракта правого желудочка с нанесением одного, двух или максимум трех экстрастимулов с тремя основными циклами стимуляции (600–500 и 400 мс), самый короткий интервал сцепления экстрастимулов был ограничен 200 мс. Результаты ПЭС считались положительными при индукции устойчивой мономорфной ЖТ, определяемой продолжительностью в 430 с, или в случае гемодинамической необходимости ее прекращения. Протокол стимуляции прерывался при индукции ФЖ или устойчивой (более 30 с) либо синкопальной полиморфной ЖТ.

Молекулярно-генетическое исследование

Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови с использованием стандартных методов. Амплификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом стандартной полимеразной цепной реакции на программируемом термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) с помощью термостабильной ДНК-полимеразы Biotaq («БиоМастер», Россия) и на термоциклере T100™ (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием ДНК-полимеразы Phusion HF (New England Biolabs, США). Для избирательной амплификации кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей гена SCN5A был проведен синтез олигонуклеотидов ДНК на приборе ABI 3900 (Applied Biosystems, США). Определение нуклеотидной последовательности амплифицированного фрагмента ДНК как с прямого, так и с обратного праймера осуществляли методом прямого секвенирования по Сэнгеру на двух платформах: ABI Prism 3100 Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) и MiSeq (Illumina, США). Использовали программное обеспечение Primer Express 3.0.

Биоинформатические методы

Выявленные варианты идентифицировались по базам данных NHLBI Exome Sequencing Project (ESP) версии ESP6500SI-V2[1]; 3-й фазе проекта «1000 геномов»[2]; Exome Aggregation Consortium (ExAC) версии v.0.3[3]; Ensembl[4]; Human Gene Mutation Database (HGMD)[5]; GAD Genetic Associated Database[6]; базе данных нуклеотидных последовательностей GenBank[7]; базе данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP[8]. Для прогнозирования возможных последствий, впервые выявленных изменений нуклеотидной последовательности были использованы интернет-ресурсы: SIFT[9], Polyphen2[10], MutationTaster[11] и GERP UCSC Genome Browser[12].

Результаты

Клинико-генетическая, электрокардиографическая и электрофизиологическая характеристики обследованных пробандов с синдромом Бругада представлены в таблицах 1 и 2.

Выявлено 7 (50%) миссенс-мутаций, в их числе 4 известных (R376H, R878C, G1319V и G1743R) и 3 новых (F919S, L1217R и T1783S). Другая половина замен представляла собой редкие генетические варианты: 2 нонсенс-мутации – 1 известную (Q1118X) и 1 новую (E1574X), 3 делеции – 2 известные (1493delK и E1823HfsX10) и 1 новую (I1762TfsX25), а также 2 мутации сплайсинга (IVS16DS-5A>G и IVS24AS+1G>A) в гетерозиготном состоянии, которые впервые были описаны сотрудниками Центра им. А.Н. Бакулева и Медико-генетического научного центра (рис. 1) [15]. Насколько нам известно, о 7 (50%) впервые выявленных (*de novo*) и, вероятно, патогенных вариантах ранее не сообщалось. Варианты отсутствовали

[1] http://evs.gs.washington.edu/EVS/
[2] http://www.1000genomes.org/
[3] http://exac.broadinstitute.org/
[4] http://www.ensembl.org/index.html
[5] http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
[6] http://geneticassociationdb.nih.gov
[7] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/index.html
[8] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/
[9] http://sift.bii.astar.edu.sg/
[10] http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/
[11] http://www.mutationtaster.org
[12] http://genome.ucsc.edu/

Таблица 1

Клинико-генетическая характеристика обследованных пробандов с синдромом Бругада

№ пробанда	Экзон	Нуклеотидная замена	Мутация	Локализация в Nav1.5	Тип мутации / Функциональный эффект	Возраст, лет / Пол	Синкопе	Фенотип	Личная история КС с СЛР	Семейная история ВСС
1	9	c. 1127G>A	p.R376H	DI–S5/S6	Миссенс / Снижение натриевого тока INa в фазу 1 ПД	42/М	Нет	СБ, ФП, ЖТ, АВБ (II), НБПНПГ	Нет	Да
2	16	c.2632C>T	p.R878C	DII–S5/S6	Миссенс / Снижение натриевого тока INa в фазу 1 ПД	54/М	Да	СБ, СССУ, ПБПНПГ	Нет	Нет
3	16	c.2756T>C	p.F919S*	DII–S6	Миссенс / Не изучено	21/Ж	Да	СБ, НБПНПГ	Нет	Нет
4	Интрон 16	IVS16DS-5A>G*	Нарушение сплайсинга	DII–S6	Снижение плотности субъединиц Nav1.5 (гаплонедостаточность)	25/М	Да	СБ, ЖТ, НБПНПГ	Нет	Да
5	18	c.3352C>T	p.Q1118X	DIIS6––DIIIS1	Нонсенс / Снижение плотности субъединиц Nav1.5 (гаплонедостаточность)	28/М	Да	СБ, ЖТ/ФЖ	Да	Нет
6	20	c.3650T>G	p.L1217R*	DIII–S1	Миссенс / Не изучено	49/Ж	Нет	СБ, СССУ, ФП, АВБ (II), ПБПНПГ, LQTS	Нет	Нет
7	22	c.3956G>T	p.G1319V	DIII–S4/S5	Missence / Снижение натриевого тока INa в фазу 1 ПД	39/М	Да	СБ, ЖТ/ФЖ, АВБ (I), НПБПНПГ	Да	Да
8	Интрон 24	IVS24AS+1G>A*	Нарушение сплайсинга	DIII–S5/S6	Снижение плотности субъединиц Nav1.5 (гаплонедостаточность)	39/М	Да	СБ, ЖТ/ФЖ, НПБПНПГ	Да	Да
9	26	4477_4479delAAG	p.1493delK	DIII–DIV	Делеция внутри рамки считывания / Ускоренная инактивация	26/М	Да	СБ, СССУ, АВБ (II), НПБПНПГ	Нет	Да (СВДС в семье)
10	27	c.4720G>T	p.E1574X*	DIV–S2	Нонсенс/Снижение плотности субъединиц Nav1.5 (гаплонедостаточность)	27/М	Да	СБ	Нет	Нет
11	28	c.5227G>A	G1743R	DIV–S5/S6	Миссенс / Нет тока INa; дефекты трафика + + ускоренная медленная инактивация (после восстановления экспресии мексилетином)	38/М	Да	СБ, ЖТ/ФЖ	Да	Да
12	28	c.5285delT	p. I1762TfsX25*	DIV–S6	Делеция со сдвигом рамки считывания / Не изучено	17/Ж	Да	СБ, ЖТ/ФЖ, СССУ АВБ (I), ФП	Да	Нет
13	28	c.5348C>G	T1783S*	С-терминальный	Миссенс / Не изучено	24/Ж	Да	СБ, СССУ, НЖТ	Нет	Нет
14	28	c.5464_5467delTCTG	p. E1823HfsX10	С-терминальный	Делеция со сдвигом рамки считывания / Снижение плотности субъединиц Nav1.5 (гаплонедостаточность)	31/М	Да	СБ, ЖТ, СССУ, АВБ (II), ПБПНПГ	Нет	Да (СВДС в семье)

Примечание. КС – клиническая смерть; СЛР – сердечно-легочная реанимация; ВСС – внезапная сердечная смерть; СБ – синдром Бругада; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ – желудочковая тахикардия; АВБ (I или II) – атриовентрикулярная блокада I или II степени; НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса; СССУ – синдром слабости синусного узла; ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса; ФЖ – фибрилляция желудочков; LQTS – синдром удлиненного интервала *Q–T*; СВДС – синдром внезапной детской смертности.

* Новые мутации.

Таблица 2

Электрокардиографическая и электрофизиологическая характеристики пробандов с синдромом Бругада и идентифицированными мутациями в гене SCN5A

Мутация, выявленная у пробанда	ЭКГ-параметры						ЭФИ-параметры			
	ЭКГ покоя	Введение ААП I класса	ЧСС покоя, уд/мин	*P–Q*, отв. II, мс	*QRS*, отв. II, мс	*Q–Tc*, отв. II (Базетт), мс	ПЭС	КВВФСУ, мс	*A–H*, мс	*H–V*, мс
R376H	Тип II	Тип I	64	165	112	418	+	540	118	67
R878C	Тип I	н. п.	47 (62 – AAI)	262	143	431	+	1400	270	94
F919S*	Тип I	н. п.	71	137	98	424	+	446	117	59
IVS16DS-A>G	Тип I	н. п.	63	154	106	401	н. п. (ЖТ документирована)	н. п.	н. п.	н. п.
Q1118X	Тип I	н. п.	68	143	82	425	н. п. (ЖТ/ФЖ документированы)	580	123	49
L1217R*	Тип II	Тип I	42 (60 – AAI)	258 (262)	127	441 (520)	+	1150	230	87
G1319V	Тип I	н. п.	55	204	119	427	н. п. (ЖТ/ФЖ документированы)	593	213	63
IVS24AS+1G>A	Тип I	н. п.	67	162	102	403	н. п. (ЖТ/ФЖ документированы)	557	78	56
1493del K	Тип II	Тип I	56	213	156	405	+	980	136	79
E1574X*	Тип I	н. п.	72	156	78	405	+	487	92	56
G1743R	Тип I	н. п.	65	128	84	417	н. п. (ЖТ/ФЖ документированы)	435	115	51
I1762TfsX25*	Тип II	Тип I	57	184	110	388	н. п. (ЖТ/ФЖ документированы)	753	141	73
T1783S*	Тип II	Тип I	52	120	82	426	+	785	92	51
E1823HfsX10	Тип I	н. п.	59	322	142	451	н. п. (ЖТ документирована)	803	168	102

Примечание. ААП – антиаритмические препараты; ЧСС – частота сердечных сокращений; *Q–Tc* – корригированный интервал *Q–T*; ПЭС – программируемая электрическая стимуляция; КВВФСУ – корригированное время восстановления функции синусного узла; AAI – предсердный пейсинг; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; н. п. – не проводилось.

* Новые мутации.

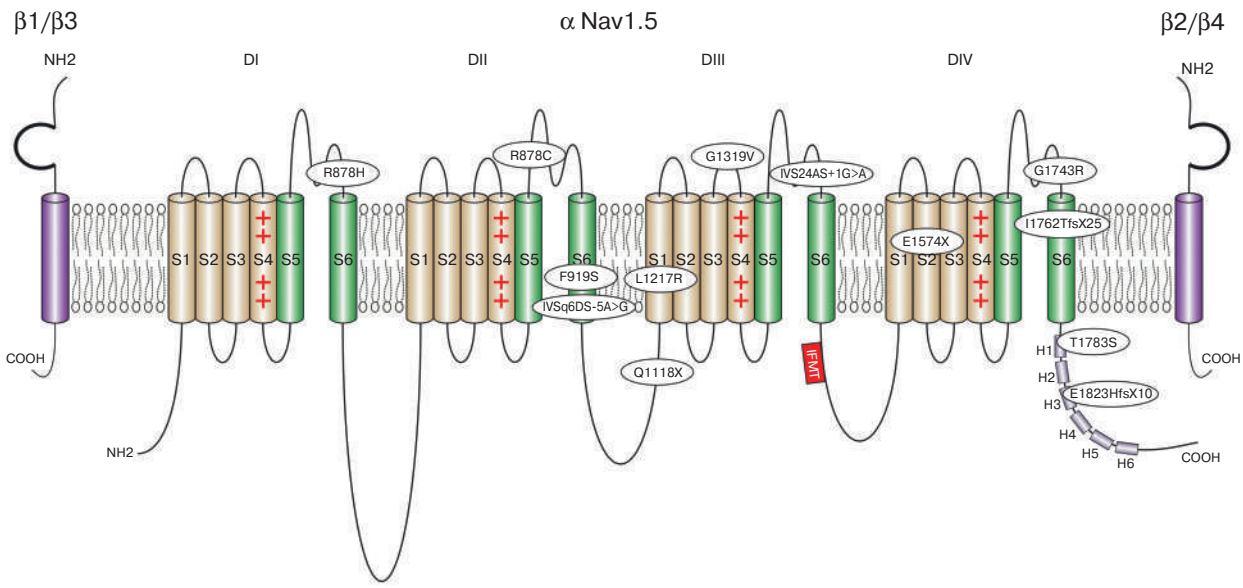


Рис. 1. Схема структуры и мембранной топологии α- и β-субъединиц потенциалзависимого натриевого канала с указанием выявленных мутаций. Порообразующая α-субъединица (Nav1.5) имеет четыре повторяющихся гомологичных домена (DI–DIV), каждый из которых содержит шесть трансмембранных сегментов (S1–S6), изображенных в виде цилиндров. Сегмент S4 содержит положительно заряженные аминокислоты и является сенсором потенциала; петля между сегментами S5 и S6 отрицательно заряжена и образует центральное отверстие (пору). Цитоплазматический линкер между доменами III и IV содержит цепочку аминокислот IFMT (изолейцин, фенилаланин, метионин и треонин), критичных для быстрой инактивации натриевого канала. Проксимальная половина С-терминального цитоплазматического домена содержит шесть спиральных петель (H1–H6), имеющих большое значение для установки свойств быстрой инактивации. Четыре β-субъединицы (β1–β4) участвуют в регуляции сарколемной экспрессии и пропускной способности Nav1.5, наборе белков-адаптеров цитоскелета, ферментов и сигнальных молекул на канал, адгезии Nav1.5 к цитоскелетному каркасу и внеклеточному матриксу

в проекте «1000 геномов» и в базе данных консорциума Exome Aggregation Consortium.

Шесть (43%) пробандов с известными мутациями Q1118X [16–18] и G1743R [18–21], а также с новыми миссенс-мутацией F919S, нонсенс-мутацией E1574X и мутациями сплайсинга IVS16DS-5A>G и IVS24AS+1G>A демонстрировали изолированный фенотип синдрома Бругада. У них отмечалось синкопальное течение заболевания с личным (Q1118X, IVS24AS+1G>A, G1743R) и семейным (за исключением F919S, Q1118X и E1574X) анамнезом ВСС, спонтанным Бругада-паттерном I типа на ЭКГ, в связи с чем необходимость в фармакологических пробах отсутствовала. У пациентов с документированными эпизодами ЖТ (IVS16DS-5A>G, Q1118X, IVS24AS+1G>A и G1743R) ПЭС не рекомендовалась и не проводилась.

У пробанда (42 года, мужчина) без предшествующих синкопе документирована непрерывно рецидивирующая мономорфная ЖТ (рис. 2, *а*). Длительное мониторирование ЭКГ выявило Бругада-паттерн II типа, неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и эпизоды ФП. В семье установлен случай ВСС (до 45 лет). Проведена проба с новокаинамидом и отмечено нарастание элевации сегмента *ST* на 2 мм и более (сводчатой конфигурации) по сравнению с исходной ЭКГ в отведениях V1 и V2. ЭФИ подтвердило нарушения предсердно-желудочковой проводимости и индуцировало ФЖ. Генотипирование выявило известную мутацию R367H, локализованную в первом поровом сегменте натриевого канала между DI-S5 и DI-S6. Для мутации R367H показана связь с синдромом Бругада и дефектами сердечной проводимости [10, 22, 23]. Больному имплантирован КД, показавший при последующих проверках мотивированные срабатывания.

Пробанд (54 года, мужчина) с ФП и полной БПНПГ предъявлял жалобы на рецидивирующие обмороки. Последующее ЭФИ продемонстрировало увеличение предсердно-желудочковой проводимости (интервал *A–H* 270 мс, интервал *H–V* 94 мс) и корригированного времени восстановления функции синусного узла (более 1400 мс). Выявленные нарушения компенсированы имплантацией двухкамерного ЭКС. Однако пациент продолжал испытывать обмороки, несмотря на адекватные параметры стимуляции.

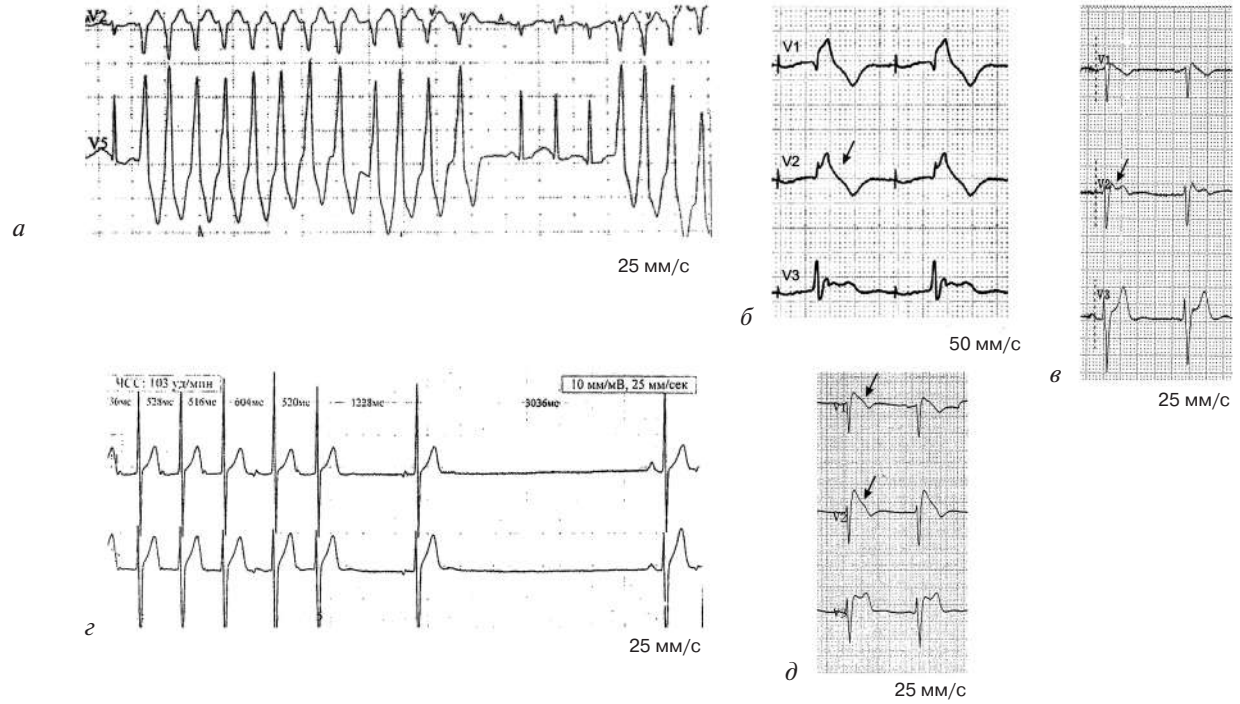


Рис. 2. Электрокардиографическая характеристика пациентов:

а – спонтанное возникновение мономорфной желудочковой тахикардии и спонтанное восстановление синусового ритма у пробанда (R376H) по данным 3-канального холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, запись со скоростью ленты ЭКГ 25 мм/с; *б* – фрагмент записи 12-канального ХМ ЭКГ пробанда (R878C) на предсердной стимуляции, демонстрирующий полную блокаду правой ножки пучка Гиса (*QRS* 143 мс), отклонение электрической оси влево и увеличение элевации сегмента *ST* (0,2 мВ) в отведении V2 (указано стрелкой), запись со скоростью ленты ЭКГ 50 мм/с; *в* – фрагмент записи ЭКГ пробанда (1493delK) в момент регистрации седловидной элевации сегмента *ST* в отведении V2 (указано стрелкой) в сочетании с атриовентрикулярной блокадой I степени (*P–Q* 213 мс) и неполной блокадой правой ножки пучка Гиса (*QRS* 156 мс) на базовой частоте сердечных сокращений 56 уд/мин, *Q–Tc* 405 мс, запись со скоростью ленты ЭКГ 25 мм/с; *г* – фрагмент записи ХМ ЭКГ пробанда (T1783S), показывающий дисфункцию синусного узла в момент купирования эпизода предсердной тахикардии с паузой 3036 мс, запись со скоростью ленты ЭКГ 25 мм/с; *д* – фрагмент записи 12-канального ХМ ЭКГ пробанда (E1823HfsX10) с частотой сердечных сокращений 59 уд/мин, *P–Q* 248 мс, *QRS* 142 мс, Бругада-паттерн I типа в отведениях V1 и V2 указан стрелками, скорость ленты ЭКГ 25 мм/с (1 клетка по горизонтали равна 0,04 с)

Находкой длительного мониторирования ЭКГ по 12 каналам явился транзиторный Бругада-паттерн I типа (рис. 2, *б*). Вновь проведено ЭФИ, синхронизированной парной стимуляцией индуцирована устойчивая полиморфная ЖТ, купированная электроимпульсной терапией (ЭИТ). Выполнена смена ЭКС на имплантируемый КД, который произвел один мотивированный шок за 2 года наблюдения. Генотипирование выявило известную высококонсервативную замену R878C в порообразующей области DII-S5/S6, ранее описанную в связи с синдромом Бругада, дефектами проводимости и СССУ [20, 24].

У пробанда (49 лет, женщина) с пароксизмальной ФП, предсердно-желудочковыми нарушениями проводимости на ЭКГ (*P–Q* 238 мс во II отведении, *P–Q* 258 мс в отведении V2, *QRS* 135 мс во II отведении) и ранее имплантированным ЭКС для лечения синусовой брадикардии выявлен Бругада-паттерн II типа. Личная история аритмических событий и синкопе отрицательная, случаи ВСС в семье не зарегистрированы. Введение новокаинамида в нагрузочной дозе индуцировало Бругада-паттерн I типа. Посредством ПЭС индуцирована продолжительная полиморфная ЖТ, купированная ЭИТ. Кроме того, возможным вкладчиком в фенотип пациентки считался LQTS на основе удлинения *Q–T* (*Q–Tc* 520 мс) на повторных ЭКГ. Однако, учитывая, что тахикардия типа «пируэт» никогда не была задокументирована, продление *Q–T* можно было бы клинически связать с комбинацией терапии амиодароном и тяжестью дефектов проводимости, которые могут вызвать удлинение интервала *Q–T*. Генотипирование выявило в 20-м экзоне гена SCN5A новую нуклеотидную замену c.3650T>G, приводящую к замене неполярного, гидрофобного лейцина (L) положительно заряженным, гидрофильным аргинином (R) в положении 1217 (L1217R) области DIII-S1. Для расположенных рядом мутаций (S1219N и E1225K), влияющих на DIII белка NaV1.5, показана связь с синдромом Бругада [20, 25].

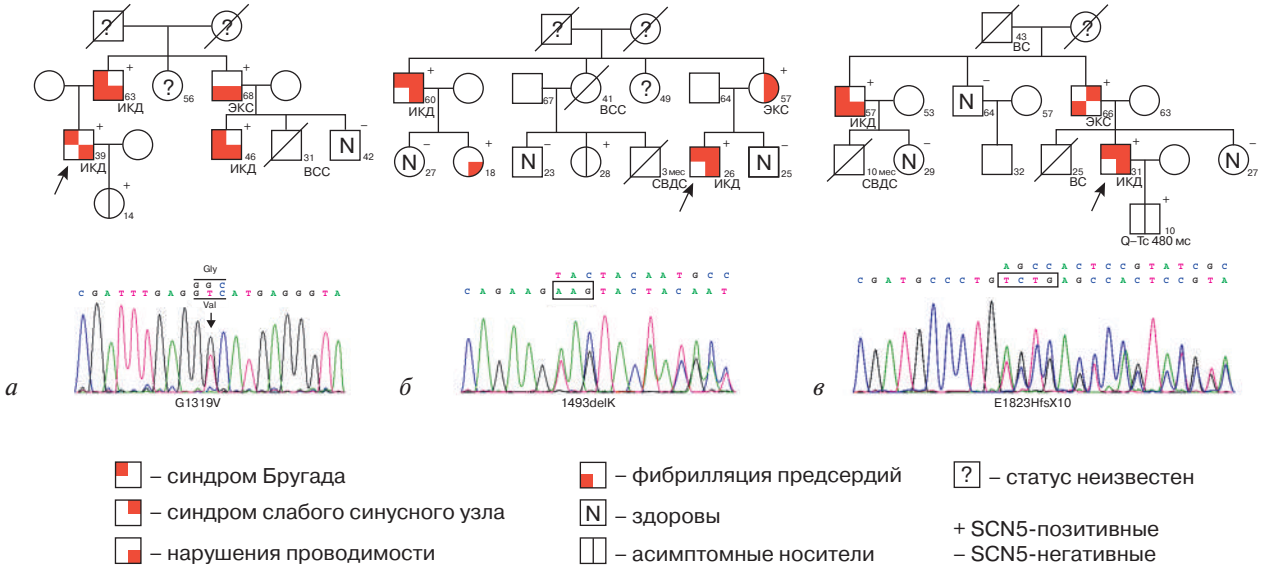


Рис. 3. Родословные семей – носителей мутаций гена SCN5A с указанием фенотипа, возраста, имплантированного устройства, случаев внезапной смерти кровных родственников пробандов и фрагментов прямого секвенирования по Сэнгеру гена SCN5A с измененной нуклеотидной последовательностью в виде наложения пиков разного цвета, приводящей к аминокислотной замене в белке Nav1.5:

а – родословная семьи пробанда, несущего мутацию G1319V; фрагмент последовательности 22-го экзона гена SCN5A, стрелкой указана однонуклеотидная замена гуанина (G) на тимин (T) в положении 3956, приводящая к аминокислотной замене глицина (G) на валин (V) в положении 1319 белка Nav1.5, обозначаемой как G1319V; *б* – родословная семьи пробанда, несущего мутацию 1493delK; фрагмент последовательности 26-го экзона гена SCN5A, показывающий, как утрата триплета AAG (взят в рамку) в позиции 4477_4479 цепи ДНК, не сдвигая рамку считывания генетического кода, приводит к образованию белкового продукта с удалением (делецией) в этом участке аминокислоты лизина (K), тогда как вся остальная аминокислотная последовательность белка Nav1.5 соответствует исходной молекуле; *в* – родословная семьи пробанда, несущего мутацию E1823HfsX10; фрагмент последовательности 28-го экзона гена SCN5A, показывающий, как удаление четырех нуклеотидных оснований TCTG (взяты в рамку) в положении 5464_5467 приводит к сдвигу рамки считывания, в результате чего добавляется еще десять новых аминокислот, начиная с кодона глутаминовой кислоты (GAG), измененного на гистидин (CAC) в положении 1823, с образованием преждевременного стоп-кодона в положении 10 новой рамки считывания, обозначаемой как E1823HfsX10.

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЭКС – электрокардиостимулятор; ВС – внезапная смерть; ВСС – внезапная сердечная смерть; СВДС – синдром внезапной детской смертности

Смешанный фенотип выявлен у синкопального пробанда (39 лет, мужчина) с документированными эпизодами ЖТ/ФЖ и реанимации. Помимо спонтанного Бругада-паттерна I типа пробанд показывал на базальной ЭКГ синусовую брадикардию (55 уд/мин), неполную БПНПГ, увеличение интервалов *P–Q* (204 мс в отведении II и 211 мс в отведении V2) и *QRS* (119 мс в отведении II, 127 мс в отведении V2 и 122,5 мс в отведении V5). Генетический анализ пробанда идентифицировал мутацию G1319V (рис. 3, *а*), расположенную в петле, соединяющей 4-й и 5-й трансмембранные сегменты в III домене (DIII-S4/S5) – в области, вовлеченной в быструю инактивацию (см. рис. 1). Впервые описана в 2002 г. у больных с синдромом Бругада [26] и указана в международном сборнике мутаций SCN5A для синдрома Бругада [20]. Генетическое тестирование пяти кровных членов семьи, помимо пробанда, показало, что четверо из них также несут мутацию (см. рис. 3, *а*). Семейный скрининг носителей выявил аномальную базальную ЭКГ у отца (63 года) и двоюродного брата пробанда (46 лет) с расширенным *QRS* в V1–V3 и транзиторным Бругада-паттерном I типа. Один кровный родственник пробанда умер внезапно (31 год). Дочь пробанда явилась асимптомным носителем. Интересно отметить, что среди носителей были также обнаружены другие аномалии сердечного ритма и проводимости. У отца и двоюродного брата пробанда наблюдались пароксизмальная форма ФП и атриовентрикулярная (АВ) блокада II степени. Дядя пробанда (68 лет) показал нарушения предсердно-желудочкового и внутрижелудочкового проведения, включая неполную блокаду левой ножки пучка Гиса и преходящую АВ-блокаду III степени в сочетании с ФП. ПЭС стереотипно индуцировала продолжительные пароксизмы ЖТ, потребовавшие ЭИТ, только у синкопальных отца и двоюродного брата пробанда, в то время как у бессинкопального дяди был индуцирован пароксизм неустойчивой (менее 4 с) ЖТ, купировавшийся самостоятельно. Пробан-

ду, его отцу и двоюродному брату со смешанным фенотипом, который включал синдром Бругада, ФП и АВ-блокаду, были имплантированы КД. У дяди ведущим фенотипом были дефекты проводимости, с целью компесации которых имплантирован ЭКС.

В большой семье с ВСС и синдромом внезапной детской смертности (СВДС) у 4 кровных родственников из 8 обследованных, включая пробанда, была идентифицирована гетерозиготная мутация 1493delK (рис. 3, *б*), описанная в связи с синдромом Бругада и обозначенная ранее как 1479delK [26], а позже исправленная на 1493delK [25]. Внутри этой семьи наблюдалась значительная вариабельность фенотипов от асимптомного носительства (кузина пробанда, 28 лет) до выраженных проявлений болезни, в том числе перекрытие форм клинических проявлений. Типичными изменениями на ЭКГ у носителей мутации были увеличение продолжительности *P*-волны (187,3 ± 9,8 мс в отведении II, 121,6 ± 12,3 мс в отведении V2 и 119,2 ± 18,7 в отведении V5 при норме 50–100 мс) и продолжительности комплекса *QRS* (116,4 ± 15,8 мс в отведении II, 129,7 ± 19,5 мс в отведении V2 и 117,4 ± 22,3 мс в отведении V5) с признаками и без признаков нарушений внутрижелудочковой проводимости. Кроме того, четверо носителей демонстрировали АВ-блокаду различной степени (*P–Q* 215,8 ± 17,2 мс в отведении II, 198,8 ± 21,3 мс в отведении V2, 196,5 ± 24,7 мс в отведении V5), из них пробанд, его мать и дядя (по материнской линии), помимо преходящей АВ-блокады II степени, показывали также синусовую брадикардию (52–58 уд/мин) на базальной ЭКГ и имели в прошлом эпизоды обмороков. Интересно, что только у пробанда (рис. 2, *в*) и его дяди (60 лет), был зарегистрирован Бругада-паттерн II типа, который после введения прокаинамида в нагрузочной дозе трансформировался в I тип. У них же ПЭС как исходно, так и на фоне проводимых фармакологических проб стереотипно индуцировала эпизоды продолжительной полиморфной ЖТ с трансформацией в ФЖ, потребовавшие повторного проведения наружной кардиоверсии, что ассоциировано с более плохим прогнозом для жизни и бóльшим риском ВСС. С целью предотвращения ВСС пробанду и дяде имплантированы КД. По данным ЭФИ, у пробанда, его матери и дяди подтверждены СССУ и дефекты проводимости. Результаты ПЭС у матери были отрицательны. Мы не исключаем СССУ как причину синкопе у матери, которые прекратились после имплантации ЭКС. У остальных двух носителей отсутствовали признаки синдрома Бругада на ЭКГ покоя и после прокаинамида.

У пробанда (17 лет, женщина) с личной, но не семейной историей синкопе и ВСС выявлен Бругада-паттерн II типа на ЭКГ. Примечательно, что пробанд показывала на ЭКГ покоя по базальному статусу синусовую брадикардию и увеличение продолжительности интервалов *P–Q* (184 мс в отведении II и 195 мс в отведении V2) и *QRS* (110 мс в отведении II и 119 мс в отведении V2), а введение прокаинамида помимо трансформации Бругада-паттерна II типа в I тип вызвало еще большее усугубление АВ-блокады в сочетании с полной БПНПГ (*P–Q* 229 мс, *QRS* 138 мс в отведении II и *P–Q* 231 мс, *QRS* 145 мс в отведении V2 соответственно). ЭФИ подтвердило СССУ и АВ-блокаду. Кроме того, длительное мониторирование ЭКГ зафиксировало эпизоды ФП. Остальные родственники были бессимптомны на момент обследования. Генетическое тестирование обнаружило новый вариант c.5285delT в 28-м экзоне гена SCN5A. Делеция одного нуклеотида (T) вызывает сдвиг в рамке считывания (frameshift), начиная с кодона изолейцина (ATC), меняя его на треонин (ACG) в положении 1762, создавая преждевременный стоп-кодон в положении 25 новой рамки считывания, обозначаемой как Ile1762ThrfsX25.

У симптомной пациентки (24 года) при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ выявлены эпизоды предсердной тахикардии с синоатриальными паузами (более 3 с), которые рассматривались как причина синкопе (рис. 2, *г*). Личный и семейный анамнез ВСС отрицательный. Дальнейшее обследование выявило транзиторный Бругада-паттерн II типа. Проведены фармакопробы и ПЭС, результаты положительны. Данные ЭФИ не противоречили дисфункции синусно-предсердного узла (СПУ). Генетическое тестирование выявило изменение в 28-м экзоне гена SCN5A (смена цитозина на гуанин в нуклеотидной последовательности под номером 5348), приводящее к аминокислотной замене треонина (ACC) на серин (AGC) в положении 1783 белка Nav1.5 (T1783S). О других мутациях в близлежащих положениях – T1779M [27], E1781G [28], S1784N [29] и L1786Q [28] – сообщалось в связи с LQTS и аритмией, что подтверждает функциональную значимость этой области белка.

У симптомного пробанда (31 год, мужчина) с документированной ЖТ, АВ-блокадой I степени и преходящей полной БПНПГ длительное 12-канальное холтеровское мониторирование ЭКГ обнаружило транзиторный Бругада-паттерн I типа (рис. 2, *д*). Генотипирование идентифицировало мутацию E1823HfsX10 (c.5464_5467delTCTG), искажающую аминокислотную последовательность в протяженной области С-терминального конца α-субъединицы Nav1.5, вслед за местом делеции с образованием нонсенс-кодона, что приводит к преждевременному прекращению синтеза полипептида и образованию усеченного и потому нефункционального белка. Для этого варианта показана связь с синдромом Бругада, остановкой сердца, СССУ, нарушениями сердечной проводимости и LQTS [30, 31]. Последующий скрининг семьи показал накопление случаев ВСС и СВДС (двоюродный брат – 10 мес, брат – 25 лет), Бругада-паттерн I типа, АВ-блокаду I степени и ФП у дяди (57 лет), ФП и синусовую брадикардию без признаков изменений реполяризации у отца (66 лет) (рис. 3, *в*). ЭФИ выявило СССУ (отец), дефекты проводимости (дядя) и их сочетание (пробанд). Результаты ПЭС пробанда и дяди положительны, им имплантированы КД. Бессинкопальному отцу пробанда с отрицательными результатами фармакопробы и ПЭС имплантирован ЭКС. Генетическое тестирование подтвердило наличие мутации у затронутых членов семьи. Интересно, что сын пробанда (10 лет), оказавшийся асимптомным носителем в этом семействе, представил удлинение *Q–Tc* до 480 мс на двух ЭКГ.

Все пробанды (n=14) демонстрировали клинически выраженный фенотип, включавший гемодинамически значимые документированные или индуцированные пароксизмы ЖТ/ФЖ, и получили лечение посредством имплантации КД. У 6 (43%) из них выявлен изолированный синдром Бругада. У остальных 8 (57%) пробандов помимо фенотипа синдрома Бругада были отмечены другие аритмические синдромы: у 6 (43%) – СССУ, у 6 (43%) – АВ-блокада I–II степени, у 4 (29%) – предсердные аритмии, из них 3 (21%) случая ФП и 1 случай увеличения интервала *Q–Tc* до 520 мс на повторных ЭКГ. Три обследованные семьи (n=18) показали вариабельность фенотипа среди носителей (n=11) мутаций гена SCN5A, при этом у 3 неродственных носителей ведущим клиническим фенотипом были прогрессирующие нарушения проводимости и дисфункция СПУ, что потребовало имплантации ЭКС. Остальным 4 носителям, исходя из клинической картины и данных обследования, имплантирован КД. Таким образом, у всех 25 переносчиков генетических дефектов гена SCN5A имплантировано 21 устройство – 18 (72%) КД и 3 (12%) ЭКС. Четверо (16%) асимптомных пациентов из 25 носителей оставлены под наблюдением.

Обсуждение

Каждая из выявленных мутаций в гене SCN5A разнообразно изменяет структуру белка Nav1.5, влияя на его проницаемость для ионов натрия или уменьшая численность натриевых каналов на мембране кардиомиоцитов вследствие нарушения перемещения измененных каналов к плазматической мембране.

Мутация R367H подавляет ток INav1.5 из-за потери одного функционального аллеля [10]. Близлежащая к новой замене L1217R изученная мутация S1218I вызывает нарушение транспорта натриевых каналов, а не активационные или инактивационные кинетические дефекты, приводя к 50%-му снижению пиковой плотности тока натрия в гетерозиготном состоянии и появлению признаков синдрома Бругада [32]. В случае мутации R878C мутантные каналы, несмотря на нормальную поверхностную локализацию, оказывались нефункциональными из-за нарушений воротной функции канала [33].

Биофизический анализ мутантных каналов G1319V после трансфекции почечных клеток эмбриона человека линии HEK 293 (Human Embryonic Kidney) показал, что максимальный пик INav1.5 и постоянный натриевый ток были одинаковыми в каналах дикого типа (wild type – WT) и каналах, образованных G1319V [34]. Однако мутация G1319V сдвигает потенциал полумаксимальной V (1/2) активации к более положительным значениям (+3,7 мВ), что увеличивает степень деполяризации, необходимой для активации. Быстрая составляющая восстановления от инактивации каналов G1319V замедлилась. Наконец, мутация G1319V вызвала двукратное увеличение склонности каналов к входу в медленно инактивированное состояние. Выявленное у мутации G1319V многообразие биофизических свойств способствует уменьшению тока INav1.5 в соответствии с предложенным механизмом, лежащим в основе синдрома Бругада, и может повлечь за собой расширение фенотипа, наблюдаемого как у пробанда, так

и среди членов его семьи и связанного с высоким уровнем АВ-блокады и дефектами проводимости.

Известная делеция 1493delK, выявленная в исследовании, находится в цитоплазматическом линкере между доменами DIII и DIV, который, как известно, отвечает за потенциалзависимую инактивацию канала и функционирует как закрывающий воротный механизм. Важную роль в закрытии поры в фазу быстрой инактивации играет участок петли из последовательности четырех аминокислот изолейцина-фенилаланина-метионина-треонина (Ile-Phe-Met-Thr – IFMT), который служит в качестве гидрофобной «задвижки», причем фланкирующие IFMT остатки глицина и пролина сообщают необходимую гибкость «петле задвижки» (см. рис. 1). Замена аминокислот в этой критической области инактивации (затвор инактивации) может нарушить процесс инактивации канала [35]. В непосредственной близости от 1493delK, ниже IFMT-мотива, расположена другая делеция с потерей лизина (1500delK), которая обусловливает развитие перекрестного синдрома с характерными признаками LQTS, синдрома Бругада и нарушениями проводимости [8].

Клетки HEK-293, трансфицированные 1493delK, показали сильное (в 5 раз) сокращение натриевого тока с измененной кинетикой инактивации по сравнению с каналами WT [36]. Иммуноцитохимическое окрашивание продемонстрировало значительное снижение мутантных каналов 1493delK в сарколемме, что согласуется с дефектом внутриклеточного транспорта и, следовательно, потерей функции натриевого канала, что объясняет фенотип синдрома Бругада и нарушения проводимости, выявленных в нашем исследовании у носителей этой мутации. В обследованной семье гетерозиготная мутация 1493delK больше предрасполагала к замедлению проводимости, чем к синдрому Бругада, что объясняется превалированием нарушения транспорта мутантных натриевых каналов к плазматической мебране. Провоцирующая проба с новокаинамидом, проведенная у 5 пациентов, которые, как было доказано, несли мутацию 1493delK, индуцировала Бругада-паттерн I типа только у 2 из них, в то время как большинство носителей мутации показали признаки нарушения проводимости различного уровня на ЭКГ покоя.

В случае Ile1762ThrfsX25 ожидается, что появление преждевременного стоп-кодона приведет либо к синтезу укороченной мРНК и трансляции аномально усеченного белкового продукта, не способного нормально функционировать, либо к потере белка из этого аллеля через нонсенс-опосредованный распад мРНК (nonsense-mediated mRNA decay – NMD). По механизму NMD разрушаются мРНК, содержащие стоп-кодоны в неправильных местах, что защищает клетку от синтеза аномально укороченных белков [37]. В результате, несмотря на то что аберрантные белки не транслируются, снижение плотности нормальных α-субъединиц натриевого канала приводит к снижению плотности суммарного натриевого тока на поверхности кардиомиоцита. В смежном положении 5280 ранее была описана делеция одного нуклеотида – гуанина (G), которая также приводит к сдвигу рамки считывания, производя преждевременный стоп-кодон на С-конце, и носители которой показывали дефекты проводимости с рождения, что указывает на немедленный эффект появления преждевременного стоп-кодона [6]. Делеция 5280delG приводит к трансляции нефункциональных белковых каналов, которые не достигают плазматической мембраны, в результате чего натриевый ток не определяется [38]. Делеция 5285delT (Ile1762ThrfsX25), обнаруженная в нашем исследовании, может иметь такой же механизм, благодаря которому функциональные аномалии порождают клинические особенности в виде присоединения фенотипа нарушений проводимости у данной больной.

Известно, что проксимальная половина С-конца содержит шесть спиральных структур (H1–H6), которые имеют решающее значение для установления межцепочечных контактов, а также внутримолекулярных взаимодействий с линкером доменов III и IV, стабилизирующих инактивированное состояние [39]. Мутация E1823HfsX10 усекает С-конец за счет удаления H3–H6, оставляя H1 и H2 неизменными, что может способствовать различиям в вариантах пропускной способности, объясняющим разнообразие клинических проявлений в обследованной семье. Альтернативно, эффективность NMD также может обусловливать различную степень выраженности симптомов, которую мы обнаружили у носителей мутации E1823HfsX10. Экспрессия в клетках HEK 293 показала, что, несмотря на серьезное нарушение структуры каналов, они генерируют натриевый ток, хотя и резко уменьшенный с преобладанием потери функции (сдвиг кривой активации в сторону бо-

лее положительных значений, ускоренная инактивация), но также и демонстрируют частичный эффект gain of function (смещение кривой инактивации к негативным потенциалам и увеличение плотности позднего натриевого тока INaL) [31]. Эти уникальные функциональные характеристики мутации E1823HfsX10 объясняют добавление LQTS в сложный фенотип, включающий синдром Бругада, дисфункцию СПУ, нарушения проводимости и ФП, что влияет на тактику лечения. В данном случае у асимптомного сына пробанда были назначены β-блокаторы без дополнительного приема блокаторов натриевых каналов, согласно рекомендациям, учитывая величину *Q–Tc*, не превышающую 500 мс [14].

Несмотря на разнообразные нарушения функционирования натриевых каналов, которые характеризуют мутации с биофизическим фенотипом loss of function в исследованиях *in vitro*, общим для всех мутаций результатом явилось снижение или утрата входящего натриевого тока.

Несмотря на общий биофизический фенотип потери функции, выявленные в исследовании мутации характеризовались как изолированными проявлениями синдрома Бругада, так и смешением различных фенотипов. Фенотипический скрининг всех 25 генотип-позитивных пациентов выявил у 9 (36%) из них СССУ, у 9 (36%) – предсердные аритмии, включая ФП, и у 17 (68%) – аномалии предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, включая полную (6) или неполную (10) БПНПГ, блокаду ветвей левой ножки пучка Гиса (1), БПНПГ плюс гемиблок (2) и АВ-блокаду (10). Базальная ЭКГ показала спонтанный Бругада-паттерн I типа у 12 из 25 (48%) носителей мутации гена SCN5A. Было отмечено значительное удлинение интервалов *P–Q* и комплексов *QRS* у носителей мутаций по сравнению с их родственниками, не носителями мутации.

Причины, лежащие в основе отмеченного перекрещивания фенотипов, остаются неизвестными. Мы предполагаем, что мутации (R376H, R878C, L1217R, G1319V, 1493delK, I1762TfsX25, T1783S и E1823HfsX10), показавшие перекрест фенотипов, связаны с неполной пенетрантностью и переменной экспрессией, что приводит к множественным нарушениям ритма в пределах одного и того же семейства. Возможно, пол и возраст являются переменными детерминантами. Пробанды, из них большинство мужчин, представили синдром Бругада, прогрессивные дефекты проводимости, СССУ и ФП. Среди их кровных родственников наблюдались аналогичные аномалии ЭКГ в состоянии покоя, однако женщины чаще оставались малосимптомными или бессимптомными, несмотря на носительство той же мутации SCN5A. Это изменение фенотипической тяжести может частично объясняться половыми различиями, поскольку синдром Бругада преимущественно отмечается у мужчин. Кроме того, увеличение фиброза с возрастом в сочетании с генетическим дефектом может ухудшить проводимость и выявить фенотип Леви–Ленегра [6].

Одним из потенциальных генетических модификаторов болезней натриевой каналопатии могут быть β-субъединицы натриевого канала (SCN1-4B), в частности β1-субъединица натриевого канала, кодируемая геном SCN1B, которая, как известно, модулирует натриевый канал посредством нековалентного взаимодействия с α-субъединицей, кодируемой SCN5A (см. рис. 1). Сообщалось, что SCN5A-положительные пробанды, демонстрирующие перекрестный фенотип СССУ и синдром Бругада, имели дополнительные варианты в SCN1B и DSG2. В то время как носители мутации SCN5A, у которых эти варианты отсутствовали, показали более мягкий фенотип [40].

Таким образом, на формирование конечного клинического фенотипа сердечной натриевой каналопатии с потерей функции может воздействовать множество неопределенных факторов, таких как возраст, пол и остальные модифицирующие генетические влияния со стороны других генов, отличных от SCN5A.

Заключение

Настоящее исследование показывает, что мутации SCN5A, связанные с потерей функции натриевого канала, не менее часто, по сравнению с изолированными аритмическими синдромами, вызывают перекрытие фенотипов, включая синдром Бругада, дисфункцию СПУ и прогрессирующие дефекты сердечной проводимости, подобные фенотипу болезни Ленегра в сочетании с ФП.

С механистической точки зрения мутации SCN5A, лежащие в основе синдрома Бругада, приводят к снижению доступности натриевого канала (loss of function), сходному с дефектами проводимости и СССУ, и между этими клиническими фенотипами существует значительное

перекрытие. Это диктует необходимость проведения разностороннего обследования для стратификации риска ВСС, включающего, помимо генетического тестирования, нагрузочные фармакологические пробы, ЭФИ с проведением ПЭС, длительное мониторирование ЭКГ (позволяющее обнаружить интермиттирующий ЭКГ-паттерн). В результате мы считаем, что носителям мутаций SCN5A требуются клиническое наблюдение и ЭКГ-контроль не только из-за риска, связанного с развитием ВСС, но и в связи с развитием серьезных нарушений проводимости. Такие пациенты нуждаются в индивидуальном подходе в решении вопроса о типе имплантируемого устройства и медикаментозного лечения.

Важно отметить, что в семьях с перекрестными синдромами сердечной натриевой каналопатии, выявленными до настоящего времени, было изучено относительно большое число ее членов. Нельзя исключить вероятность того, что каждая мутация гена SCN5A на самом деле способна вызвать перекрестный синдром, поэтому мы предлагаем вовлекать в анализ максимально возможное число родственников генотип-позитивных пробандов.

Дальнейший прогресс в изучении перекрестного синдрома натриевой каналопатии мы связываем со скринингом генов SCN1B, SCN2B, SCN3B и SCN4B, которые кодируют белки с однородной молекулярной структурой (β1, β2, β3 и β4 соответственно). Возможно, выявление и функциональный анализ новых мутаций подтвердит влияние генетических модификаторов на фенотип.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Wang Q., Shen J., Splawski I., Atkinson D., Li Z., Robinson J.L. et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80 (5): 805–11.
2. Chen Q., Kirsch G.E., Zhang D., Brugada R., Brugada J., Brugada P. et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392 (6673): 293–6. DOI: 10.1038/32675
3. Benson D.W., Wang D.W., Dyment M., Knilans T.K., Fish F.A., Strieper M.J. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J. Clin. Invest*. 2003; 112 (7): 1019–28. DOI: 10.1172/JCI18062
4. Smits J.P., Koopmann T.T., Wilders R., Veldkamp M.W., Opthof T., Bhuiyan Z.A. et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2005; 38 (6): 969–81. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.02.024
5. Tan H.L., Bink-Boelkens M.T., Bezzina C.R., Viswanathan P.C., Beaufort-Krol G.C., van Tintelen P.J. et al. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature*. 2001; 409 (6823): 1043–7. DOI: 10.1038/35059090
6. Schott J.J., Alshinawi C., Kyndt F., Probst V., Hoorntje T.M., Hulsbeek M. et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat. Genet*. 1999; 23 (1): 20–1. DOI: 10.1038/12618
7. Bezzina C., Veldkamp M.W., van den Berg M.P., Postma A.V., Rook M.B., Viersma J.W. et al. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ. Res*. 1999; 85 (12): 1206–13. DOI: 10.1161/01.RES.85.12.1206
8. Grant A.O., Carboni M.P., Neplioueva V., Starmer C.F., Memmi M., Napolitano C., Priori S. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J. Clin. Invest*. 2002; 110 (8): 1201–9. DOI: 10.1172/JCI15570
9. Kyndt F., Probst V., Potet F., Demolombe S., Chevallier J.C., Baro I. et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001; 104 (25): 3081–6. DOI: 10.1161/hc5001.100834
10. Rossenbacker T., Carroll S.J., Liu H., Kuipéri C., de Ravel T.J., Devriendt K. et al. Novel pore mutation in SCN5A manifests as a spectrum of phenotypes ranging from atrial flutter, conduction disease, and Brugada syndrome to sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2004; 1 (5): 610–5. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.07.001
11. Zareba W., Sattari M.N., Rosero S., Couderc J.P., Moss A.J. Altered atrial, atrioventricular, and ventricular conduction in patients with the long QT syndrome caused by the DeltaKPQ SCN5A sodium channel gene mutation. *Am. J. Cardiol*. 2001; 88 (11): 1311–4. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)02097-5
12. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., Bloise R., Crotti L., Ronchetti E. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation*. 2000; 102 (9): 945–7. DOI: 10.1161/01.CIR.102.9.945
13. Бокерия Л.А., Проничева И.В., Сергуладзе С.Ю., Ломидзе Н.Н., Темботова Ж.Х., Котанова Е.С. Опыт диагностики и десятилетние результаты лечения пациентов с синдромом Бругада. *Анналы аритмологии*. 2017; 14 (2): 60–72. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.2.1 [Bockeria L.A., Pronicheva I.V., Serguladze S.Yu., Lomidze N.N., Tembotova Z.K., Kotanova E.S. Diagnostics experience and ten-year treatment outcomes of patients with Brugada syndrome. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2017; 14 (2): 60–72 (in Russ.). DOI:10.15275/annaritmol.2017.2.1]
14. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J*. 2015; 36 (41): 2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
15. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Проничева И.В., Заклязьминская Е.В., Поляков А.В. Клиническая вариабельность и подходы к лечению жизнеугрожающих желудочковых аритмий, обусловленных мутациями в гене SCN5A. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2007, 5: 3–11. [Bokeria L.A., Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyazminskaya Ye.V., Polyakov A.V. The clinical variability of and approaches to treatment of life-threatening ventricular arrhythmias caused by SCN5A gene mutations. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2007, 5: 3–11 (in Russ.).]
16. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., Pappone C., Della Bella P., Giordano U. et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002; 105 (11): 1342–7. DOI: 10.1161/hc1102.105288
17. Sommariva E., Pappone C., Martinelli Boneschi F., Di Resta C., Rosaria Carbone M., Salvi E. et al. Genetics can contribute to the prognosis of Brugada syndrome: a pilot model for risk stratification. *Eur. J. Hum. Genet*. 2013; 21 (9): 911–7. DOI: 10.1038/ejhg.2012.289

18. Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., Castelletti S., Giudicessi J.R., Torchio M. et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (15): 1410–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.037
19. Valdivia C.R., Tester D.J., Rok B.A., Porter C.B., Munger T.M., Jahangir A. et al. A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62 (1): 53–62. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.01.022
20. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., Benito B., Berthet M., Brugada J. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (1): 33–46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069
21. Chiang D.Y., Kim J.J., Valdes S.O., de la Uz C., Fan Y., Orcutt J. et al. Loss-of-function SCN5A mutations associated with sinus node dysfunction, atrial arrhythmias, and poor pacemaker capture. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8 (5): 1105–12. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003098
22. Frustaci A., Priori S.G., Pieroni M., Chimenti C., Napolitano C., Rivolta I. et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation.* 2005; 112 (24): 3680–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.520999
23. Darbar D., Kannankeril P.J., Donahue B.S., Kucera G., Stubblefield T., Haines J.L. et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation.* 2008; 117 (15): 1927–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757955
24. Zhang Y., Wang T., Ma A., Zhou X., Gui J., Wan H. et al. Correlations between clinical and physiological consequences of the novel mutation R878C in a highly conserved pore residue in the cardiac Na+ channel. *Acta Physiol. (Oxf.)* 2008; 194 (4): 311–23. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2008.01883.x
25. Schulze-Bahr E., Eckardt L., Breithardt G., Seidl K., Wichter T., Wolpert C. et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum. Mutat.* 2003; 21 (6): 651–2. DOI: 10.1002/humu.9144
26. Smits J.P., Eckardt L., Probst V., Bezzina C.R., Schott J.J., Remme C.A. et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (2): 350–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01962-9
27. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2005; 2 (5): 507–17. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.01.020
28. Wilde A.A., Moss A.J., Kaufman E.S., Shimizu W., Peterson D.R. Benhorin J. et al. Clinical aspects of type 3 long QT syndrome: an international multicenter study. *Circulation.* 2016; 134 (12): 872–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021823
29. Splawski I., Shen J., Timothy K.W., Lehmann M.H., Priori S., Robinson J.L. et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation.* 2000; 102 (10): 1178–85. DOI: 10.1161/01.CIR.102.10.1178
30. Márquez M.F., Cruz-Robles D., Inés-Real S., Gallardo G.J., Gonzlez-Hermosillo A., Cárdenas M., Vargas-Alarcón G. A novel SCN5A deletion mutation in a child with ventricular tachycardia, recurrent aborted sudden death, and Brugada electrocardiographic pattern. *Arch. Cardiol. Mex.* 2007; 77 (4): 284–7.
31. Tan B.H., Iturralde-Torres P., Medeiros-Domingo A., Nava S., Tester D.J., Valdivia C.R. et al. A novel C-terminal truncation SCN5A mutation from a patient with sick sinus syndrome, conduction disorder and ventricular tachycardia. *Cardiovasc. Res.* 2007; 76 (3): 409–17. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.08.006
32. Calloe K., Refaat M.M., Grubb S., Wojciak J., Campagna J., Thomsen N.M. et al. Characterization and mechanisms of action of novel NaV1.5 channel mutations associated with Brugada syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6 (1): 177–84. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974220
33. Gui J., Wang T., Jones R.P., Trump D., Zimmer T., Lei M. Multiple loss-of-function mechanisms contribute to SCN5A-related familial sick sinus syndrome. *PLoS One.* 2010; 5 (6): e10985. DOI: 10.1371/journal.pone.0010985
34. Casini S., Tan H.L., Bhuiyan Z.A., Bezzina C.R., Barnett P., Cerbai E. et al. Characterization of a novel SCN5A mutation associated with Brugada syndrome reveals involvement of DIIIS4-S5 linker in slow inactivation. *Cardiovasc. Res.* 2007; 76 (3): 418–29. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.08.005
35. Vassilev P.M., Scheuer T., Catterall W.A. Identification of an intracellular peptide segment involved in sodium channel inactivation. *Science.* 1988; 241 (4873): 1658–61. DOI: 10.1126/science.2458625
36. Zumhagen S., Veldkamp M.W., Stallmeyer B., Baartscheer A., Eckardt L., Paul M. et al. A heterozygous deletion mutation in the cardiac sodium channel gene SCN5A with loss- and gain-of-function characteristics manifests as isolated conduction disease, without signs of Brugada or long QT syndrome. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e67963. DOI: 10.1371/journal.pone.0067963
37. He F., Jacobson A. Nonsense-mediated mRNA decay: degradation of defective transcripts is only part of the story. *Annu. Rev. Genet.* 2015; 49: 339–66. DOI: 10.1146/annurev-genet-112414-054639
38. Herfst L., Potet F., Bezzina C., Groenewegen W.A., Le Marec H., Hoorntje T.M. Na+ channel mutation leading to loss of function and non-progressive cardiac conduction defects. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35 (5): 549–57. DOI: 10.1016/S0022-2828(03)00078-6
39. Wang C., Chung B.C., Yan H., Lee S.Y., Pitt G.S. Crystal structure of the ternary complex of a Nav C-terminal domain, a fibroblast growth factor homologous factor, and calmodulin. *Structure.* 2012; 20 (7): 1167–76. DOI: 10.1016/j.str.2012.05.001
40. Aoki H., Nakamura Y., Ohno S., Makiyama T., Horie M. Cardiac conduction defects and Brugada syndrome: a family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. *J. Arrhythm.* 2017; 33 (1): 35–9. DOI: 10.1016/j.joa.2016.05.007

Поступила 26.02.2018
Принята к печати 15.03.2018

© О.Л. БОКЕРИЯ, Ф.С. ГАФУРОВ, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.125.2:616.12-005.4]:615.22
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.6

АСПЕКТЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Тип статьи: обзорная статья

О.Л. Бокерия, Ф.С. Гафуров

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр.;
Гафуров Фуркатджон Собирджонович, аспирант, сердечно-сосудистый хирург, E-mail: furik_med@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, тогда как фибрилляция предсердий – самым частым нарушением ритма сердца. Эти патологии имеют общие факторы риска, такие как гипертония, сахарный диабет, апноэ во сне, ожирение и курение. Более того, воспаление играет немалую роль в развитии обоих заболеваний. Частота ишемической болезни сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий составляет от 17 до 46,5%, в то время как распространенность фибрилляции предсердий среди больных ишемической болезнью сердца низка и оценивается всего лишь в 0,2–5%. Фибрилляция предсердий – хорошо известный фактор неблагоприятного краткосрочного и долгосрочного прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда, она связана со значительным увеличением общей летальности.

Нарушения ритма сердца не являются редкостью после операций на сердце и возникают примерно у 30–40% больных после аортокоронарного шунтирования. Предполагается, что в 5–15% случаев фибрилляции предсердий когда-либо потребуется стентирование коронарных артерий и, соответственно, тройная терапия аспирином, клопидогрелом или тикагрелором и пероральным антикоагулянтом. Это требует очень тщательного рассмотрения сбалансированной антитромботической терапии, принимая во внимание высокий риск кровотечения, риск развития инсульта и тромбоза стента с последующим острым коронарным синдромом. Совместное назначение пероральных антикоагулянтов с антиагрегантами, а в частности тройной терапии, значительно повышает абсолютный риск серьезного кровотечения. Кроме того, тяжелое кровотечение связано с пятикратным увеличением риска неблагоприятного исхода после острого коронарного синдрома. Наличие фибрилляции предсердий с ишемической болезнью сердца ухудшает прогноз даже у пациентов, проходящих тщательное лечение.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; фибрилляция предсердий; профилактика; антитромботическая терапия.

ASPECTS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CORONARY DISEASE

O.L. Bockeria, F.S. Gafurov

Bakoulev National Medical and Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Olga L. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Chief Researcher;
Furkatdzon S. Gafurov, Postgraduate, Cardiovascular Surgeon, E-mail: furik_med@mail.ru

Coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease, while atrial fibrillation (AF) is the most frequent type of cardiac arrhythmia. These pathologies possess common risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, sleep apnea, obesity and smoking. Moreover, inflammation is essential for the development of both diseases. The prevalence of CAD in patients with AF ranges from 17 to 46.5%, while the preva-

lence of AF in patients with CAD is relatively low and is estimated to be only 0.2–5%. AF is a known factor of unfavorable short-term and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI) and is associated with a significant increase in overall mortality.
Cardiac arrhythmias are not infrequent after cardiac surgery and occur in approximately 30–40% of patients undergoing coronary artery bypass surgery. It is estimated that 5–15% of patients with AF will ever require percutaneous coronary intervention and, subsequently, triple antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel or ticagrelor and oral anticoagulant. This demands a very careful consideration of balanced antithrombotic therapy, taking into account the high risk of bleeding, the risk of stroke and stent thrombosis with subsequent acute coronary syndrome. The concomitant administration of oral anticoagulants with antiplatelet drugs, and, particularly, the triple therapy, significantly increases the absolute risk of serious bleeding. In addition, heavy bleeding is associated with a five-fold increase in the risk of an adverse outcome after acute coronary syndrome. The co-presence of AF and CAD worsens the prognosis even in patients undergoing thorough treatment.

Keywords: coronary artery disease; atrial fibrillation; prevention; antithrombotic therapy.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием [1], тогда как фибрилляция предсердий (ФП) – самым частым нарушением ритма сердца [2]. Частота развития стенокардии у женщин возрастает с 5–7% в возрасте 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 лет. У мужчин стенокардия наблюдается в 4–7% случаев в возрасте 45–64 лет и в 12–14% случаев в возрасте 65–84 лет [3]. В 2013 г. ИБС была главной причиной смерти во всем мире. Смертность от ИБС увеличилась с 5,74 млн человек (12% населения мира) в 1990 г. до 8,14 млн человек (16,8%) в 2013 г. [4].

Распространенность фибрилляции предсердий составляет в целом 2% и увеличивается с возрастом: 0,14% среди лиц моложе 50 лет, 4% в возрасте от 60 до 70 лет, 14% у людей старше 80 лет [2, 5]. ИБС и ФП имеют общие факторы риска, такие как гипертония, сахарный диабет, апноэ во сне, ожирение и курение. Более того, воспаление играет немалую роль в развитии обоих заболеваний [6].

Частота развития ИБС у пациентов с ФП составляет от 17 до 46,5% [7]. В крупных исследованиях ROCKET-AF [8] и RELY [9] ИБС выявлялась у 17% больных с ФП. В работе, проведенной I.C. Van Gelder et al., у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий распространенность ИБС составила 18% [10]. В исследовании, выполненном S. Kralev et al., у 13% пациентов с ФП, подвергшихся коронарографии, диагностированы гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, а частота постоянной формы аритмии была практически идентичной в обеих группах – с ИБС и без нее (30 и 27% соответственно) [11]. В свою очередь, частота сопутствующей ФП среди больных ИБС составляет всего лишь в 0,2–5% [12].

Фибрилляция предсердий и инфаркт миокарда как сопутствующие события

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является установленным фактором риска развития ФП, которая возникает у 6–21% пациентов этой категории [13]. У одного из десяти больных с ОИМ в анамнезе уже имеется ФП. Более того, у одного из четырех пациентов после перенесенного ОИМ развивается ФП. В исследовании 2460 больных с инфарктом миокарда в анамнезе показано, что поражение предсердных ветвей является фактором риска развития ФП независимо от возраста, пола, фракции выброса левого желудочка, размера левого предсердия, времени реперфузии или коронарного кровотока по шкале TIMI после вмешательства [14].

Фибрилляция предсердий – фактор неблагоприятного краткосрочного и долгосрочного прогноза у пациентов с ОИМ. Она также способствует значительному увеличению общей смертности. У больных с ОИМ и сопутствующей ФП в анамнезе показатели летальности выше, чем у пациентов без аритмии. Половина впервые зарегистрированных случаев наджелудочковых аритмий развивается в течение 1 мес после перенесенного острого коронарного синдрома. Риск, связанный с ФП, варьирует – например, риск смерти в случае аритмии, возникшей в течение 30 сут после перенесенного ОИМ, в 2 раза выше по сравнению со случаями без ФП.

В крупном исследовании с участием более 6000 больных с ОИМ доказано, что впервые развившаяся ФП является частым и летальным осложнением инфаркта миокарда. Также отмечено, что данная аритмия связана с более высоким риском смерти в стационаре и повтор-

ными госпитализациями в течение 30 сут. Более того, во время госпитализации у пациентов с ОИМ и ФП в 2 раза увеличивается риск развития острого нарушения мозгового кровообращения [15]. Эти результаты соответствуют данным исследования GRACE, в котором показано, что у больных с острым коронарным синдромом и впервые развившейся ФП риск смерти во время госпитализации повышается в 3 раза по сравнению с теми, у кого нет аритмии [16]. Кроме того, эти пациенты почти в 2 раза чаще имели осложнения в виде сердечной недостаточности и более чем в 3 раза чаще – в виде кардиогенного шока [15]. В крупном одноцентровом исследовании при сравнении результатов течения различных типов ФП среди 2980 больных ОИМ только при постоянной и впервые развившейся форме отмечена значительно более высокая краткосрочная и долгосрочная летальность по сравнению со случаями без аритмии. У пациентов с документированной пароксизмальной формой ФП наблюдалась самая низкая 30-дневная летальность (7,3%) среди подгрупп с аритмией, аналогичная группе без ФП (5,2%). Показатели 10-летней летальности оказались высокими и достоверно не различались между подгруппами [17].

В отдельных случаях у больных с ФП отмечалось развитие тромбоэмболического ОИМ [18]. Данная аритмия ассоциируется с признаками системного воспаления, которое может способствовать протромботическому состоянию и в конечном итоге ОИМ [19]. Системное воспаление может зависеть от аритмии как таковой или от наличия сопутствующих классических факторов риска атеросклероза, которые обычно также связаны с ФП. Кроме того, существует и другой механизм развития ОИМ при ФП. Например, эпизоды подобной аритмии с высокой частотой сокращения желудочков могут приводить к ОИМ II типа, который характеризуется дисбалансом между потребностью в кислороде и кровоснабжением миокарда и обычно не проявляется подъемом сегмента *ST* [20]. В крупном рандомизированном исследовании ROCKET-AF ОИМ развился у 101 пациента в группе терапии ривароксабаном и у 126 – в группе терапии варфарином (0,9 и 1,1% в год соответственно) [8]. В исследовании RE-LY сообщалось о более низкой частоте развития инфаркта миокарда: 0,53% в год при приеме варфарина, 0,72% в год при приеме дабигатрана по 110 мг (2 раза в день) и 0,74% в год при приеме дабигатрана по 150 мг (2 раза в день) [9].

Фибрилляция предсердий после аортокоронарного шунтирования

Нарушения ритма сердца не являются редкостью после операций на сердце и возникают примерно у 20–40% пациентов после аортокоронарного шунтирования [21]. Послеоперационная ФП обычно развивается через 2–4 сут после хирургического вмешательства. Такая аритмия может быть опасной для жизни, особенно у пожилых людей и пациентов с дисфункцией левого желудочка. Послеоперационная ФП также связана с повышенным риском развития тромбоэмболических событий, инсультов и более длительным пребыванием в стационаре. В одном из исследований показано, что средняя продолжительность госпитализации после операции у пациентов с ФП составила 15,3 ± 28,6 сут по сравнению с 9,3 ± 19,6 сут у больных без аритмии [22].

Ангиографические результаты у пациентов с фибрилляцией предсердий

Пациенты с ФП могут отмечать боль в груди, которая иногда сопровождается преходящими изменениями сегмента *ST* ишемического характера с незначительно повышенными сердечными маркерами, таким образом имитируя ИБС. У больных данной категории часто наблюдается высокая частота сокращений желудочков, что приводит к появлению депрессии сегмента *ST*, возникающей на фоне субэндокардиальной ишемии миокарда. В исследовании G. Tsigkas et al. депрессия сегмента *ST* наблюдалась у 38% пациентов с тахисистолическим вариантом ФП, а у половины из них по результатам ангиографии диагностирована ИБС [23]. Только 4% больных с тахисистолическим вариантом ФП без изменений сегмента *ST* имели положительный результат неинвазивных стресс-тестов, а также ИБС по результатам коронарографии [24].

Депрессия сегмента *ST* часто возникает во время тахикардии даже при отсутствии ИБС и не является специфичной для ишемии, особенно если снижение менее 2 мм [25]. В одном из исследований автором обнаружено высвобождение тропонина у 15% пациентов с ФП и симптомами ишемии миокарда при нормаль-

ных данных ангиографии [26]. В ретроспективном анализе базы данных больных, которым проведена коронарография, наличие ФП на момент процедуры или в анамнезе было фактором, связанным с начальной коронарной болезнью сердца [27]. Таким образом, при лечении пациентов с изолированной ФП и отсутствием факторов риска ИБС следует искать причины развития аритмии. С другой стороны, в одном из исследований показано, что у больных этой группы, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), атеросклеротические изменения правой коронарной артерии выявлялись чаще, чем у пациентов без ФП [11]. Авторы данной работы подчеркнули, что наличие значительного стеноза в проксимальном сегменте правой коронарной артерии и огибающей артерии до отхождения ветвей предсердий увеличивает вероятность развития наджелудочковых аритмий. Ретроспективный анализ 3220 пациентов, которым выполнялась селективная коронарография, показал, что только у 43% больных с ИБС и ФП выявлены атеросклеротические изменения в правой коронарной или огибающей артерии. Кроме того, только у 2/3 пациентов стенозы в коронарных артериях локализовались до отхождения ветвей предсердий [28]. По результатам одноцентрового ретроспективного анализа, ИБС у пациентов с ФП протекает с более высокой степенью тяжести. Кроме того, у больных с аритмией и ОИМ наблюдалось значительно большее количество пораженных коронарных артерий [29].

Антитромботическая терапия после острого коронарного синдрома и чрескожного коронарного вмешательства

Предполагается, что от 5 до 15% пациентов с ФП когда-либо потребуется реваскуляризация коронарных артерий и, соответственно, тройная терапия аспирином, клопидогрелом или тикагрелором и пероральным антикоагулянтом (ОАК). Это обусловливает необходимость тщательного рассмотрения сбалансированной антитромботической терапии с учетом рисков развития кровотечения, инсульта или тромбоза стента с последующим развитием острого коронарного синдрома [2].

Совместное назначение ОАК с антиагрегантными препаратами, в частности тройной терапии, увеличивает абсолютный риск серьезных кровотечений [30]. В нескольких ретроспективных и проспективных анализах сравнили тройную терапию (двойная антиагрегантная терапия вместе с ОАК) с двойной терапией (двойная антиагрегантная терапия или ОАК с одним антиагрегантным медикаментом). Результаты данных работ указывают на повышение риска кровотечения при тройной терапии в среднем на 50% по сравнению с двойной [31]. Вместе с тем несколько крупных реестров сообщили, что риск серьезных кровотечений при тройной терапии в 3–4 раза выше, чем в случае монотерапии ОАК или одним антиагрегантным медикаментом. Также показано, что обильное кровотечение связано с 5-кратным увеличением риска смерти после острого коронарного синдрома [32–34].

В исследовании PIONEER AF-PCI участвовали пациенты с ФП неклапанного генеза после ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Назначение либо низкой дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в день) вместе с ингибитором P2Y12 в течение 12 мес, либо очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) с двойной антиагрегантной терапией в течение 1, 6 или 12 мес связано с более низкой частотой клинически значимых кровотечений, чем при стандартной терапии антагонистом витамина K с двойной антиагрегантной терапией в течение 1, 6 или 12 мес [35]. При этом все три группы имели схожую эффективность.

Пациентам с ФП, подвергшимся стентированию коронарных артерий, назначается либо ривароксабан по 15 мг в день с ингибитором P2Y12, либо ривароксабан по 2,5 мг 2 раза в день. Двойная антиагрегантная терапия связана со снижением риска смерти или повторной госпитализации по сравнению со стандартной тройной схемой лечения [36].

В исследовании WOEST 573 пациента, которые получали терапию ОАК (главном образом по причине ФП) и нуждались в ЧКВ, рандомизированы в группы стандартной тройной (ОАК, аспирин и клопидогрел) и двойной (ОАК и клопидогрел) терапии. Данная работа показала, что двойная терапия значительно снижает риск кровотечения, а также связана с более низким риском смерти или тромбозов. В течение 1 года лечения эпизоды кровотечения наблюдались у 19,4% больных, получавших двойную терапию, против 44,4% в случаях применения тройной схемы [37].

В исследовании ISAR-TRIPLE, в котором пациенты рандомизированы в группы 6-недель-

ной или 6-месячной терапии клопидогрелом в дополнение к аспирину с ОАК после имплантации стента с лекарственным покрытием, во время 9-месячного наблюдения не выявлено значимых различий между группами в показателях летальности, частоты ОИМ, инсульта, тромболиза при инфарктах миокарда или крупных кровотечений (первичная конечная точка) [38]. Кроме того, не обнаружено различий в комбинированной вторичной конечной точке (сердечная смерть, ОИМ или ишемический инсульт). Эти данные свидетельствуют о том, что врачи должны тщательно балансировать риски ишемических событий и серьезных кровотечений при выборе короткой или продолжительной тройной терапии.

В новом исследовании RE-DUAL-PCI применение дабигатрана и ингибиторов P2Y12 изучено на 2725 пациентах с неклапанной фибрилляцией предсердий, которым планово выполнялось ЧКВ. Отмечено недостоверное повышение уровня отдельных тромбоэмболических конечных точек в группе двойной терапии с дабигатраном в дозе 110 мг (2 раза в сутки), однако, по мнению авторов, данные результаты следует оценивать с осторожностью вследствие недостаточной доказательности. Тем не менее продемонстрировано существенное уменьшение частоты кровотечений при использовании двойной терапии [39].

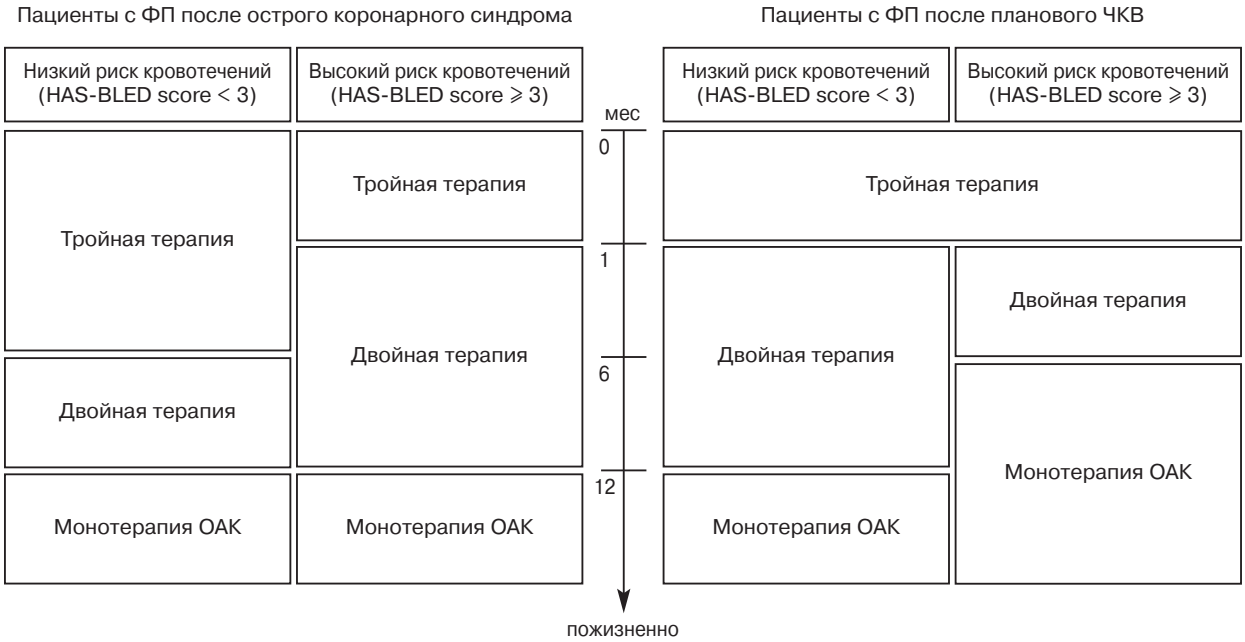
Другие исследования, посвященные различным аспектам ОАК и антитромботической терапии, продолжаются.

Пациенты с ФП и риском развития инсульта, а также с механическими клапанами и недавним или рецидивирующим тромбозом глубоких вен или эмболией легочной артерии должны принимать ОАК во время и после стентирования. Рекомендуется короткий период тройной терапии (ОАК, аспирин, клопидогрел), после чего следует период двойной терапии (ОАК с одним антиагрегантом) (см. рисунок).

После планового стентирования коронарных артерий больным с ФП и стабильной стенокардией, подверженным риску инсульта, комбинированную тройную терапию с аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом следует назначать в течение 1 мес, чтобы предотвратить коронарные и церебральные ишемические события.

После острого коронарного синдрома и имплантации стентов пациентам с ФП и риском инсульта комбинированная тройная терапия с аспирином, клопидогрелом и ОАК назначается в течение 1–6 мес, чтобы предотвратить коронарные и церебральные ишемические события [2].

После острого коронарного синдрома без имплантации стентов больным с ФП и риском инсульта двойную терапию пероральным антикоагулянтом и аспирином или клопидогрелом



Лечение фибрилляции предсердий в зависимости от клинических условий (Европейское общество кардиологов, рекомендации по лечению фибрилляции предсердий, 2016 г.) [2]

следует назначать на срок до 12 мес во избежание коронарных и церебральных ишемических событий [2].

Комбинированную антитромботическую терапию, особенно тройную, необходимо назначать в течение ограниченного периода времени, балансируя предполагаемый риск повторных коронарных событий и серьезных кровотечений. Двойная терапия любым пероральным антикоагулянтом и клопидогрелом (по 75 мг в день) может рассматриваться как альтернатива тройной терапии для отдельных пациентов [2].

При использовании новых пероральных антикоагулянтов рекомендуется назначать самую низкую дозу, эффективную для профилактики инсульта при ФП [2]. Рекомендуемое сочетание ОАК и антитромботической терапии, а также продолжительность комбинированной терапии для пациентов с ФП после ЧКВ показано на рисунке.

У пациентов после острого коронарного синдрома с высоким (некорректируемым) риском кровотечения продолжительность тройной терапии может быть сокращена с 6 до 1 мес или, в отдельных случаях, сразу может произойти ее замена на двойную терапию (с аспирином или клопидогрелом). Более длительная тройная терапия (до 12 мес) может рассматриваться у отдельных больных, которым был имплантирован стент с лекарственным покрытием первого поколения, а также в случае очень высокого тромботического риска (118 и более баллов по шкале GRACE) в сочетании с низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED [41].

Всем больным ИБС с ФП через 1 год следует перейти на монотерапию ОАК, за исключением тех, кто имеет очень высокий риск развития коронарных событий и достаточно низкий риск кровотечения [42].

Заключение

У пациентов с ФП общая распространенность ИБС относительно высока. Число больных с ФП, перенесших ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, также велико, особенно среди лиц старше 70 лет. Увеличение количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обусловливает необходимость тщательного обследования пациентов с ФП с целью либо исключить, либо установить диагноз ИБС. Это может способствовать своевременной и безопасной терапевтической стратегии, включая пероральный прием ОАК в сочетании с антиагрегантными препаратами.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Бокерия Л.А., Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю., Чигогидзе Н.А., Мерзляков В.Ю., Керен М.А. Сравнение отдаленных результатов коронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2014; 15 (5): 37–45. [Bockeria L.A., Yarbekov R.R., Sigaev I.Yu., Chigogidze N.A., Merzlyakov V.Yu., Keren M.A. The long-term results of coronary artery bypass grafting vs. PCI with drug eluting stent in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease. *Serdechno-Sosudistyye Zabilevania. Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva (Cardiovascular Diseases. Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery)*. 2014; 15 (5): 37–45 (in Russ.).]
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (38): 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. Morbidity and mortality: 2012 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
4. Naghavi M., Wang H., Lozano R., Davis A., Liang X., Zhou M. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
5. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Лечение фибрилляции предсердий. Часть II. Сегодняшние реалии и завтрашние перспективы. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (2): 76–86. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.2 [Bockeria L.A., Shengelia L.D. Treatment of atrial fibrillation. Part II. Current realities and future prospects. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2014; 11 (2): 76–86 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.2]
6. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322 [Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2015; 70 (3): 273–8 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322]
7. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M., Gaudin C., Page R.L., Torp-Pedersen C. et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (7): 668–78. DOI: 10.1056/NEJMoa0803778
8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365 (10): 883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638

9. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (12): 1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
10. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., Tuininga Y.S., Tijssen J.G., Alings A.M. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (15): 1363–73. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337
11. Kralev S., Schneider K., Lang S., Süselbeck T., Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e24964. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964
12. Otterstad J.E., Kirwan B.A., Lubsen J., De Brouwer S., Fox K.A., Corell P., Poole-Wilson P.A. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand. Cardiovasc. J.* 2006; 40 (3): 152–9. DOI: 10.1080/14017430600746268
13. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (9): 1038–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579
14. Jabre P., Jouven X., Adnet F., Thabut G., Bielinski S.J., Weston S.A., Roger V.L. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011; 123 (19): 2094–100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192
15. Kundu A., O'Day K., Shaikh A.Y., Lessard D.M., Saczynski J.S., Yarzebski J. et al. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission. *Am. J. Cardiol.* 2016; 117 (8): 1213–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012
16. Mehta R.H., Dabbous O.H., Granger C.B., Kuznetsova P., Kline-Rogers E.M., Anderson F.A. et al. GRACE Investigators. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (9): 1031–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.06.001
17. Poçi D., Hartford M., Karlsson T., Edvardsson N., Caidahl K. Effect of new versus known versus no atrial fibrillation on 30-day and 10-year mortality in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (2): 217–21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.018
18. Kleczyński P., Dziewierz A., Rakowski T., Rzeszutko L., Sorysz D., Legutko J., Dudek D. Cardioembolic acute myocardial infarction and stroke in a patient with persistent atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2012; 161 (3): e46–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.018
19. Guo Y., Lip G.Y, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (22): 2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
20. Sandoval Y., Smith S.W., Thordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (20): 2079–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
21. Меликулов А.Х., Маглакелидзе Д.А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (1): 13–9. [Melikulov A.Kh., Maglakelidze D.A. Possible mechanisms and strategies for preventing atrial fibrillation after open-heart surgery. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2012; 9 (1): 13–9 (in Russ.).]
22. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H., Rizzo R.J., Couper G.S., Vander Vliet M. et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996; 94 (3): 390–7. DOI: 10.1161/01.CIR.94.3.390
23. Tsigkas G., Kopsida G., Xanthopoulou I., Roussakis G.N., Michaelides A.P., Kartalis A.N. et al. Diagnostic accuracy of electrocardiographic ST-segment depression in patients with rapid atrial fibrillation for the prediction of coronary artery disease. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (8): 920–4. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.023
24. Wierzbowska-Drabik K., Cygulska K., Cieślik-Guerra U., Uznańska-Loch B., Rechciński T., Trzos E. et al. Circumferential strain of carotid arteries does not differ between patients with advanced coronary artery disease and group without coronary stenoses. *Adv. Med. Sci.* 2016; 61 (2): 203–6. DOI: 10.1016/j.advms.2015.12.010
25. Pradhan R., Chaudhary A., Donato A.A. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30 (7): 1042–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.06.027
26. Abidov A., Hachamovitch R., Rozanski A., Hayes S.W., Santos M.M., Sciammarella M.G. et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (5): 1062–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.076
27. Elabbassi W., Chowdhury M.A., Liska B., Hatala R. Clinical profile and angiographic findings among patients with atrial fibrillation presenting for selective coronary angiography. *Health*. 2014; 6 (1): 44–50. DOI: 10.4236/health.2014.61007
28. Lokshyn S., Mewis C., Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2000; 72 (2): 133–6. DOI: 10.1016/S0167-5273(99)00180-1
29. Motloch L.J., Reda S., Larbig R., Wolff A., Motloch K.A., Wernly B. et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J. Cardiol.* 2017; 58 (3): 204–12. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.03.001
30. Rubboli A., Faxon D.P., Juhani Airaksinen K.E., Schlitt A., Marín F., Bhatt D.L., Lip G.I. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th anniversary overview. *Thromb. Haemost.* 2014; 112 (6): 1080–7. DOI: 10.1160/TH14-08-0681
31. Lip G.Y., Windecker S., Huber K., Kirchhof P., Marin F., Ten Berg J.M. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (45): 3155–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu298
32. Белкорей О.С., Хасанов Н.Р., Дьякова Э.Н. Влияние фибрилляции предсердий на развитие госпитальных осложнений острого инфаркта миокарда. *Медицинский алфавит*. 2016; 2 (28): 25–7. [Belkorey O.S., Khasanov N.R., D'yakova E.N. Impact of atrial fibrillation on development of in-hospital complications of myocardial infarction. *Meditsinskiy Alfavit (Medical Alphabet)*. 2016; 2; 28 (291): 25–7 (in Russ.).]
33. Andrade J.G., Deyell M.W., Khoo C., Lee M., Humphries K., Cairns J.A. Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy

after percutaneous coronary intervention/stenting: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29 (2): 204–12. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.012

34. Pruszczyk P., Tomaszuk-Kazberuk A., Słowik A., Drwiła R., Rydzewska G., Filipiak K.J. et al. Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants: 2017 recommendations for Poland. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127 (5): 343–51. DOI: 10.20452/pamw.3995
35. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (25): 2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
36. Gibson C.M., Pinto D.S., Chi G., Arbetter D., Yee M., Mehran R. et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. *Circulation*. 2017; 135 (4): 323–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783
37. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013; 381 (9872): 1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
38. Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., Sibbing D. et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (16): 1619–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.050
39. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (16): 1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
40. Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., Mlodawska E., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Dobrzycki S., Musial W.J. et al. Do CHA2 DS2 VASc and HAS-BLED scores influence 'real-world' anticoagulation management in atrial fibrillation? 1556 patient registry from the reference cardiology centre. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2015; 24 (12): 1297–303. DOI: 10.1002/pds.3878
41. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.C., Hacke W. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17 (10): 1467–507. DOI: 10.1093/europace/euv309

Поступила 20.03.2018
Принята к печати 23.03.2018

Рубрика: кардиостимуляция

© О.В. ПОПЫЛЬКОВА, С.С. ДУРМАНОВ, В.В. БАЗЫЛЕВ, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.12.089.843:616.126.4-008.313.2-036.878
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.1.7

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА И РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА. ОСТАЮТСЯ ЛИ НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ?

Тип статьи: оригинальная статья

О.В. Попылькова, С.С. Дурманов, В.В. Базылев

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, ул. Стасова, 6, Пенза, 440071, Российская Федерация

Попылькова Оксана Васильевна, кардиолог, E-mail: popylkova@yandex.ru;
Дурманов Сергей Семенович, канд. мед. наук, заведующий отделением;
Базылев Владлен Владленович, доктор мед. наук, профессор, главный врач

Введение. *Проблемы лечения фибрилляции предсердий по-прежнему не решены окончательно. В течение нескольких десятилетий активно развивались хирургические и интервенционные методы ее коррекции. В случаях, когда исчерпаны возможности консервативного и/или оперативного лечения, прибегают к радиочастотной аблации (РЧА) атриовентрикулярного (АВ) узла с имплантацией электрокардиостимулятора (ЭКС). В ряде исследований отмечалось достоверное улучшение качества жизни и уменьшение симптомов фибрилляции предсердий после РЧА АВ-узла и имплантации ЭКС. Но мы не нашли работ, в которых изучалось бы качество жизни пациентов с помощью опросника SF-36 после РЧА АВ-узла в зависимости от типа имплантированного ЭКС.*
Цель. *Изучение показателей качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36 после РЧА АВ-узла в зависимости от типа имплантированного ЭКС.*
Материал и методы. *В исследование были включены 148 больных после имплантации ЭКС и РЧА АВ-узла. Исследуемая группа представлена пожилыми пациентами (возраст 72,2±7,4 года) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 58,5±10,7%, индексом массы тела 30,7±5,5 кг/м^2, преимущественно женского пола (76,4%), страдающими артериальной гипертензией (92,5%). В зависимости от типа имплантированного ЭКС (одно- или двухкамерный) пациенты были разделены на две группы. Анкетирование проводилось по опроснику SF-36. Тридцать шесть пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH). Все шкалы формируют два показателя: психологический и физический компоненты здоровья. Если итоговое значение находилось в интервале 40–60% от идеального уровня здоровья, это соответствовало среднему, или «нормальному» состоянию здоровья.*
Результаты. *Показатели качества жизни пациентов после РЧА АВ-узла не различаются в группах ни в зависимости от типа ЭКС, ни в зависимости от формы ФП. В группе больных после РЧА АВ-узла показатели, отражающие социальное (SBS SF) и физическое (SBS PF) функционирование, оказались ниже 40% от идеального уровня здоровья.*

Ключевые слова: электрокардиостимулятор; радиочастотная аблация атриовентрикулярного узла; качество жизни; фибрилляция предсердий.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER PACEMAKER IMPLANTATION AND RADIOFREQUENCY ABLATION OF ATRIOVENTRICULAR NODE. ARE THERE ANY REMAINING PROBLEMS?

O.V. Popyl'kova, S.S. Durmanov, V.V. Bazylev

Federal Center of Cardiovascular Surgery, ulitsa Stasova, 6, Penza, 440071, Russian Federation

Oksana V. Popyl'kova, Cardiologist, E-mail: popylkova@yandex.ru;
Sergey S. Durmanov, Cand. Med. Sc., Head of Department;
Vladlen V. Bazylev, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Physician

Background. *The problems of treatment of atrial fibrillation (AF) are still not solved. For several decades surgical and interventional methods of AF treatment have been actively developed. In cases where the possibilities of conservative and/or surgical treatment have been exhausted, radiofrequency (RF) ablation of atrioventricular (AV) node with pacemaker implantation is used. A number of studies noted the significant improvement in the quality of life (QOL) and decrease of AF symptoms after RF ablation of AV node and pacemaker implantation. But we have not found the researches in which QOL was studied with the SF-36 questionnaire, after RF ablation of AV node, depending on the type of implanted pacemaker.*

Objective. *Studying the QOL of patients using the SF-36 questionnaire after RF ablation of AV node, depending on the type of implanted pacemaker.*

Material and methods. *The study involved 148 patients after pacemaker implantation and RF ablation of AV node. The study group is represented by elderly patients (72.2 ± 7.4 years) with preserved left ventricular ejection fraction 58.5 ± 10.7%, body mass index 30.7 ± 5.5 kg/m^2, predominantly female (76.4%), suffering from hypertension (92.5%). Depending on the type of implanted pacemaker (single or double chamber), patients were divided into two groups. The questioning was carried out on base of the SF-36 questionnaire. Thirty-six items of the questionnaire are grouped into eight scales: physical functioning (PF), role-physical functioning (RP), body pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional state (RE), and mental health (MH). All scales form two indicators: physical and mental components of well-being. If the scale value was in the range of 40–60% of the ideal level of health, it corresponded to the average or "normal" state of health.*

Results. *The QOL parameters of patients after RF ablation of AV node do not differ in groups, depending either on the type of pacemaker or on the form of AF. In the group of patients after RF ablation of AV node, the indicators reflecting social functioning (SBS SF) and physical functioning (SBS PF) were below 40% of the ideal level of health.*

Keywords: pacemaker; radiofrequency ablation of atrioventricular node; the quality of life; atrial fibrillation.

Введение

Проблемы лечения фибрилляции предсердий (ФП) по-прежнему не решены окончательно. В течение нескольких десятилетий активно развивались немедикаментозные методы коррекции ФП, и при отсутствии противопоказаний предпочтение отдается хирургическим или интервенционным вмешательствам: операция «Лабиринт», радиочастотная катетерная абляция с изоляцией устьев легочных вен, радиочастотная абляция (РЧА) атриовентрикулярного (АВ) узла с имплантацией электрокардиостимулятора (ЭКС). К РЧА АВ-узла с имплантацией ЭКС прибегают в случаях, когда исчерпаны возможности консервативного и/или оперативного лечения и сохраняются либо выраженная тахисистолия, либо частые симптомные пароксизмы ФП (класс показаний IIA, уровень доказательности B) [1].

В 2012 г. был опубликован метаанализ исследований пациентов с медикаментозно резистентной ФП, которым выполняли имплантацию ЭКС и РЧА АВ-узла [2]. В 11 исследованиях отмечено достоверное улучшение качества жизни (КЖ) и уменьшение симптомов ФП, хотя ни одно из них не включало одновременно контрольную группу.

Было изучено как физическое, так и психологическое состояние испытуемых. Физический компонент здоровья определяли с помощью нагрузочных тестов и индекса McMaster (MHI). Уровень КЖ исследовали с помощью общего индекса психологического благополучия (PGWB), шкалы кардиальных симптомов (CSS), шкалы удовлетворенности КЖ (QOL), опросника качества жизни и удовлетворенности (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire), Миннесотского опросника. С помощью опросника SF-36 изучали КЖ пациентов после РЧА АВ-узла с предшествующей сердечной недостаточностью и без нее. По данным, полученным в результате исследования, физическое состояние пациентов не изменялось или отмечалось некоторое улучшение [2]. Опросник SF-36 позволяет оценить показатели КЖ больных с различными нозологиями и сравнить их с таковыми в общей популяции [3, 4].

Мы не нашли исследований, в которых изучалось бы КЖ с помощью опросника SF-36 у пациентов после РЧА АВ-узла в зависимости от типа имплантированного ЭКС (одно- или двухкамерного).

Цель данного исследования – изучение показателей КЖ пациентов с помощью опросника

SF-36 после РЧА АВ-узла в зависимости от типа имплантированного ЭКС.

Материал и методы

С помощью опросника SF-36 было проведено анкетирование 12 029 пациентов старше 18 лет после кардиохирургического лечения в Федеральном центре [5]. Телефонный опрос проводился студентами 4-го курса лечебного факультета медицинского института Пензенского государственного университета, прошедшими специальную подготовку по анкетированию под контролем врачей Федерального центра.

Из всего пула опрошенных в исследование были включены 148 пациентов после имплантации ЭКС и РЧА АВ-узла. Имплантация ЭКС проводилась по показаниям Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА) 2013 г. для больных с полной АВ-блокадой. При классификации ФП использовались рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA). Пациентам с постоянной тахисистолической или персистирующей формой ФП, у которых восстановление ритма не предполагалось, были имплантированы однокамерные ЭКС в режиме VVIR. Больным с пароксизмальной формой ФП были установлены двухкамерные ЭКС в режиме DDDR [6]. На 3–30-е сутки после имплантации при стабильных параметрах работы ЭКС и исключении дислокации электродов проводилась РЧА АВ-узла трансфеморальным доступом с получением узлового ритма с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 30–40 уд/мин.

Критерии включения в исследование:

– частые симптомные пароксизмы ФП или персистирующая тахисистолическая форма ФП, резистентная как минимум к двум антиаритмическим препаратам;

– сохранная фракция выброса (ФВ) более 50%;

– отсутствие клапанной патологии;

– противопоказания или отсутствие эффекта от РЧА устья легочных вен.

В исследование не были включены пациенты с пароксизмальной или персистирующей формой ФП на фоне низкой ФВ и/или показаниями к ресинхронизирующей терапии.

Исследуемая группа представлена пожилыми пациентами (возраст 72,2 ± 7,4 года) с сохраненной ФВ левого желудочка 58,5 ± 10,7%, индексом массы тела (ИМТ) 30,7 ± 5,5 кг/м^2, преимущественно женского пола (76,4%), страдающими артериальной гипертензией (92,5%). Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

В зависимости от типа имплантированного ЭКС (одно- или двухкамерного) пациенты были разделены на две группы. Клинико-демографические характеристики по группам приведены в таблице 2.

Группы больных с одно- и двухкамерными ЭКС оказались сопоставимы по возрасту, ИМТ, встречаемости сахарного диабета, артериальной гипертензии. Поскольку однокамерные ЭКС были имплантированы пациентам с постоянной формой ФП, показатели ФВ в этой группе были ниже в пределах нормальных значений, а функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) – выше. Ангиография коронарных артерий не проводилась в связи с отсутствием клиники коронарной недостаточности.

Анкетирование больных по опроснику SF-36 осуществлялось путем опроса по телефону. Тридцать шесть пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал. Результаты представлены в виде оценок в баллах по этим восьми шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оценены следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслужива-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, которым выполнены имплантация электростимулятора и радиочастотная аблация атриовентрикулярного узла (*n* = 148)

Параметр	Значение
Возраст, лет	72,2 ± 7,4
Мужской пол, *n* (%)	35,0 (23,6)
Индекс массы тела, кг/м^2	30,7 ± 5,5
Сахарный диабет, *n* (%)	29,0 (19,5)
Артериальная гипертензия, *n* (%)	137,0 (92,5)
Фракция выброса, %	58,5 ± 10,7
ФК ХСН (NYHA)	2,3 ± 0,5
ФК стенокардии (CCS)	0 [0;0]

Примечание. ФК ХСН (NYHA) – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ФК стенокардии (CCS) – функциональный класс стенокардии по классификации Канадского кардиологического общества.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов с одно- и двухкамерными электрокардиостимуляторами (*n* = 148)

Параметр	Однокамерные ЭКС (*n* = 72)	Двухкамерные ЭКС (*n* = 76)	*p*
Возраст, лет	71,9 ± 8,6	72 ± 6,1	0,592
Мужской пол, *n* (%)	26,0 (36,1)	9,0 (11,8)	0,000
Индекс массы тела, кг/м^2	30,7 ± 6,2	30,8 ± 4,7	0,962
Сахарный диабет, *n* (%)	13,0 (18,1)	16,0 (21,1)	0,658
Артериальная гипертензия, *n* (%)	67,0 (93,1)	70,0 (92,1)	0,852
Фракция выброса, %	55,7 ± 11,8	61,1 ± 8,7	0,003
ФК ХСН (NYHA)	2,5 ± 0,5	2,1 ± 0,4	0,000
ФК стенокардии (CCS)	0 [0;0]	0 [0;0]	0,608

ние, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. Интенсивность боли (Bodily Pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкий балл свидетельствует об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкий балл свидетельствует о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health – MH) характеризует настроение – наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя:

1. Физический компонент здоровья (Physical Component of Health – PCH), или физическое благополучие. Составляющие шкалы: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья.

2. Психологический компонент здоровья (Mental Component of Health – MCH), или душевное благополучие. Составляющие шкалы: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность.

Для каждого респондента по всем шкалам рассчитывался Z-счет по отношению разницы трансформированного значения каждой шкалы с его средним значением в популяции к стандартному отклонению. Для стандартизации значений каждой шкалы были выбраны 50%-й уро-

вень от «идеального» здоровья и одинаковое стандартное отклонение, равное 10. Шкалы нормированы для популяции США 1998 г. и России по данным исследования «Мираж» [7]. Если значение шкалы находилось между 40 и 60% от «идеального» уровня здоровья, это соответствовало среднему, или «нормальному» состоянию здоровья.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью системного пакета программ IBM SPSS Statistics (Version 20, 2011). При симметричном распределении результаты выражены как арифметическое среднее плюс-минус стандартное отклонение (M ± SD), для оценки использовался однофакторный дисперсионный анализ. Если распределение не являлось симметричным, то значения представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го процентилей (Q25;75%), для анализа использовали критерий Манна–Уитни. Для описания качественных данных применяли частоты и доли (в процентах), рассчитанные по методу Уилсона. Для сравнения использовали критерий Пирсона χ^2. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

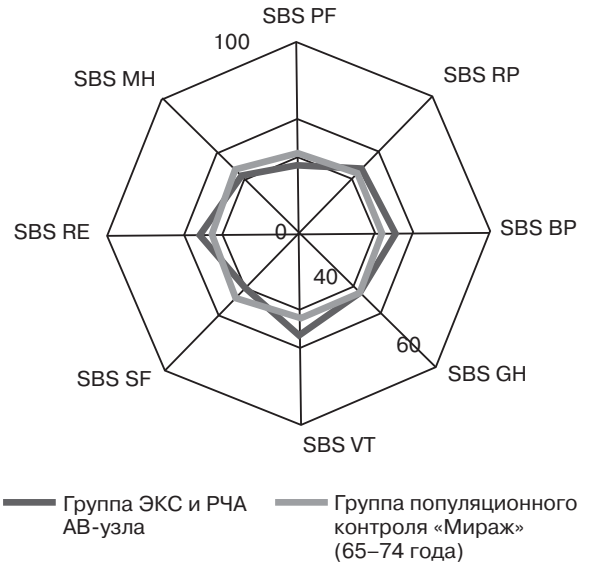
Результаты

Показатели качества жизни пациентов после имплантации ЭКС и РЧА АВ-узла в сравнении с группой популяционного контроля (возраст 65–74 года) из исследования «Мираж» представлены на рисунке.

Показатели SBS SF и SBS PF, отражающие социальное и физическое функционирование, выходили за пределы интервала 40–60% от «идеального» уровня здоровья для группы пациентов с ЭКС и РЧА АВ-узла. Остальные показатели соответствовали среднему, или «нормальному» уровню здоровья.

При анализе показателей КЖ в зависимости от вида имплантированного ЭКС статистических различий выявлено не было. Сравнительная характеристика КЖ по группам приведена в таблице 3.

К моменту проведения анкетирования больных в группе двухкамерных ЭКС трансформация ФП в постоянную форму произошла у 39 человек (51,3%). Сравнительная характеристика показателей КЖ пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП с имплантированными двухкамерными ЭКС представлена в таблице 4.



Показатели качества жизни в группе пациентов после имплантации ЭКС и РЧА АВ-узла и в группе популяционного контроля из исследования «Мираж» (возраст 65–74 года).

SBS PF – физическое функционирование; SBS RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; SBS BP – интенсивность боли; SBS GH – общее состояние здоровья; SBS VT – жизненная активность; SBS SF – социальное функционирование; SBS RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ЭКС – электрокардиостимулятор; РЧА АВ-узла – радиочастотная абляция атриовентрикулярного узла

Таблица 3

Сравнительная характеристика качества жизни по группам (нормированные значения в российской (SBS) популяции)

Шкала	Однокамерные ЭКС (n = 72)	Двухкамерные ЭКС (n = 76)	p
SBS PF	36,4 ± 10,9	34,7 ± 10,5	0,321
SBS RP	47,0 ± 11,9	47,1 ± 11,9	0,957
SBS BP	51,0 ± 11,7	51,7 ± 11,5	0,679
SBS GH	45,0 ± 8,7	45,3 ± 8,6	0,870
SBS VT	52,0 ± 8,5	54,5 ± 7,6	0,057
SBS SF	39,0 ± 12,3	40,2 ± 11,9	0,551
SBS RE	50,4 ± 11,5	52,9 ± 11,9	0,180
SBS MH	40,8 ± 7,6	42,1 ± 9,4	0,357
HBS PCH	41,5 ± 8,5	40,6 ± 8,1	0,525
HBS MCH	38,7 ± 8,9	41,4 ± 10,5	0,096

Ни по одной из шкал опросника SF-36 у больных с постоянной и пароксизмальной формами ФП значимых различий не выявлено.

Обсуждение

С самых первых рандомизированных клинических исследований лечения ФП в основу был положен принцип здравого смысла: восстанов-

Таблица 4

Сравнительная характеристика качества жизни в группе двухкамерных электрокардиостимуляторов в зависимости от вида фибрилляции предсердий ($n = 76$)

Шкала	Постоянная форма ФП ($n = 39$)	Пароксизмальная форма ФП ($n = 37$)	p
SBS PF	34,3 ± 10,7	35,1 ± 10,5	0,768
SBS RP	37,0 [37;61]	37,0 [37;61]	0,576
SBS BP	60,0 [36;60]	60,0 [36;60]	0,759
SBS GH	45,9 ± 9,2	44,6 ± 8,0	0,498
SBS VT	54,4 ± 7,7	54,7 ± 7,6	0,892
SBS SF	42,0 [31;47]	42,0 [31;49]	0,584
SBS RE	52,0 [44;65]	56,0 [43;65]	0,777
SBS MH	42,5 ± 8,9	41,7 ± 10,1	0,713
HBS PCS	39,7 ± 8,5 (39,4–58,7)	41,6 ± 7,6 (38,7–42,4)	0,315
HBS MCS	41,8 ± 10,2 (35,2–40,8)	40,8 ± 11,0 (38,9–43,7)	0,680

ление и поддержание синусового ритма – цель терапии для большинства больных. Но действительность такова, что, несмотря на противорецидивное лечение, процент удержания синусового ритма остается достаточно низким [8]. Некоторые исследования показали, что пациенты с ФП имеют значительно более низкое КЖ, чем здоровое население и пациенты с синусовым ритмом и другими сердечно-сосудистыми проблемами [9]. Таким образом, стратегии лечения ФП при сохраненной ФВ заключаются не только в удержании синусового ритма и противорецидивной терапии, но также в снижении симптомов и минимизации рисков, связанных с нарушением ритма, таких как инсульт и прогрессирование ХСН.

В исследованиях AFFIRM, RACE, PIAF и STAF не было выявлено разницы в КЖ, заболеваемости и смертности при сравнении стратегий контроля ритма сердца и контроля ЧСС [8, 10–12]. Эти четыре рандомизированных исследования показали, что стратегия управления ЧСС является приемлемой альтернативой для контроля ритма у больных с рецидивирующей формой ФП. Поэтому в случаях, когда исчерпаны возможности хирургического и медикаментозного лечения для улучшения КЖ пациентов и уменьшения симптомов ФП, прибегают к РЧА АВ-узла [1, 2, 13]. При этом ритм желудочков становится редким и не обеспечивает нормального функционирования организма, в связи с чем требуется обязательная имплантация ЭКС.

Многочисленные исследования [14, 15] показали зависимость уровня КЖ от многих факторов: возраст, пол, место проживания (городская или сельская местность), профессия, образование, уровень материальной обеспеченности, наличие хронических заболеваний и группы инвалидности. Так, с возрастом уровень показателей КЖ снижается, при этом параметры КЖ у мужчин выше, чем у женщин. Степень этих различий варьирует в разных возрастных группах, при этом они минимальны в молодой возрастной группе и в наибольшей степени проявляются в 45–65 лет. Определяется также прямая зависимость между количеством соматической патологии и степенью различий показателей КЖ. У лиц с хроническими заболеваниями, в том числе онкологическими и психическими, особенно при наличии группы инвалидности, эти показатели имеют наибольшую степень различий по сравнению с общепопуляционными значениями [7].

В нашей группе лишь показатели социального функционирования (SBS SF) и физического функционирования (SBS PF) оказались ниже 40% от «идеального» уровня здоровья. Это значит, что физическая и социальная активность пациентов была ограничена вследствие физического и/или эмоционального состояния их здоровья.

Объяснений этому может быть несколько. С одной стороны, результаты ряда исследований показывают, что кардиостимуляционное воздействие приводит к изменениям не только в сердечно-сосудистой системе. После имплантации ЭКС происходит также изменение оценки пациентами КЖ не столько за счет социального функционирования (SBS SF), сколько за счет возросших социальных ожиданий. Ограничивая физическую активность, больные вынуждены переключаться на другую систему ценностей [16]. С другой стороны, имплантация ЭКС и РЧА АВ-узла приводят к 100%-й правожелудочковой стимуляции. Еще в 1925 г. C.J. Wiggers [17] указал, что стимуляция правого желудочка может вызывать диссинхронию в сокращении желудочков, что часто сопровождается увеличением конечного диастолического объема, возникновением стресса стенки левого желудочка, снижением систолодиастолической функции [18–20] и, как следствие, развитием или прогрессированием ХСН с соответствующей клинической симптоматикой и ограничением фи-

зической активности и повседневной деятельности [21, 22]. Однако отрицательные гемодинамические эффекты правожелудочковой стимуляции более характерны для больных с уже существующей ХСН и сниженной ФВ.

В нашей серии наблюдений все пациенты имели сохранную ФВ (более 50%), поэтому правожелудочковая стимуляция не привела к развитию ХСН, однако могла отразиться на физической активности и повседневной деятельности.

По данным ряда авторов, физический и психический компоненты КЖ также связаны с типом ФП. У больных с пароксизмальной формой ФП отмечается снижение психологического компонента КЖ преимущественно за счет тревожного ожидания очередного приступа аритмии [16]. Для этой категории пациентов основная цель лечения – исчезновение приступов аритмии. У больных с постоянной формой ФП КЖ снижается преимущественно за счет физического компонента [16], так как постоянная выраженная тахисистолия приводит к снижению переносимости физических нагрузок, ухудшению ангинозного статуса, развитию кардиомиопатии и прогрессированию явлений недостаточности кровообращения. Для этой категории пациентов основная цель лечения – устранение тахисистолии.

В связи с вышесказанным можно предположить, что после выполнения имплантации ЭКС и РЧА АВ-узла у больных с пароксизмальной формой ФП должен быть выше психологический компонент КЖ, тогда как у пациентов с постоянной формой ФП – физический компонент. Однако в нашей серии наблюдений показатели КЖ больных с постоянной формой ФП и однокамерными ЭКС ни по одной из шкал не отличалось от показателей КЖ пациентов с пароксизмальной формой ФП и двухкамерными ЭКС. Не было отличий между больными с одно- и двухкамерными ЭКС в физическом (41,5 ± 8,5 и 40,6 ± 8,1 соответственно, p=0,525) и психологическом (38,7 ± 8,9 и 41,4 ± 10,5 соответственно, p=0,096) компонентах здоровья.

Отсутствие различий в показателях физической работоспособности и социальной составляющей у больных с однокамерной желудочковой и двухкамерной стимуляцией через 3 года после имплантации ЭКС также описаны в Канадском трайле СТОРР. При этом КЖ претерпевает циклические изменения в зависимости от срока с момента имплантации ЭКС [23].

Также в нашем исследовании более чем у половины пациентов (51,3%), изначально страдавших пароксизмальной формой ФП и имевших двухкамерный ЭКС, аритмия перешла в постоянную форму в течение года. Это сопоставимо с данными литературы, где скорость прогрессирования ФП в постоянную форму составляет 22, 40 и 56% через 1, 2 и 3 года наблюдения соответственно [24, 25]. При этом у пациентов после РЧА АВ-узла в зависимости от вида ФП не было получено различий ни по одной из шкал опросника SF-36 .

По данным большинства исследователей, основной причиной прогрессирования ФП в постоянную форму является отсутствие антиаритмической терапии. Также обсуждалась роль стимуляции правого желудочка в развитии постоянной формы ФП [26]. В то же время другие проспективные исследования [27–29] не доказали эффективность предсердной частотно-адаптивной стимуляции у пациентов после РЧА АВ-узла, особенно в случаях медикаментозно резистентной пароксизмальной формы без симптоматической брадикардии.

Учитывая, что избавление пожилого человека только от симптомов ФП приводит к улучшению показателей КЖ [2] и повышению уровня удовлетворенности пациента, в том числе и за счет уменьшения или полной отмены антиаритмической терапии, а также принимая во внимание отсутствие различий в показателях КЖ в зависимости от формы ФП, вероятно, нет большого смысла в продолжении антиаритмической терапии.

Несмотря на то что в нашем исследовании не доказано преимуществ одно- или двухкамерных ЭКС и в рекомендациях нет четких указаний о типе имплантируемого ЭКС после РЧА АВ-узла, по аналогии с приобретенной АВ-блокадой тип ЭКС определяется наличием или отсутствием синусового ритма в предсердиях. Диктуется это следующими соображениями: предсердно-желудочковая синхронизация может добавлять до 15–30% в ударный объем [30]. Это особенно актуально у больных с низкой ФВ. Кроме того, изолированная желудочковая стимуляция на фоне синусового ритма с сохраненным вентрикулоатриальным проведением может приводить к развитию так называемого синдрома кардиостимулятора, когда сокращение предсердий следует за сокращением желудочков. Этими же соображениями руководствовались и мы, определяя тип имплантируемого ЭКС. Таким образом,

выбор типа ЭКС зависел исключительно от формы ФП (пароксизмальной или постоянной).

Заключение

Таким образом, показатели качества жизни пациентов после РЧА АВ-узла не различаются в группах ни в зависимости от типа ЭКС, ни в зависимости от формы ФП. В группе пациентов после РЧА АВ-узла показатели, отражающие социальное (SBS SF) и физическое (SBS PF) функционирование, оказались ниже 40% от «идеального» уровня здоровья.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
2. Chatterjee N.A., Upadhyay G.A., Ellenbogen K.A., McAlister F.A., Choudhry N.K., Singh J.P. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (1): 68–76. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.967810
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H.C. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J.* 2007; 28 (22): 2803–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm358
4. Dorian P., Guerra P.G., Kerr C.R., O'Donnell S.S., Crystal E., Gillis A.M. et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2 (3): 218–24. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.812347
5. Базылев В.В., Шутов Д.Б., Асташкин А.Ф., Карнахин В.А. Разработка и внедрение методики проведения исследования качества медицинской помощи после кардиохирургического лечения с использованием опросника SF-36. *Вестник Росздравнадзора.* 2016; 6: 67–73.
6. Макарова Н.В., Дурманов С.С., Козлов А.В., Марченко Р.В., Морозов Р.В. Влияет ли ранняя активизация пациентов после имплантации электрокардиостимуляторов на частоту послеоперационных осложнений? *Вестник аритмологии.* 2013; 74: 40–4.
7. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология.* 2008; 1: 36–48. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-852
8. Hagens V.E., Van Gelder I.C., Crijns H.J. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Card. Electrophysiol. Rev.* 2003; 7 (2): 118–21.
9. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med.* 2006; 119 (5): 448.e1–19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.057
10. Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J., Krahn A., Denny D.M., Daubert J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation.* 2004; 109 (16): 1973–80. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118472.77237.FA
11. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9244): 1789–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03230-X
12. Carlsson J., Miketic S., Windeler J., Cuneo A., Haun S., Micus S. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (10): 1690–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00332-2
13. Stabile G., Turco P., De Simone A., Coltorti F., De Matteis C. Radiofrequency modification of the atrioventricular node in patients with chronic atrial fibrillation: comparison between anterior and posterior approaches. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9 (7): 709–17. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00958.x
14. Стекольщиков Л.В., Герасимова Л.И. Современное исследование качества жизни, связанного со здоровьем, на популяционном уровне (обзор литературы). *Здравоохранение Чувашии.* 2014; 4–1 (40–41): 92–101.
15. Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Юферева Ю.М., Колтунов И.Е. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы. *Кардиология.* 2010; 50 (4): 66–78.
16. Нужный В.П., Шмаков Д.Н., Азаров Я.Э., Нужная Т.Г., Нужный П.В. Качество жизни пациентов с имплантированными кардиостимуляционными системами. *Анналы аритмологии.* 2008; 5 (1): 75–82.
17. Wiggers C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am. J. Physiol.* 1925; 73: 346–78. DOI: 10.1152/ajplegacy.1925.73.2.346
18. Leon A.R., Greenberg J.M., Kanuru N., Baker C.M., Mera F.V., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (8): 1258–63. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01779-5
19. Sassone B., De Simone N., Parlangeli R., Tortorici G., Biancoli S., Di Pasquale G. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital. Heart. J.* 2001; 2 (6): 441–8.
20. Tse H.F., Yu C., Wong K.K., Tsang V., Leung Y.L., Ho W.Y., Lau C.P. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (8): 1451–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02169-1
21. Lee M.A., Dae M.W., Langberg J.J., Griffin J.C., Chin M.C., Finkbeiner W.E. et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1994; 24 (1): 225–32. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90567-3
22. Saxon L.A., Stevenson W.G., Middlekauff H.R., Stevenson L.W. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am. Heart J.* 1993; 125 (5 Pt. 1): 1306–10. DOI: 10.1016/0002-8703(93)90999-P
23. Kerr C.R., Connolli S.J., Abdollah H., Roberts R.S., Gent M., Yusuf S. et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation.* 2004; 109 (3): 357–62. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109490.72104.EE
24. Gianfranchi L., Brignole M., Menozzi C., Lolli G., Bottoni N. Progression of atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation and dual-chamber pacemaker implantation in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (3): 351–4. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00919-3

25. Gribbin G.M., Bourke J.P., McComb J.M. Predictors of atrial rhythm after atrioventricular node ablation for the treatment of paroxysmal atrial arrhythmias. *Heart*. 1998; 79 (6): 548–53.
26. Cooper J.M., Katcher V.S., Orlov M.V. Implantable devices for the treatment of atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346 (26): 2062–8. DOI: 10.1056/NEJMra012144
27. Gillis A.M., Connolly S.J., Lacombe P., Philippon F., Dubuc M., Kerr C.R. et al. Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. The atrial pacing peri-ablation for paroxysmal atrial fibrillation (PA (3)) study investigators. *Circulation*. 2000; 102 (7): 736–41. DOI: 10.1161/01.CIR.102.7.736
28. Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O., Silverman R., Leon A., Yee R. et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *New Engl. J. Med*. 2002; 346 (24): 1854–62. DOI: 10.1056/NEJMoa013040
29. Глумсков А.Б., Дурманов С.С., Базылев В.В. Является ли правожелудочковый электрод кардиостимулятора независимым фактором риска в развитии трикуспидальной регургитации в раннем послеоперационном периоде? Одноцентровое проспективное исследование. *Анналы аритмологии*. 2017; 14 (1): 21–8. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.1.3
30. Kappenberger L., Gloor H.O., Babotai I., Steinbrunn W., Turina M. Hemodynamic effect of atrial synchronisation in acute and long-term ventricular pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 1982; 5 (5): 639–45. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1982.tb02299.x

References

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (38): 2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
2. Chatterjee N.A., Upadhyay G.A., Ellenbogen K.A., McAlister F.A., Choudhry N.K., Singh J.P. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2012; 5 (1): 68–76. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.967810
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H.C. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur. Heart J*. 2007; 28 (22): 2803–17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm358
4. Dorian P., Guerra P.G., Kerr C.R., O'Donnell S.S., Crystal E., Gillis A.M. et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2009; 2 (3): 218–24. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.812347
5. Bazylev V.V., Shutov D.B., Astashkin A.F., Karnakhin V.A. Development and implementation of the method to perform medical aid quality assessment after cardiosurgical therapy with use of SF-36 questionnaire. *Vestnik Roszdravnadzora (The Journal of the Federal Service for Surveillance in Healthcare)*. 2016; 6: 67–73 (in Russ.).
6. Makarova N.V., Durmanov S.S., Kozlov A.V., Morozov R.V. Does early activation of patients after pacemaker implantation affect the rate of post-intervention complications? *Vestnik Aritmologii (Journal of Arrhythmology)*. 2013; 74: 40–4 (in Russ.).
7. Amirdjanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya (Rheumatology Science and Practice)*. 2008; 1: 36–48 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2008-852
8. Hagens V.E., Van Gelder I.C., Crijns H.J. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Card. Electrophysiol. Rev*. 2003; 7 (2): 118–21.
9. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med*. 2006; 119 (5): 448.e1–19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.057
10. Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J., Krahn A., Denny D.M., Daubert J. et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004; 109 (16): 1973–80. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118472.77237.FA
11. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356 (9244): 1789–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03230-X
12. Carlsson J., Miketic S., Windeler J., Cuneo A., Haun S., Micus S. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 41 (10): 1690–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00332-2
13. Stabile G., Turco P., De Simone A., Coltorti F., De Matteis C. Radiofrequency modification of the atrioventricular node in patients with chronic atrial fibrillation: comparison between anterior and posterior approaches. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1998; 9 (7): 709–17. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00958.x
14. Stekolshchikov L.V., Gerasimova L.I. Modern study of life quality related to health at the population level (literature review). *Zdravookhranenie Chuvashii (Healthcare of Chuvashia)*. 2014; 4–1 (40–41): 92–101 (in Russ.).
15. Pogosova N.V., Baichorov I.Kh., Yufereva Yu.M., Koltunov I.E. Quality of life of patients with cardiovascular diseases: contemporary state of the problem. *Kardiologiya (Cardiology)*. 2010; 50 (4): 66–78 (in Russ.).
16. Nujnii V.P., Smakov D.N., Azarov Ya.E., Nujnaya T.G., Nujnii P.V. Quality of life in patients with implanted cardiac pacemakers. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2008; 5 (1): 75–82 (in Russ.).
17. Wiggers C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am. J. Physiol*. 1925; 73: 346–78. DOI: 10.1152/ajplegacy.1925.73.2.346
18. Leon A.R., Greenberg J.M., Kanuru N., Baker C.M., Mera F.V., Smith A.L. et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2002; 39 (8): 1258–63. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01779-5
19. Sassone B., De Simone N., Parlangeli R., Tortorici G., Biancoli S., Di Pasquale G. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital. Heart. J*. 2001; 2 (6): 441–8.
20. Tse H.F., Yu C., Wong K.K., Tsang V., Leung Y.L., Ho W.Y., Lau C.P. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2002; 40 (8): 1451–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02169-1
21. Lee M.A., Dae M.W., Langberg J.J., Griffin J.C., Chin M.C., Finkbeiner W.E. et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 1994; 24 (1): 225–32. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90567-3
22. Saxon L.A., Stevenson W.G., Middlekauff H.R., Stevenson L.W. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am. Heart J*. 1993; 125 (5 Pt. 1): 1306–10. DOI: 10.1016/0002-8703(93)90999-P

23. Kerr C.R., Connolli S.J., Abdollah H., Roberts R.S., Gent M., Yusuf S. et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004; 109 (3): 357–62. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109490.72104.EE
24. Gianfranchi L., Brignole M., Menozzi C., Lolli G., Bottoni N. Progression of atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation and dual-chamber pacemaker implantation in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81 (3): 351–4. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00919-3
25. Gribbin G.M., Bourke J.P., McComb J.M. Predictors of atrial rhythm after atrioventricular node ablation for the treatment of paroxysmal atrial arrhythmias. *Heart*. 1998; 79 (6): 548–53.
26. Cooper J.M., Katcher V.S., Orlov M.V. Implantable devices for the treatment of atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (26): 2062–8. DOI: 10.1056/NEJMra012144
27. Gillis A.M., Connolly S.J., Lacombe P., Philippon F., Dubuc M., Kerr C.R. et al. Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. The atrial pacing peri-ablation for paroxysmal atrial fibrillation (PA (3)) study investigators. *Circulation*. 2000; 102 (7): 736–41. DOI: 10.1161/01.CIR.102.7.736
28. Lamas G.A., Lee K.L., Sweeney M.O., Silverman R., Leon A., Yee R. et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *New Engl. J. Med.* 2002; 346 (24): 1854–62. DOI: 10.1056/NEJMoa013040
29. Glumskov A.B., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Right ventricular pacemaker lead as an independent risk factor in the development of tricuspid regurgitation in the early postoperative period. Single-center prospective study. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2017; 14 (1): 21–8 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2017.1.3
30. Kappenberger L., Gloor H.O., Babotai I., Steinbrunn W., Turina M. Hemodynamic effect of atrial synchronisation in acute and long-term ventricular pacing. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1982; 5 (5): 639–45. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1982.tb02299.x

Поступила 01.03.2018
Принята к печати 14.03.2018