

Анналы Аритмологии

2014 • Т. 11 • № 3

Annaly Aritmologii

2014 • Vol. 11 • No. 3



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 научно-технических 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 International Periodical Directory,
Directory of Open Access Journals,
CiteFactor Academic Scientific Journals

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



НЦССХ им. А.Н. Бакулева
Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Учредитель и издатель
НЦССХ им. А.Н. Бакулева

www.bakulev.ru

Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Анналы аритмологии

www.arrythmology.pro

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

Ответственный секретарь
Шварц В.А.

Телефон: (495) 414-78-94
E-mail: arrhythmology.post@mail.ru

Адрес редакции:
119049, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А.Н. Бакулева
Отдел интеллектуальной
собственности

Телефон редакции
(499) 236-92-87

Факс (499) 236-99-76
E-mail: izdinsob@yandex.ru

Зав. редакцией Юшкевич Т.И.
Тел. (499) 237-88-61

Лит. редактор и корректор
Кириленко А.М.

**Техн. редактор электронной
версии журнала**
Шварц В.А.

**Компьютерная верстка
и обработка графического
материала**
Матвеева Е.Н.

Номер подписан в печать 28.11.2014

Отпечатано в НЦССХ
им. А.Н. Бакулева
119049, Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (499) 236-92-87

Формат 60×88 1/8
Печ. л. 6,75
Усл. печ. л. 6,6
Уч.-изд. л. 6,3
Печать офсетная
Тираж 500 экз.

Анналы аритмологии
2014. Т. 11. № 3. 137–189

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

Подписной индекс 84535

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

Зам. главного редактора
Бокерия О.Л., д. м. н., профессор
(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)
Какс Д.Л. (США, Кентукки, Ла-Гранж)
Карпов Р.С., академик РАН (Россия, Томск)
Киселев В.И., чл.-корр. РАН
(Россия, Москва)
Кнышев Г.В., академик НАН и НАМН
Украины, академик РАН (Украина, Киев)
Попов С.В., чл.-корр. РАН (Россия, Томск)
Ревивили А.Ш., академик РАН
(Россия, Москва)
Суслина З.А., 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)
Неминуший 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., к. м. н. (Россия, Москва)
Синёв А.Ф., д. м. н. (Россия, Москва)
Суханов С.Г., д. м. н., профессор (Россия,
Пермь)
Филатов А.Г., к. 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., Professor
(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)
Knyshv G.V., MD, PhD, Dr. Med. Sci., NAS & NAMS
Academician, RAS Academician (Ukraine, Kiev)
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)
Suslina Z.A., 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 (Russia, Moscow)
Sinev A.F., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)
Sukhanov S.G., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor
(Russia, Perm)
Filatov A.G., MD, PhD (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

CONTENTS

*Детская аритмология**Pediatric arrhythmology*

Артюхина Е.А., Ежова И.В., Ревшвили А.Ш., Михайличенко С.И. Успешное устранение атипичного трепетания предсердий у пациента детского возраста после операции Сеннинга 140

Artyukhina E.A., Ezhova I.V., Revishvili A.Sh., Mikhaylichenko S.I. Successful ablation of atypical atrial flutter in a young patient after Senning procedure

*Хирургическая аритмология**Surgical arrhythmology*

Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Канаметов Т.Н. Случай дифференциальной диагностики у пациентки с фибрилляцией предсердий, рестриктивным нарушением функции миокарда и системными проявлениями 145

Bockeria L.A., Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Kanametov T.N. Case of differential diagnostics in patient with atrial fibrillation, restrictive myocardial distinction and systemic symptoms

*Неинвазивная аритмология**Non-invasive arrhythmology*

Ягода А.В., Гладких Л.Н., Гладких Н.Н. Взаимосвязь нарушений сердечного ритма с ремоделированием миокарда и экспрессией молекул адгезии при пролапсе митрального клапана 152

Yagoda A.V., Gladkikh L.N., Gladkikh N.N. Relationship of cardiac arrhythmias to myocardial remodeling and expression of adhesion molecules in patients with mitral valve prolapse

Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования 160

Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Shvartz V.A., Akhobekov A.A. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting

Корнелюк И.В., Рабцевич В.А., Корнелюк О.М. Эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий 170

Karnialiuk I.U., Rabtsevich V.A., Karnialiuk A.M. Echocardiography predictors of the left atrial appendage thrombus in patients with persistent atrial fibrillation

Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца 176

Bockeria O.L., Akhobekov A.A. Ion channels and their role in the development of arrhythmias

*Клиническая электрофизиология**Clinical electrophysiology*

Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Ковалев А.С., Шалов Р.З. Клинический случай лечения фибрилляции предсердий у новорожденных детей 185

Bockeria L.A., Filatov A.G., Kovalev A.S., Shalov R.Z. Clinical case of the treatment of atrial fibrillation in newborns

Рубрика: детская аритмология

© Е.А. АРТЮХИНА, И.В. ЕЖОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, С.И. МИХАЙЛИЧЕНКО, 2014
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.12-008.313.2-053.2-08-089.168

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.1

УСПЕШНОЕ УСТРАНЕНИЕ АТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТА ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ СЕННИНГА

Тип статьи: клинический случай

Е.А. Артюхина, И.В. Ежова, А.Ш. Ревивили, С.И. Михайличенко

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552,
Российская Федерация

Артюхина Елена Александровна, доктор мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, e-mail:
artelena.71@mail.ru;

Ежова Инна Вячеславовна, канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог;

Ревивили Амиран Шотаевич, академик РАН, профессор, заведующий отделением;

Михайличенко Сергей Игоревич, ординатор

Пациент С., 8 лет, был госпитализирован с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, сердцебиение, которые беспокоят больного в течение последних 2 лет. На электрокардиограмме (ЭКГ) – постоянное атипичное трепетание предсердий. В возрасте 2 лет пациенту была выполнена операция Сеннинга.

При проведении электрофизиологического исследования в условиях рентгеноперационной первым этапом произведено контрастирование предсердной камеры: визуализировано венозное предсердие. На фоне тахикардии проведено картирование системного предсердия с использованием интрейнмент-стимуляции (от англ. entrainment). Положительный интрейнмент отмечен в нижней отделах предсердия ближе к нижней полой вене, в истмусе системного предсердия. В этой области произведена серия радиочастотных воздействий с эффектом увеличения длительности цикла и восстановлением синусового ритма. Дополнительно произведено несколько радиочастотных воздействий под флюороскопическим контролем от трикуспидального клапана до нижней полой вены. Параметры радиочастотной абляции: температура 40–44 °С, мощность 38–40 Вт, общее время радиочастотной абляции – 7 мин. Время флюороскопии – 12 мин. В дальнейшем тахикардия не индуцировалась.

Срок наблюдения составил 3 года. Через 6 мес антиаритмические препараты (кордарон) отменены, пациент жалоб не предъявляет, при контрольных суточных мониторированиях ЭКГ по Холтеру нарушений ритма не зарегистрировано.

Ключевые слова: транспозиция магистральных сосудов; операция Сеннинга; инцизионное трепетание предсердий; радиочастотная абляция.

SUCCESSFUL ABLATION OF ATYPICAL ATRIAL FLUTTER IN A YOUNG PATIENT AFTER SENNING PROCEDURE

Е.А. Artyukhina, I.V. Ezhova, A.Sh. Revishvili, S.I. Mikhaylichenko

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552,
Russian Federation

Artyukhina Elena Aleksandrovna, MD, DM, Cardiovascular Surgeon, e-mail: artelena.71@mail.ru;
 Ezhova Inna Vyacheslavovna, MD, PhD, Anesthesiologist-Intensivist;
 Revishvili Amiran Shotaevich, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Chief of Department;
 Mikhaylichenko Sergey Igorevich, Resident Physician

Patient S., 8 years old, was hospitalized with complaints on the shortness of breath with little physical activity, fatigue, reduced tolerance for endurance, heartbeat that concern the patient during 2 years. On the electrocardiogram (ECG) – constant nontypical atrial flutter. At the age of 2 years patient was performed Senning's operation.

The first stage was produced contrasting atrial chamber and visualized venous atrium when carrying out electrophysiological research in the conditions of the x-ray operation room. Against the backdrop of tachycardia held mapping of system atrium using "entrainment" stimulation. Positive "entrainment" was selected in the lower divisions of the atrium closer to the bottom of inferior vena cava, isthmus of a system atrium. In this area was made a series of radio-frequency influences with effect of prolongation the duration of a cycle and restoration of sinus rhythm. Under fluoroscopic control additionally holds a handful of radio-frequency disturbances from the tricuspid valve to the inferior vena cava. Parameters of radiofrequency ablation – temperature: 40–44°, 38–40 W, total time of radiofrequency ablation – 7 min. Time of fluoroscopy – 12 min. Further tachycardia wasn't induced.

The follow-up period was 3 years. After 6 months antiarrhythmic drugs (cordarone) were cancelled, the patient no complains, at the control daily monitorings of an electrocardiogram by Holter methods rhythm disturbances haven't been reported.

Key words: transposition of the great arteries; Senning procedure; incisional atrial flutter; radiofrequency ablation.

Введение

Такой врожденный порок сердца (ВПС), как транспозиция аорты и легочной артерии впервые был описан М. Veille в 1797 г. Порок относится к нарушению эмбриогенеза системы конотрункуса. При полной транспозиции имеется конкордантное атриовентрикулярное соединение и дискордантное желудочково-артериальное соединение [1].

Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) без наличия дополнительных дефектов приводит к смертности более чем у 95% детей в первый год жизни. Хирургическая или баллонная атриосептотомия позволяет отложить проведение радикальной операции и снизить смертность на первом году жизни ребенка с таким пороком сердца. Операции Мастарда или Сеннинга позволяют радикально решить проблему и приводят к хорошим гемодинамическим результатам [2].

Корректирующая операция Сеннинга была предложена А. Senning в 1959 г. и посредством перемещения системных и легочных вен на уровне предсердий позволила исправить нарушенную гемодинамику и устранить сопутствующие пороки (рис. 1). В последующие годы операция успешно применялась с летальностью 1,3%. В России первая операция Сеннинга выполнена В. Алекси-Месхишвили [3].

Однако в течение 8 лет наблюдений за пациентами после перенесенной операции Мастарда или Сеннинга 70% больных имели аритмии, из них 21% – желудочковые нарушения ритма [4].

Представленный нами случай демонстрирует устранение инцизионного трепетания предсердий (ТП) у ребенка, перенесшего операцию Сеннинга методом радиочастотной аблации (РЧА) с использованием флюороскопического контроля.

Клинический случай

Пациент С., 8 лет, был госпитализирован с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, сердцебиение.

Из анамнеза. Шум в сердце выслушан впервые с рождения. Выявлен врожденный порок сердца – ТМС. После рождения пациенту была выполнена атриосептотомия и наложение системно-легочного анастомоза. В возрасте 2 лет проведена операция Сеннинга. Через 2 года после хирургического вмешательства впервые возник приступ учащенного ритмичного сердцебиения. В течение последних месяцев не отмечает постоянную тахикардию с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) более 200 уд/мин. Антиаритмические препараты: кордарон, бета-блокаторы, гликозиды – без эффекта.

По результатам ЭхоКГ: функциональный митральный клапан (МК) – 21 мм, регургитации нет; функциональный аортальный клапан (АК) – 21 мм, не изменен, регургитации нет. Аорта отходит от правого желудочка (ПЖ). Конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 3,6 см, фракция выброса ПЖ –

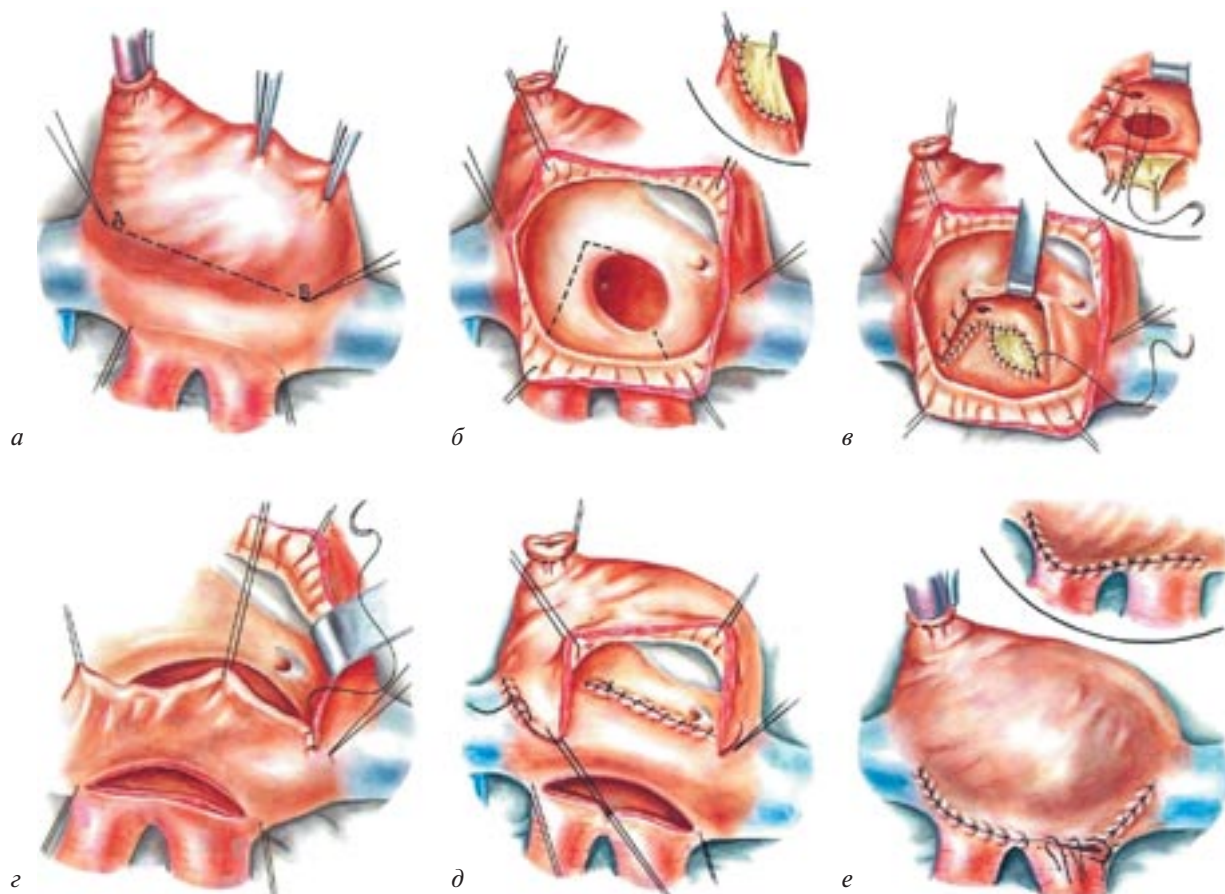


Рис. 1. Основные этапы операции Сеннинга:

a – правое предсердие оттянуто за ушко и стенку вверх. Определена линия разреза (А–Б); *б* – правое предсердие вскрыто, и края разреза фиксированы держателями; *в* – лоскут уложен на место и пришит над устьями левых легочных вен; *г* – задняя межпредсердная борозда расслоена, и над устьями правых легочных вен произведен разрез на всем протяжении; *д* – начало формирования наружной стенки предсердия легочных вен; *е* – окончательный вид операционного поля после наложения всех швов

52–54%, правое предсердие (ПП) – 4,0 см. Клапан легочной артерии (ЛА) – створки тонкие, пролабируют, регургитация 1–1,5+. Диаметр ЛА – 22 мм. Функциональный трехстворчатый клапан (ТК) – 23 мм, створки тонкие, пролабируют, регургитация – 2+. Кровоток в магистральных сосудах после операции Сеннинга не изменен. Расширение ПП, нижней полой вены (НПВ). Небольшое снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, ПЖ (вероятно, аритмогенное).

На ЭКГ – постоянное атипичное ТП (рис. 2).

Пациенту было проведено электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и РЧА атипичного ТП. Пациент доставлен в рентгенооперационную на атипичном ТП с ЧЖС 270 уд/мин. Под комбинированной анестезией по методике Сельдингера пунктированы обе бедренные вены. Проведены электроды: 10-полюсный управляемый диагностический и абляционный холододой «ThermoCool» («Biosense Webster», USA) в предсердную камеру. Длина цикла ТП –

270 мс, с проведением на желудочки 1:1 и 2:1. Восстановить синусовый ритм стимуляцией не удалось. Электрофизиологическое исследование проводилось на 64-канальном комплексе «Prucka CardioLab» 4,0 («General Electric», USA).

Произведено контрастирование предсердной камеры: визуализировано венозное предсердие. На тахикардии проведено картирование системного предсердия с использованием интреймент-стимуляции. Положительный интреймент отмечен в нижних отделах предсердия ближе к нижней полой вене, в истмусе системного предсердия (рис. 3, *a*, *б*). В данной области произведена серия радиочастотных воздействий с эффектом увеличения длительности цикла и восстановлением синусового ритма. Дополнительно произведено несколько радиочастотных воздействий под флюороскопическим контролем от ТК до НПВ (рис. 3, *в*). Параметры РЧА: температура 40–44 °С, мощность 38–40 Вт,

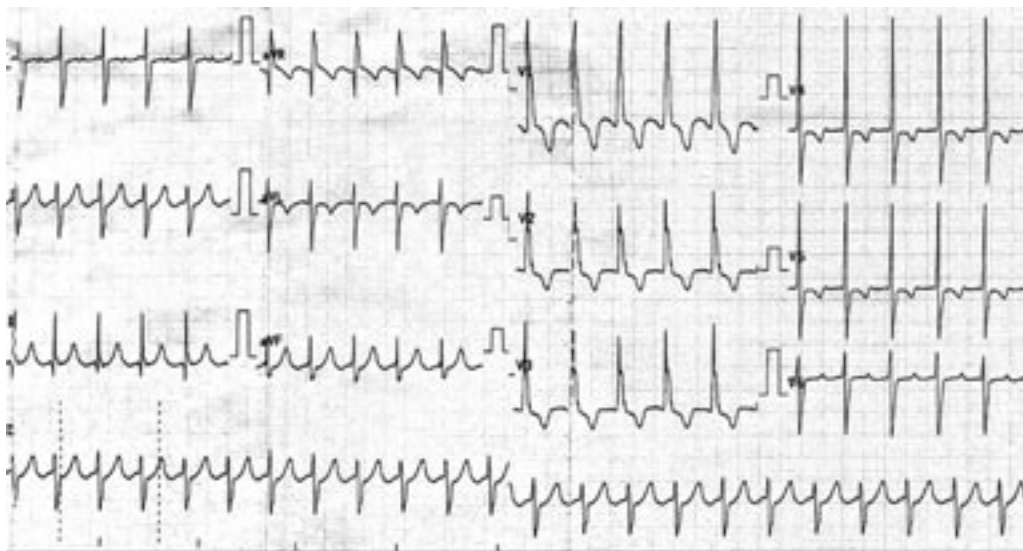


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента после операции Сеннинга с инцизионным трепетанием предсердий



Рис. 3. Интраоперационная электрограмма и рентгенограмма пациента с тахикардией после операции Сеннинга:

а – положительная интрейнмент-стимуляция в правом истмусе; *б* – рентгенограмма пациента после операции Сеннинга с зонами радиочастотных воздействий (белый пунктир – проекция предсердной камеры, желтые стрелки – круг трепетания предсердий, красные точки – зоны радиочастотных воздействий); *в* – купирование тахикардии во время радиочастотного воздействия

общее время РЧА – 7 мин. Время флюороскопии – 12 мин.

При проведении ЭФИ после РЧА: ретроградно – вентирикуло-атриальная диссоциация, антеградно – антеградный эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла – 220 мс, антеградная точка Венкебаха – 300 мс. Частой и сверхчастой стимуляцией нарушения ритма не индуцируются.

Послеоперационный период проходил без осложнений. Пациент был выписан на синусовом ритме. Больному рекомендовано: при рецидиве тахикардии выполнение операции с ис-

пользованием навигационного картирования. Срок наблюдения составил 3 года. Через 6 мес антиаритмические препараты (кордарон) были отменены, пациент жалоб не предъявлял, при контрольных суточных мониторированиях ЭКГ по Холтеру нарушений ритма зарегистрировано не было.

Обсуждение

Тахикардии, возникающие у пациентов с перенесенной операцией на сердце, имеют механизм макрориентри и, как правило, связаны с послеоперационными рубцами. Еще в 1995 г.

J.K. Triendman и соавт. указали на то, что предсердная инцизионная тахикардия возникает в 10–30% случаев после корригирующих операций у больных с транспозицией крупных сосудов [5].

Из-за сложности самого порока и проводимой операции устранение таких тахикардий вызывает определенные трудности и требует длительного времени картирования. В 2003 г. R. Sardana и соавт. впервые представили случай устранения инцизионной тахикардии у пациента после операции Мастарда с использованием системы CARTO [6]. Практически все последующие публикации описывают устранение инцизионных тахикардий с использованием нефлюороскопических систем электроанатомического картирования [7]. А в 2010 г. L. Eckhardt и соавт. рассказали об использовании внутрисердечной эхокардиографии при аблации инцизионной тахикардии у пациента после операции Сеннинга [8].

По данным P. Khairy и соавт., ТМС встречается в 8–9% случаев всех ВПС. При этом повторные операции с атриальным переключением составляют 15–27%, а с артериальным – 12–20%. Предсердные аритмии в отдаленном периоде в первой модификации составляют 26–50%, желудочковые – 7–9%, во второй модификации нарушения ритма составляют менее 2% [9].

K. Collins и соавт. описали 12 из 15 случаев эффективного устранения инцизионных аритмий у пациентов после операции Сеннинга и Мастарда. Радиочастотные воздействия выполнялись в задненижней области венозного предсердия, между трикуспидальным клапаном и нижней полой веной, а также в латеральной части системного венозного предсердия между верхней и нижней полой венами [10].

В нашем случае для визуализации анатомии мы использовали контрастирование венозного предсердия, а для верификации нахождения в круге ривентри применялась интревентрикулярная стимуляция, что позволило за минимальное время флюороскопии провести эффективную РЧА от трикуспидального клапана до нижней полой вены, в классической зоне правого нижнего истмуса. Достаточный срок наблюдения за пациентом – более 3 лет без антиаритмической терапии – доказывает эффективность катетерной РЧА при лечении инцизионной тахикардии после операции Сеннинга у данного пациента.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Бокерия Л.А., Бершвили И.И. Хирургическая анатомия сердца. М.; 2006.
2. Balaji S., Gillette P., Case Ch. Cardiac arrhythmias after surgery for congenital heart disease. USA; 2001.
3. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М.; 1991.
4. Janosek J., Paul T., Luhmer I. et al. Atrial baffle procedures for complete transposition of the great arteries: natural course of sinus node dysfunction and risk factors for dysrhythmias and sudden death. *Z. Kardiol.* 1994; 83: 933–8.
5. Triendman J.K., Saul J.P., Weindling S.N. et al. Radiofrequency ablation of intra atrial re-entrant tachycardia after surgical palliation of congenital heart disease. *Circulation* 1995; 91: 707–14.
6. Sardana R., Chauhan V., Downar E. et al. Unusual intraatrial reentry following the Mustard procedure defined by multisite magnetic electroanatomic mapping. *PACE.* 2003; 26: 902–5.
7. Филатов А.Г., Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Ковалев А.С. Случай успешной радиочастотной аблации атипичного левопредсердного трепетания с использованием системы трехмерной нефлюороскопической навигации SJM ENSITE VELOCITY. *Креативная кардиология.* 2014; 2: 60–70.
8. Eckhardt L., Alberte C. Catheter ablation for D-TGA related atrial flutter using intracardiac guided echocardiography. *J. Innov. Card. Rhythm Manage.* 2010; 1: 72–6.
9. Khairy P., Landzberg M., Gatzoulis M. et al. Expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease. *Heart Rhythm.* 2014; 10: 106.
10. Collins K.K., Love B.A., Walsh E.P. et al. Location of acutely successful radiofrequency catheter ablation of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 969–74.

References

1. Bockeria L.A., Berishvili I.I. Surgical anatomy of the heart. Moscow; 2006 (in Russian).
2. Balaji S., Gillette P., Case Ch. Cardiac arrhythmias after surgery for congenital heart disease. USA; 2001.
3. Belokon' N.A., Podzolkov V.P. Congenital heart diseases. Moscow, 1991 (in Russian).
4. Janosek J., Paul T., Luhmer I. et al. Atrial baffle procedures for complete transposition of the great arteries: natural course of sinus node dysfunction and risk factors for dysrhythmias and sudden death. *Z. Kardiol.* 1994; 83: 933–8.
5. Triendman J.K., Saul J.P., Weindling S.N. et al. Radiofrequency ablation of intra atrial re-entrant tachycardia after surgical palliation of congenital heart disease. *Circulation* 1995; 91: 707–14.
6. Sardana R., Chauhan V., Downar E. et al. Unusual intraatrial reentry following the Mustard procedure defined by multisite magnetic electroanatomic mapping. *PACE.* 2003; 26: 902–5.
7. Filatov A.G., Golukhova E.Z., Ryabinina M.N., Kovalev A.S. Successful radiofrequency ablation of atypical left atrial flutter via three-dimensional nonfluoroscopic navigational system SJM EnSite Velocity: a case report. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2014; 2: 60–70 (in Russian).
8. Eckhardt L., Alberte C. Catheter ablation for D-TGA related atrial flutter using intracardiac guided echocardiography. *J. Innov. Card. Rhythm Manage.* 2010; 1: 72–6.
9. Khairy P., Landzberg M., Gatzoulis M. et al. Expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease. *Heart Rhythm.* 2014; 10: 106.
10. Collins K.K., Love B.A., Walsh E.P. et al. Location of acutely successful radiofrequency catheter ablation of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 969–74.

Поступила 21.11.2014 г.
Подписана в печать 28.11.2014 г.

Рубрика: хирургическая аритмология

© Л.А. БОКЕРИЯ, О.Л. БОКЕРИЯ, Т.С. БАЗАРСАДАЕВА, Т.Н. КАНАМЕТОВ, 2014

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.12-008.313.2:616.127-008]-079.4

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.2

СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТКИ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, РЕСТРИКТИВНЫМ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ МИОКАРДА И СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Тип статьи: клинический случай

Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева, Т.Н. Канаметов

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552,
Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор ФГБНУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева»;
Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. научн. сотр.,
зам. заведующего отделением;
Базарсадаева Татьяна Сономовна, канд. мед. наук, ст. научн. сотр.;
Канаметов Теймураз Нартшаевич, аспирант, кардиолог, e-mail: tima586@mail.ru

Инфильтративные и рестриктивные кардиомиопатии характеризуются отложением аномальных веществ, что приводит к прогрессирующей ригидности стенок желудочка и препятствует тем самым его наполнению. Некоторые инфильтративные заболевания сердца вызывают утолщение стенки желудочка, другие – расширение камер с вторичным уменьшением толщины стенки. Увеличенная толщина стенки, малый объем желудочков и иногда возникающая динамическая обструкция оттока из левого желудочка (например, при амилоидозе) могут приводить к внешнему сходству с состояниями с истинной гипертрофией миоцитов (например, при гипертрофической кардиомиопатии, гипертоническом сердце).

Кроме того, инфильтративные заболевания, которые проявляются дилатацией левого желудочка с тотальным или локальным нарушением сократимости стенки и образованием аневризм (например, саркоидоз) могут имитировать ишемическую кардиомиопатию. Демонстрация данного клинического случая свидетельствует о том, что диагностика рассматриваемой группы заболеваний представляет значительные трудности в практике кардиолога. Связано это с их редкой распространенностью и отсутствием патогномичных симптомов в клинической картине. Пациенту была проведена миоэктомия по Morrow, шовная аннулопластика митрального клапана, пластика трикуспидального клапана по De Vega, криолабиринт, радиочастотная абляция правого перешейка и перевязка ушка левого предсердия в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакологической холодовой кардиopleгии. Данные интраоперационной биопсии подтвердили диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия». Операция прошла удачно, пациент выписан на 8-е сутки.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; гипертрофическая кардиомиопатия; саркоидоз сердца; рестриктивная кардиомиопатия.

CASE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS IN PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION, RESTRICTIVE MYOCARDIAL DISTINCTION AND SYSTEMIC SYMPTOMS

L.A. Bockeria, O.L. Bockeria, T.S. Bazarsadaeva, T.N. Kanametov

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences;
Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Leo Antonovich, Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Director of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery;
 Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department;
 Bazarsadaeva Tat'yana Sonomovna, MD, PhD, Senior Research Associate;
 Kanametov Teymuraz Nartshaovich, Postgraduate, Cardiologist, e-mail: tima586@mail.ru

Restrictive and infiltrative cardiomyopathies are characterized by abnormal substances deposition in the myocardium, which leads to the progressive ventricular stiffness, thereby preventing its normal filling. Some infiltrative cardiac diseases lead to the ventricular wall thickening, others are associated with the cardiac chamber dilatation with the secondary wall thickness decreasing. The increased thickness of the wall, the small ventricles volume and the dynamic obstruction of the left ventricular outflow (for example in amyloidosis) can lead to a formal resemblance with the state of a true myocyte hypertrophy (for example, hypertrophic cardiomyopathy, hypertensive heart).

Furthermore, infiltrative diseases which manifest with the left ventricle dilatation and total or local myocardial contractile dysfunction with aneurysm formation (e.g., sarcoidosis) may imitate ischemic cardiomyopathy. Presence clinical case indicates that the diagnostic process of these diseases makes formidable difficulties in the practice of cardiologist. This is due to their rare incidence and the absence of pathognomonic symptoms in the clinical performance.

This patient underwent cardiac surgery: mioectomy by Morrow, mitral valve suture annuloplasty, tricuspid valve repair by De Vega, CryoMaze procedure, right isthmus radiofrequency ablation, ligation of the left atrial appendage. According to the intraoperative biopsy diagnosis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy was confirmed. The patient was discharged on the 8th day.

Key words: atrial fibrillation; hypertrophic cardiomyopathy; heart sarcoidosis; restrictive cardiomyopathy.

Введение

Инфильтративные и рестриктивные кардиомиопатии являются следствием отложения аномальных веществ, что приводит к прогрессирующей ригидности стенок желудочка, препятствуя тем самым его наполнению. Некоторые виды инфильтративных заболеваний сердца приводят к значительному утолщению стенки желудочка, а другие могут вызвать расширение камер с последующим уменьшением толщины стенки. Увеличенная толщина стенки, незначительный объем желудочков и появляющаяся иногда динамическая обструкция оттока из левого желудочка (ЛЖ) (как при амилоидозе) могут приводить к сходству с состояниями с истинной гипертрофией кардиомиоцитов (например, при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП)). Кроме того, инфильтративные и рестриктивные заболевания, которые проявляются расширением ЛЖ с тотальным или регионарным нарушением сократимости стенки и образованием аневризм (как при саркоидозе), могут имитировать ишемическую кардиомиопатию [1]. Низкий вольтаж комплекса QRS считался обязательным условием инфильтративных кардиомиопатий (например, амилоидозы сердца). Тем не менее это не явный их признак. Клинические проявления, а также функциональные и морфологические особенности обычно дают достаточно информации для «рабочего» диагноза инфильтративных заболеваний сердца. Однако в большинстве случаев для уточнения диа-

гноза и назначения соответствующей терапии необходимы серологические и гистологические исследования [2].

Роль компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным накоплением гадолиниевого контрастного препарата (ГП) для получения дополнительной информации при оценке риска у больных инфильтративными кардиомиопатиями точно не установлена. Тем не менее при МРТ с контрастированием гадолинием могут быть оценены структурные, функциональные и тканевые характеристики сердца. Накопление гадолиния вызывает контрастное усиление магнитного сигнала. Чувствительность МРТ сердца на ранней стадии болезни у пациентов, которые еще не имеют эхокардиографических изменений, неизвестна. Однако скрининг раннего субклинического поражения сердца может стать возможным, если будет доказана специфичность и чувствительность МРТ с ГП для выявления амилоидной инфильтрации [2].

Описание

Пациент Д., 53 лет, госпитализирован с жалобами на выраженную слабость, одышку при минимальной физической нагрузке и ощущение перебоев в работе сердца.

Первые признаки настоящего заболевания появились в январе 2013 г., когда возникли эпизоды перебоев в работе сердца, сопровождавшиеся болями за грудиной с иррадиацией в левую

руку. В сентябре 2013 г. была впервые зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП). В связи с этим пациента госпитализировали по месту жительства. По данным ЭхоКГ заподозрена ГКМП без обструкции выводного отдела ЛЖ, недостаточность митрального клапана (МК) III степени; недостаточность трикуспидального клапана (ТК) II–III степени.

Несмотря на назначение медикаментозной терапии, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, резко снижалась толерантность к физическим нагрузкам. Больному было рекомендовано обратиться в НЦССХ им. А.Н. Бакулева для определения дальнейшей тактики лечения. При осмотре пациента обращал на себя внимание акроцианоз. При аускультации: тоны приглушены, аритмичны, выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

По данным ЭКГ: ритм ФП со средней частотой желудочковых сокращений 89 уд/мин, *QRS* 0,08 с, *QRST* 0,36 с, вольтаж зубцов не изменен.

По данным ЭхоКГ: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 3,0 см, толщина задней

стенки ЛЖ 1,6 см, конечный систолический размер (КСР) 2,9 см, конечный диастолический размер (КДР) 5,4 см, конечный диастолический объем (КДО) 83 мл, конечный систолический объем (КСО) 32 мл, фракция выброса (Teicholtz) 64%, недостаточность МК и ТК II–III степени, ригидная МЖП, выраженные рестриктивные нарушения (рис. 1, 2).

В связи с этим пациенту провели МРТ сердца с контрастированием, по результатам которой были выявлены выраженные рестриктивные нарушения миокарда. В раннюю и позднюю отсроченные фазы контрастирования визуализировались эндокардиальные накопления контрастного вещества (КВ) на базальном и среднем уровнях по переднеперегородочной стенке со стороны ЛЖ, а также со стороны правого желудочка с распространением на заднеперегородочную стенку. Кроме того, были обнаружены интрамиокардиальные участки накопления КВ на уровне средних и нижних сегментов ЛЖ по заднеперегородочной стенке. Определялись субэпикардиальные участки накопления КВ по перед-

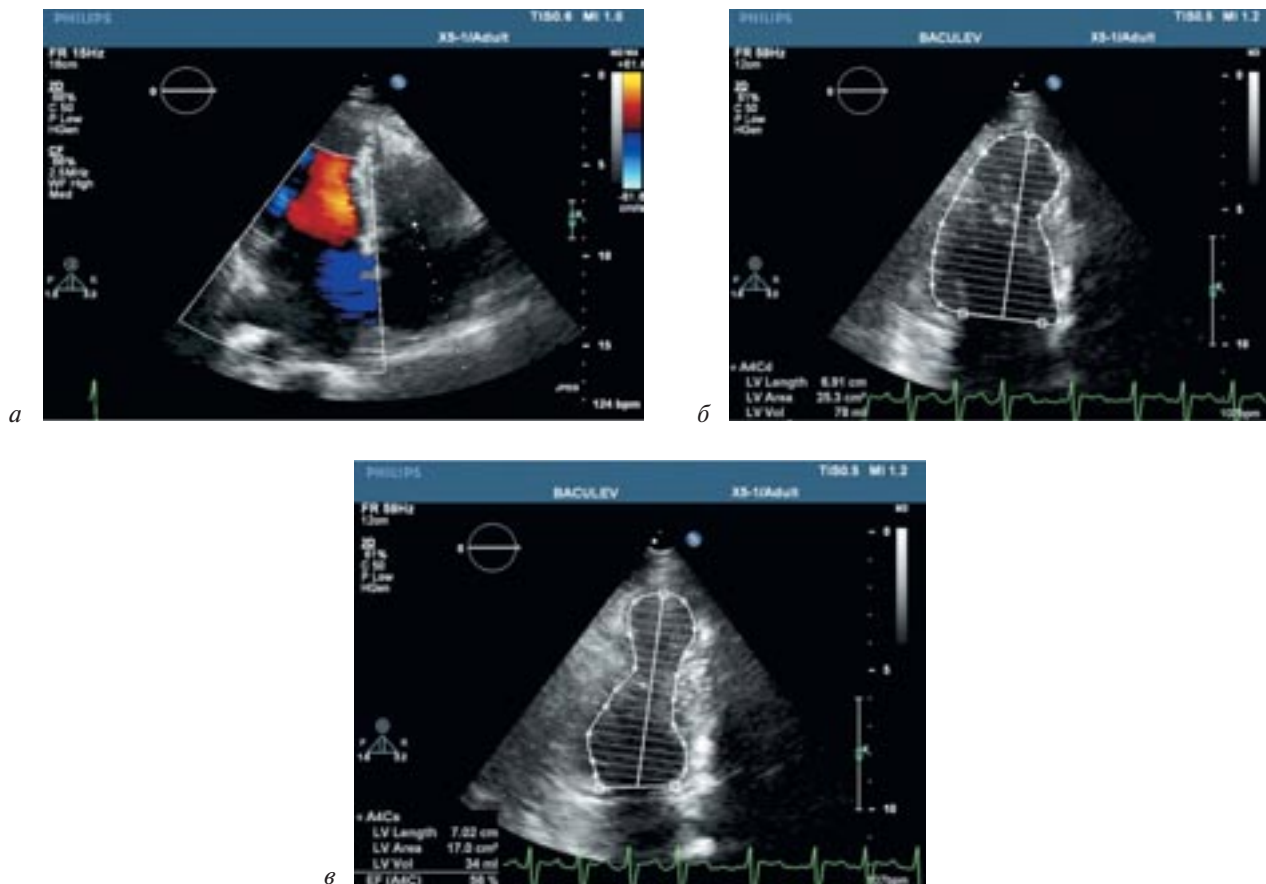


Рис. 1. Эхокардиография:

а – цветовая доплерография (митральная регургитация); б, в – двухкамерная позиция: б – КДО; в – КСО

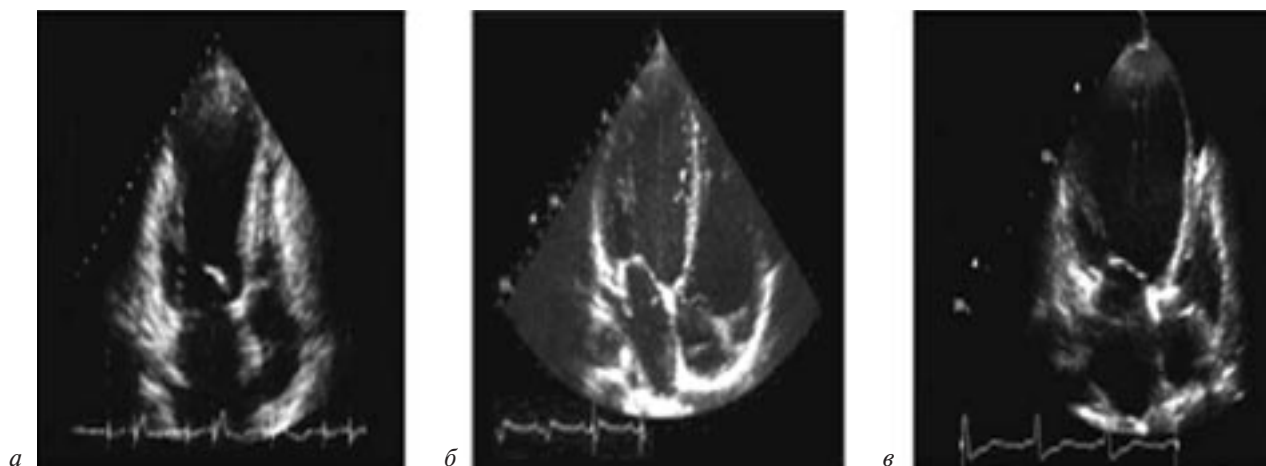


Рис. 2. Эхокардиография:

a – при саркоидозе; *б* – при гемохроматозе; *в* – при дилатационной кардиомиопатии

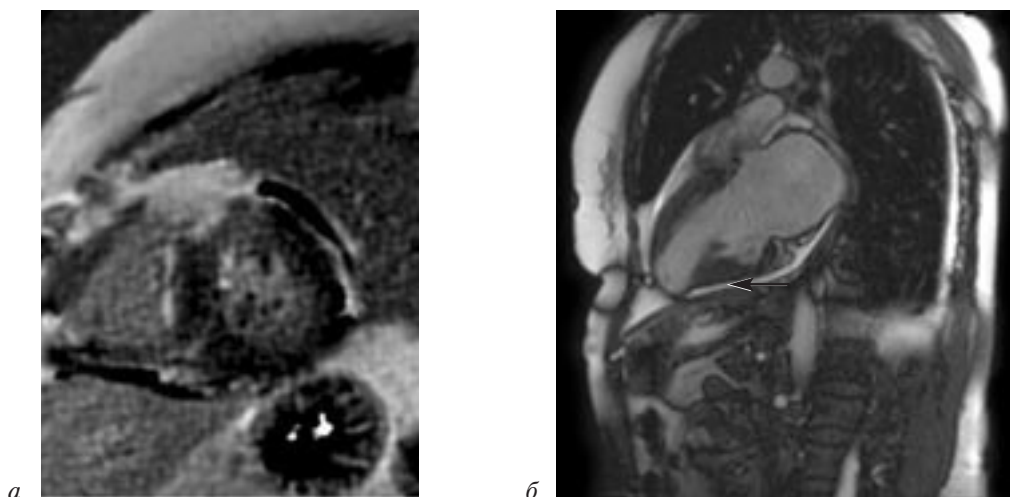


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма:

a – поперечный срез сердца; *б* – межжелудочковая перегородка

небоковой стенке ЛЖ – изменения неишемического генеза. Был выявлен участок накопления КВ размерами 1,5×1 см в нижней трети МЖП. Визуализировались накопления КВ по верхней стенке левого предсердия (ЛП), межпредсердной перегородке, в устье правой легочной вены, по створкам МК и подклапанным структурам (рис. 3).

Результаты компьютерной томографии и ангиографии ЛП, легочных вен и сердца: в средостении визуализируются множественные увеличенные лимфоузлы размером до 10–14 мм со сливанием в конгломераты (больше паратрахеально); объем ЛП с учетом ушка ЛП 223 мл.

Данные вентрикулографии: ГКМП без обструкции выводного отдела, митральная недостаточность III степени, выраженная недоста-

точность ТК, умеренная легочная гипертензия, диастолическая дисфункция ЛЖ.

По данным лабораторного метода обследования обращали на себя внимание умеренная протеинурия, гиперальфаглобулинемия, ферритин – 90 мкг/л.

Иммуногистохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением моноклональной секреции методом иммунофиксации и количественным определением свободных легких цепей с выявлением гаммопатии: выявлена гипергаммаглобулинемия. В 50 мл от суточной мочи протеинурия составила 0,6 г/л. Данные по амилоидозу отсутствуют.

Экстрагируемый ядерный антиген (ENA), профиль: данные о системных ревматологических заболеваниях отсутствуют.

Ситуация представлялась сомнительной, поэтому с целью окончательной постановки диагноза провели эндокардиальную биопсию, по результатам которой была выявлена гипертрофия миокарда.

Несмотря на сложности диагностики у данного пациента, консилиумом было принято решение о проведении хирургического лечения.

Обсуждение

Фибрилляция предсердий является частым спутником кардиомиопатий. И, как правило, клинический дебют этой группы заболеваний с рестриктивным нарушением функции миокарда происходит на фоне учащенного сердцебиения, что способствует усугублению сердечной недостаточности и началу диагностического поиска.

Если применять индивидуальный подход к тому или иному заболеванию, то трудности дифференциальной диагностики становятся заметнее.

В частности, особое место в этой группе заболеваний занимает амилоидоз с первичным поражением сердца и отсутствием системных проявлений. Амилоидоз сердца в большинстве случаев встречается у лиц старше 40 лет, чаще у мужчин. При этом единственное проявление заболевания, становящееся основной причиной смерти больных, — быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, рефрактерная к медикаментозной терапии. И по данным инструментального обследования, как правило, делается заключение об идиопатической ГКМП [3].

Изучению амилоидоза способствовали описания «сальной болезни» К. Ракитанского и Р. Вирхова. В России первые по-настоящему значимые сообщения об этой проблеме были опубликованы в монографии Е.М. Тареева. В дальнейшем тему развивали Л.В. Козловская и В.В. Рамеев. В экономически развитых странах чаще выявляется три типа амилоидоза, при которых поражается сердце: сенильный системный амилоидоз (SSA), амилоидоз легких цепей (AL) и семейный амилоидоз (FAP). Последний зачастую является результатом мутации транстиретина [4].

AL-амилоидоз встречается примерно одинаково часто у мужчин и женщин, как правило, в возрасте старше 50 лет. Распространенность AL-амилоидоза, по данным Национального центра медицинской статистики США, составляет 4,5 случая на 100 тыс. населения. Рост забо-

леваемости, стандартизированный по возрасту, составляет 5,1–12,8 на миллион человеко-лет, что составляет примерно 3200 новых заболеваний в год. При AL-амилоидозе в большинстве случаев органами-мишенями являются: сердце (60–90%), почки (74%), печень (27%), периферическая (22%) и вегетативная нервная система (18%) [5].

Поражение сердца при саркоидозе длительное время протекает под маской дыхательной и сердечной недостаточности, приводя в дальнейшем к появлению жизнеугрожающих нарушений ритма и, как следствие, внезапной смерти больного. Поэтому часто такой диагноз устанавливают только при вскрытии, после гистологического исследования тканей сердца. Саркоидоз обычно имеет массивный характер и более частую распространенность поражения, в отличие от частоты прижизненных клинических проявлений. В Японии примерно в половине случаев патолого-анатомических исследований больных саркоидозом имелось гранулематозное поражение сердца. В Далласе (США) проводился анализ аутопсий умерших больных с саркоидозом: в 67% случаев он был основной причиной смерти больных, 50% больных скончались от поражения сердца, а 43% — от поражения легких.

Эхокардиографические исследования показали, что саркоидоз сердца иногда напоминает различные виды кардиомиопатий, такие как ГКМП, дилатационная форма ГКМП и дилатационная кардиомиопатия. Имеются наблюдения о стадийности данных заболеваний в процессе ремоделирования сердца. Так, у пациентов с ГКМП болезнь перешла в дилатационную форму, дилатационная форма ГКМП перешла в дилатационную кардиомиопатию, которая в дальнейшем привела к летальным исходам из-за остановки сердца или фибрилляции желудочков [6]. По результатам гистологических исследований, гранулемы чаще всего располагаются в миокарде, МЖП или сосочковых мышцах. Также имеются случаи выявления поражения клапана гранулематозного генеза с формированием порока. Развитие в сердце гранулематозного процесса приводит далее к появлению различных видов нарушений ритма и проводимости, а также, как следствие, — к сердечной недостаточности или внезапной смерти. E. Fleming собрал во всей Британии данные о больных с саркоидозом. Причем диагноз был поставлен как при жизни, так и после патолого-

анатомического исследования. Из 300 случаев саркоидоза в 138 было выявлено поражение сердца. Японские исследователи проанализировали данные 15 пациентов с саркоидозом сердца, который проявлялся дилатационной кардиомиопатией. При сравнении этих больных с 30 пациентами с идиопатической дилатационной кардиомиопатией были обнаружены достоверные различия. Так, при саркоидозе чаще болели женщины, была выше частота выявления нарушений проводимости и утолщения стенок, неравномерности движения стенок и дефектов перфузии с преобладанием поражения переднеперегородочной и верхушечной областей, прогноз течения заболевания был значительно хуже, чем при идиопатической дилатационной кардиомиопатии [7]. Ученые из Киото (Япония) провели исследование, выявившее сходство саркоидоза сердца с ГКМП. В результате у 6 (7,3%) больных были обнаружены эхокардиографические нарушения: утолщение МЖП у 4 пациентов, асимметричная септальная гипертрофия – у 2, регионарная септальная гипертрофия – у 1 и апикальная гипертрофия – у 1 пациента. У 1 больного было изменение ЛЖ по типу «бычьего сердца» [8].

Если саркоидоз и амилоидоз сердца в плане диагностического поиска сложны, то гемохроматоз и поражение миокарда при ревматологических заболеваниях более известны и клинически проявляются разнообразнее. В случае с гемохроматозом, клиническая картина которого достаточно ярка, информативно определение уровня ферритина и трансферина.

Однако, в отличие от других заболеваний с рестриктивным нарушением функции миокарда, при котором хирургическое вмешательство, как правило, не используется, в случае с ГКМП при обструкции выводного отдела оперативное лечение является эффективным способом лечения. В настоящее время классическими показаниями к хирургическому лечению ГКМП является выраженная клиническая симптоматика заболевания и ограничение функционального статуса, соответствующее III–IV классу хронической сердечной недостаточности по NYHA. Основанием для оперативного лечения по данным ЭхоКГ являются: увеличение градиента систолического давления в выводном отделе левого желудочка в покое свыше 50 мм рт. ст. и значительная гипертрофия верхней или средней части МЖП [9].

Демонстрация данного клинического случая свидетельствует о том, что диагностика этой

группы заболеваний представляет значительные трудности в практике кардиолога. Такое положение вещей связано с их редкой распространенностью и отсутствием патогномичных симптомов в клинической картине [10, 11].

Учитывая неблагоприятный прогноз у этих пациентов, особенно при AL-амилоидозе, своевременная диагностика и раннее лечение, безусловно, важны. Подозрение на наличие поражения сердца амилоидозом, саркоидозом, ГКМП, ревматологическими заболеваниями и болезнями накопления должно возникать при развитии у больного рестриктивной кардиомиопатии со значительным утолщением стенок сердца в сочетании со стенокардией, нефропатией и другими системными поражениями [12].

Однако, несмотря на имеющиеся инструментальные и лабораторные методы исследования, а также эндокардиальную биопсию, диагноз данной группы заболеваний ставится на основании интраоперационной биопсии или патологоанатомического исследования. Это связано с тем, что зачастую биопсия, проводящаяся эндоваскулярно, не обладает высокой специфичностью, а скрининг-метод определения рассматриваемых заболеваний в виде биопсии других интактных органов не представляется целесообразным и считается лишней тратой времени и средств [13].

Бывают более ясные клинические случаи, когда имеет место поражение других органов, но в данном случае у пациента в тяжелом состоянии проведение каждой процедуры было тщательно обдумано. В пользу амилоидоза говорит наличие у больного рестриктивной кардиомиопатии с утолщением стенок, рефрактерность к проводимой терапии, протеинурия, но моноклональная гаммапатия отсутствовала. В пользу саркоидоза – множественные увеличенные лимфоузлы, протеинурия, рестриктивная кардиомиопатия с утолщением стенок, но поражение легких не фиксировалось. Наличие ГКМП не отрицалось, но по данным ЭхоКГ вновь отсутствовали патогномичные признаки, болезни накопления и системные заболевания были исключены. Пациенту была проведена миоэктомия по Morrow, шовная аннулопластика МК, пластика ТК по De Vega, криолабиринт, радиочастотная абляция правого перешейка, перевязка ушка ЛП. Интраоперационная биопсия подтвердила ГКМП. Операция прошла удачно, пациент выписан на 8-е сутки после хирургического вмешательства без предъявления каких-

либо жалоб. Ритм предсердный. По данным ЭхоКГ: минимальная регургитация на МК и ТК. Толщина МЖП 2,2 см.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Appleton C.P. Evaluation of diastolic function by two-dimensional and Doppler assessment of left ventricular filling including pulmonary venous flow. In: Klein A.L., Garcia M.J. (eds). *Klein & Garcia diastology: clinical approach to diastolic heart failure*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008: 115–43.
2. Vohringer M., Mahrholdt H., Yilmaz A., Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz*. 2007; 32: 129–37. DOI: 10.1007/s00059-007-2972-5.
3. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005; 112 (13): 2047–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
4. Cacoub P., Axler O., De Zuttere D. et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 2000; 151 (8): 611–7.
5. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am. J. Hematol*. 2005; 79: 319–28. DOI: 10.1002/ajh.20381.
6. Cecchi R., Giomi A. Annular vasculitis in association with sarcoidosis. *J. Dermatol*. 1999; 26 (5): 334–6.
7. Yazaki Y., Kamiyoshi Y., Uchikawa S. et al. Is microangiopathy associated with ventricular remodeling in cardiac sarcoidosis. Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. Abstr. 7.
8. Matsumori A., Hara M., Nagai S. et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a manifestation of cardiac sarcoidosis. *Jpn. Circ. J*. 2000; 64 (9): 679–83. DOI: 10.1253/jcj.64.679.
9. Maron B.J., McIntosh C.L., Klues H.G. et al. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 1993; 71 (12): 1089–94. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90578-Z.
10. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
11. Булаева Н.И., Голухова Е.З., Машина Т.В., Шумков К.В. Амилоидоз сердца: клинический случай и литературная справка. *Креативная кардиология*. 2012; 2: 85–9.
12. Алексеева И.С., Сорокин А.В. Взаимосвязь дезадаптивных реакций и ремоделирования сердца у лиц высокой напряженности труда с нормальным артериальным давлением. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2010; вып. 25 (37): 58–61.
13. Васюк Ю.А. (ред.) Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация. М.; 2012.

References

1. Appleton C.P. Evaluation of diastolic function by two-dimensional and Doppler assessment of left ventricular filling including pulmonary venous flow. In: Klein A.L., Garcia M.J. (eds). *Klein & Garcia diastology: clinical approach to diastolic heart failure*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008: 115–43.
2. Vohringer M., Mahrholdt H., Yilmaz A., Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz*. 2007; 32: 129–37. DOI: 10.1007/s00059-007-2972-5.
3. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005; 112 (13): 2047–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
4. Cacoub P., Axler O., De Zuttere D. et al. Amyloidosis and cardiac involvement. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 2000; 151 (8): 611–7.
5. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am. J. Hematol*. 2005; 79: 319–28. DOI: 10.1002/ajh.20381.
6. Cecchi R., Giomi A. Annular vasculitis in association with sarcoidosis. *J. Dermatol*. 1999; 26 (5): 334–6.
7. Yazaki Y., Kamiyoshi Y., Uchikawa S. et al. Is microangiopathy associated with ventricular remodeling in cardiac sarcoidosis. Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm June 16–19 2002. Abstr. 7.
8. Matsumori A., Hara M., Nagai S. et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a manifestation of cardiac sarcoidosis. *Jpn. Circ. J*. 2000; 64 (9): 679–83. DOI: 10.1253/jcj.64.679.
9. Maron B.J., McIntosh C.L., Klues H.G. et al. Morphologic basis for obstruction to right ventricular outflow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 1993; 71 (12): 1089–94. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90578-Z.
10. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu. Hypertrophic cardiomyopathy. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 392 (in Russian).
11. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z., Mashina T.V., Shumkov K.V. Cardiac amyloidosis: clinical case and review. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2012; 2: 85–9 (in Russian).
12. Alekseeva I.S., Sorokin A.V. Relationship of disadaptive reactions and heart remodeling of high-intensive work with normal blood pressure. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*. Series «Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaya kul'tura». 2010. Issue 25 (37): 58–61 (in Russian).
13. Vasyuk Yu.A. (ed.) *Functional diagnostics in cardiology. Modern methods and clinical interpretation*. Moscow; 2012.

Поступила 21.11.2014 г.
Подписана в печать 28.11.2014 г.

Рубрика: неинвазивная аритмология

© А.В. ЯГОДА, Л.Н. ГЛАДКИХ, Н.Н. ГЛАДКИХ, 2014

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.12-008.318:616.127-089.844:616.126.42-007.43

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.3

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ МИОКАРДА И ЭКСПРЕССИЕЙ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА*Тип статьи: оригинальная статья***А.В. Ягода, Л.Н. Гладких, Н.Н. Гладких**ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;
ул. Мира, 310, Ставрополь, 355017, Российская ФедерацияЯгода Александр Валентинович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой;
Гладких Любовь Николаевна, аспирант, e-mail: ngladkih@mail.ru;
Гладких Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент

Цель. Определить взаимосвязь нарушений сердечного ритма с ремоделированием миокарда и экспрессией молекул адгезии у молодых пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. Обследован 61 пациент (48 мужчин, 13 женщин, средний возраст $21,1 \pm 3,5$ года) с первичным ПМК и нарушениями сердечного ритма. Степень пролабирования клапанов и клапанной регургитации – II и менее. Нарушения сердечного ритма были представлены синусовой аритмией, миграцией водителя ритма по предсердиям, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, пароксизмальной наджелудочковой и желудочковой тахикардией, пароксизмальной фибрилляцией предсердий, синдромами и феноменами предвозбуждения желудочков, синдромом ранней реполяризации желудочков, синоатриальной блокадой II степени, атрио-вентрикулярной блокадой I–II степеней, блокадой правой ножки пучка Гиса. Группы сравнения сформировали 17 пациентов с первичным ПМК без аритмического синдрома и 10 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование структурно-функциональных показателей сердца проводили с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-, В- и доплеровском режимах («Vivid-7», Израиль). Плазменные концентрации L-, E-, P-селектинов, молекул адгезии I-го типа – межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1) и сосудистой (VCAM-1) были определены методом иммуноферментного анализа («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Результаты. Пациенты с ПМК независимо от наличия аритмии характеризовались более высокими показателями ударного индекса, что свидетельствовало об объемной перегрузке, обусловленной митральной регургитацией. Наличие легкой и умеренной митральной регургитации не оказывало заметного влияния на возникновение аритмий. В случаях нарушений сердечного ритма при ПМК выявлена гиперэкспрессия ICAM-1 и VCAM-1. Риск клинически значимых аритмий увеличивался при индексе конечного диастолического объема более $61,7 \text{ мл/м}^2$ (относительный риск (ОР) 3,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,9–7,7), индексе конечного систолического объема более $24,3 \text{ мл/м}^2$ (ОР 4,2, 95% ДИ 2,1–8,2), ударном индексе более $45,4 \text{ мл/м}^2$ (ОР 3,3, 95% ДИ 1,7–6,7), концентрации VCAM-1 более $1588,8 \text{ нг/мл}$ (ОР 2,3, 95% ДИ 1,1–4,9).

Заключение. У молодых пациентов с ПМК и нарушениями сердечного ритма имеются структурно-функциональное ремоделирование миокарда и нарушения процессов межклеточного взаимодействия. Установлена взаимосвязь процессов ремоделирования и уровня молекулы VCAM-1 с тяжестью аритмического синдрома.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана; аритмии; ремоделирование миокарда; молекулы адгезии.

RELATIONSHIP OF CARDIAC ARRHYTHMIAS TO MYOCARDIAL REMODELING AND EXPRESSION OF ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE**A.V. Yagoda, L.N. Gladkikh, N.N. Gladkikh**Stavropol' State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation;
ulitsa Mira, 310, Stavropol', 355017, Russian Federation

Yagoda Aleksandr Valentinovich, MD, DM, Professor, Chief of Chair;
Gladkikh Lyubov' Nikolaevna, Postgraduate, e-mail: ngladkih@mail.ru;
Gladkikh Natal'ya Nikolaevna, MD, DM, Associate Professor

Objective. To identify the relationship of cardiac arrhythmias to myocardial remodeling and levels of adhesion molecules in young patients with mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. 61 patients (48 men and 13 women, aged 21.1 ± 3.5 years) with primary MVP and cardiac arrhythmias were examined. The degrees of mitral prolapse and regurgitation were not over moderate. The pattern of arrhythmias included sinus arrhythmia, wandering atrial pacemaker, premature atrial and ventricular contraction, paroxysmal atrial and ventricular tachycardia, paroxysmal atrial fibrillation, syndrome and phenomenon of ventricular preexcitation, early ventricular repolarization syndrome, second-degree sinoatrial block, first- and second-degree atrioventricular blocks, right bundle branch block. The comparison groups consisted of 17 age- and sex-matched patients with primary MVP without arrhythmias and 10 healthy subjects. To study the structural and functional cardiac parameters, the transthoracic echocardiography with M-mode, two-dimensional and Doppler examination was carried ("Vivid-7", Israel). Circulating levels of plasma L-, E-, P-selectines, cell adhesion molecules 1 type – intercellular (ICAM-1), platelet/endothelial (PECAM-1) and vascular (VCAM-1) were measured by using ELISA kits commercially available ("Bender MedSystems GmbH", Austria).

Results. Regardless of the arrhythmias, the patients with MVP had higher stroke index causing volume overload as a result of the mitral regurgitation. There was no significantly evidence of mild or moderate mitral regurgitation influence on arrhythmogenesis. The increased expression of ICAM-1 u VCAM-1 was observed for patients with MVP and arrhythmias. Risk of clinical significant arrhythmias increased in cases of end diastolic volume index more 61.7 ml/m^2 (relative risk (RR) 3.9, 95% confidence interval (CI) 1.9–7.7), end systolic volume index more 24.3 ml/m^2 (RR 4.2, 95% CI 2.1–8.2), stroke index more 45.4 ml/m^2 (RR 3.3, 95% CI 1.7–6.7), VCAM-1 level more 1588.8 ng/ml (RR 2.3, 95% CI 1.1–4.9).

Conclusion. Myocardial remodeling and dysregulation of cell adhesion proteins are recorded in young patients with MVP and arrhythmias. Relationship of severity of arrhythmic syndrome to myocardial remodeling and VCAM-1 level was revealed.

Key words: mitral valve prolapse; arrhythmias; myocardial remodeling; adhesion molecules.

Введение

Проблема нарушений сердечного ритма занимает особое место у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) в связи с высокой частотой встречаемости (64,4–90,6%) и различной клинической значимостью [1, 2]. У одних больных сердечные аритмии имеют вполне доброкачественный характер, у других вызывают кардиальный дискомфорт и ухудшают качество жизни, существенно не влияя на прогноз, у третьих – носят потенциально жизнеугрожающий характер. В некоторых случаях нарушения ритма и проводимости при ПМК манифестируют внезапной сердечной смертью [3–5]. Все это создает трудности в стратификации риска и определении тактики ведения, особенно если принять во внимание преимущественно молодой возраст пациентов с ПМК.

В большинстве случаев ПМК рассматривают как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [1, 6]. Системный дефект соединительной ткани проявляется при этом не только отдельными внешними и/или внутренними аномалиями развития, но и нарушениями синтеза и распада белков экстрацеллюлярного матрикса, матриксных металлопротеиназ, ростовых факторов, цитокинов [6, 7]. Последние, как известно, играют ключевую роль при острых

и хронических гемодинамических, метаболических и воспалительных стрессах, способных вызывать структурное ремоделирование сердца, в результате чего в том числе развиваются и прогрессируют аритмии [8].

Ремоделирование миокарда при ПМК проявляется увеличением ударного и минутного объемов, конечных диастолического и систолического объемов, а также тенденцией к снижению фракции выброса, свидетельствующих о гиперфункции миокарда левого желудочка и его объемной перегрузке, обусловленной митральной регургитацией [7, 9]. По мнению Y. Turker и соавт., умеренная или тяжелая митральная регургитация является единственным предиктором наджелудочковых и желудочковых аритмий у пациентов с ПМК [10, 11]. С другой стороны, обратная корреляция фракции выброса левого желудочка и частоты возникновения парной желудочковой экстрасистолии прослеживалась и у пациентов с ПМК без значимой митральной регургитации [12].

Работы последних лет демонстрируют причинную связь аритмий при ПМК не столько с митральной регургитацией и «механическим стрессом» пролабирующей створки, сколько с системным дефектом соединительной ткани. Высказано предположение, что влияние наслед-

ственных нарушений соединительной ткани на ремоделирование сердца и частоту аритмий реализуется через нарушение метаболизма миокарда, которое связано со свойственным синдрому соединительнотканной дисплазии нарушением межклеточных взаимодействий [13]. Клинические данные о взаимосвязи аритмий с ремоделированием миокарда и клеточной дисрегуляцией при дисплазии соединительной ткани, в частности при ПМК, отсутствуют. Вместе с тем оценка роли медиаторов межклеточных взаимодействий и ремоделирования миокарда в формировании тяжести аритмического синдрома может быть использована для оптимизации диагностических подходов и определения риска развития прогностически значимых нарушений сердечного ритма.

Целью настоящей работы явилось определение взаимосвязи нарушений сердечного ритма с ремоделированием миокарда и экспрессией молекул адгезии у молодых пациентов с ПМК.

Материал и методы

Обследован 61 пациент (48 мужчин, 13 женщин, средний возраст $21,1 \pm 3,5$ года) с первичным ПМК и нарушениями сердечного ритма. Диагноз был подтвержден фенотипическим анализом и лабораторно-инструментальными методами, включавшими в том числе эхокардиографию («Vivid-7», Израиль), суточное мониторирование ЭКГ («Кардиотехника-04», Россия) [14]. Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18–35 лет с первичным ПМК; нарушения сердечного ритма и проводимости. Критериями исключения из исследования являлись наследственные синдромы (Марфана, Элерса–Данло и др.); другая сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца, травмы грудной клетки и т. п.); острые и хронические в периоде обострения заболевания внутренних органов; эндокринная патология; злокачественные заболевания; беременность и послеродовой период. Пациенты отрицали злоупотребление алкоголем, прием наркотических веществ. Курение (1–2 сигареты в день в течение 3–4 лет) отметили 6,6% пациентов.

Степень выраженности системного вовлечения соединительной ткани составила 2 [1,0–3,0] балла. Среди внешних диспластических признаков чаще всего встречались: астенический тип

конституции – 55,7% случаев, продольное плоскостопие – 32,8%, сколиоз – 31,1%, нарушения роста и скученность зубов – 27,9%. Реже были отмечены: высокое «арковидное» небо – 19,8%, арахнодактилия – 18,0%, воронкообразная деформация грудной клетки I степени – 16,4%, гипермобильность суставов – 8,2%, атрофические стрии – 4,9%.

По данным ЭхоКГ митральному пролапсу сопутствовали аномально расположенные хорды левого желудочка – 93,4% наблюдений, открытое овальное окно – 13,1%, аневризма межпредсердной перегородки – 13,1%, двухстворчатый аортальный клапан – 6,6%, пролапс трикуспидального клапана – 1,6%, увеличенная евстахиева заслонка – 1,6%. При этом в 93,4% случаев регистрировались комбинации 2–4 аномалий сердца. Степень пролабирования клапанов и клапанной регургитации была II и менее.

Нарушения сердечного ритма были представлены синусовой аритмией в 44,3% случаев; миграцией водителя ритма по предсердиям – 16,4%; наджелудочковой экстрасистолией (одиночной) – 52,5%, в том числе частой – 6,6%, парной – 24,6%, групповой – 13,1%; пароксизмальной наджелудочковой тахикардией – 6,6%; пароксизмальной фибрилляцией предсердий – 1,6%; желудочковой экстрасистолией (одиночной) – 26,2%, в том числе частой – 8,2%, полиморфной – 4,9%, парной – 11,5%, групповой – 1,6%; синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) – 3,3%, феноменами ВПУ – 9,8% и Клерка–Леви–Кристеско (КЛК) – 3,3%; синдромом ранней реполяризации желудочков (РРЖ) – 21,3%; синоатриальной (СА) блокадой II степени; атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени – 6,6%, II степени 1-го типа – 14,8% и 2-го типа – 1,6%; неполной блокадой правой ножки пучка Гиса – 9,8%.

Продолжительность аритмического анамнеза составила 2 [1,0–4,0] года. Прием антиаритмических препаратов (аллапинин, кораксан, сотагексал, конкор), а также магнерота в анамнезе отмечен у 11,5% больных ПМК. На момент обследования указанные препараты не принимались в течение 5 и более периодов полувыведения. Отягощенная по аритмиям наследственность не прослеживалась.

Группу сравнения составили 17 пациентов (14 мужчин, 3 женщины, средний возраст $22,8 \pm 4,9$ года) с ПМК без аритмического синдрома, сопоставимые по степени выраженности системного вовлечения соединительной ткани,

характеру аномалий сердца. Контролем служили 10 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование структурно-функциональных показателей сердца осуществляли методом ЭхоКГ в М-, В- и доплеровском режимах. Оценивали линейные и объемные показатели: диаметр аорты (Ао), размер левого предсердия (ЛП), конечные диастолический (КДР) и систолический размеры (КСР), конечные диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, размеры правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), а также скорости трансклапанных кровотоков. Рассчитывали массу миокарда левого желудочка [15].

Плазменные концентрации L-, E-, P-селективных, молекул адгезии 1-го типа – межклеточной (ICAM-1), тромбоцитарно-эндотелиальной (PECAM-1) и сосудистой (VCAM-1) были определены методом иммуноферментного анализа («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Статистический анализ проводился с помощью программ «Biostat 4.0» и «AtteStat 10.5.1». Количественные показатели, имеющие нормальное распределение значений, представлены в виде средних значений (M) плюс-минус стандартное отклонение (SD). Факт нормальности распределения подтверждался критерием Смирнова. С целью определения различий между группами для количественных переменных использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Ньюмена–Кейлса. При отсутствии нормального распределения значений результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом: 25-й и 75-й перцентили. Использовали критерии Крускала–Уоллиса (для выявления различий в совокупности 3 и более групп), Данна (при сравнении изменений между 3 и более группами). Статистически значимыми считались значения при уровне достоверности $p < 0,05$. Оценивали относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

По данным ЭхоКГ линейные и объемные параметры у больных ПМК с аритмией и без таковой оценивались как идентичные и соответствующие контрольным величинам. Скорости кровотоков на митральном, аортальном и легочном клапанах в сравниваемых группах с ПМК также были практически одинаковыми, вместе с тем существенно превышающими показатели у здоровых людей (табл. 1).

Индексация эхокардиографических параметров на площадь поверхности тела (для нивелирования антропометрических особенностей) также не показала достоверных различий структурно-функционального состояния миокарда в сравниваемых группах ПМК: независимо от наличия аритмии пациенты характеризовались более высокими показателями ударного индекса, что свидетельствовало об объемной перегрузке, обусловленной митральной регургитацией.

Частота митральной регургитации I степени в группах ПМК с аритмией и без таковой составила соответственно 45,9 и 41,2% ($p > 0,05$), II степени – 54,1 и 58,8% ($p > 0,05$), то есть наличие легкой или умеренной митральной регургитации не оказывало заметного влияния на возникновение аритмий.

Принимая во внимание различную клиническую и прогностическую значимость аритмических событий, мы выделили 3 группы ПМК с нарушениями сердечного ритма. В 1-ю вошли 20 больных с клинически значимыми аритмиями (пароксизмальные наджелудочковая и желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, синдром ВПУ, СА- и АВ-блокады II степени). Данные литературы о возможности развития тахикардии и даже внезапной смерти у бессимптомных пациентов с феноменами предвозбуждения желудочков и синдромом РРЖ [8, 16] послужили основой формирования 2-й группы ($n=16$). Третью группу составили больные ($n=25$) с клинически незначимыми аритмиями (синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям, наджелудочковая экстрасистолия, редкая одиночная желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада I степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса).

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у больных ПМК с учетом аритмии (M±SD)

Показатель	ПМК		Здоровые (n=10)
	с аритмией (n=61)	без аритмий (n=17)	
Ао, см	2,4±0,3	2,4±0,2	2,5±0,5
ЛП, см	3,2±0,3	3,3±0,3	3,1±0,4
КДР, см	4,9±0,5	4,9±0,4	4,6±0,1
КСР, см	3,1±0,4	3,1±0,4	3,1±0,1
КДО, мл	110,8±34,8	104,4±28,8	99,6±7,9
КСО, мл	35,3±14,3	31,3±12,4	38,6±5,2
ТМЖП, мм	8,0±0,9	7,6±1,9	8,3±0,6
ТЗСЛЖ, мм	7,9±0,8	7,5±1,9	7,8±0,7
ММЛЖ, г	155,4±39,8	166,7±60,5	156,4±11,2
УО, мл	75,1±20,8	73,1±18,1	69,7±9,4
ФВ ЛЖ, %	67,3±4,1	67,5±4,1	69,4±2,8
ПП, см	3,1±0,3	3,2±0,4	2,9±0,3
ПЖ, см	2,2±0,2	2,3±0,2	2,1±0,1
Кровоток, см/с			
трансмитральный	97,6±13,8*	93,9±15,4*	80,0±10,0
транстрикуспидальный	76,3±10,1	80,0±12,6	70,0±9,8
трансаортальный	137,4±25,3*	139,8±17,3*	108,7±13,4
на легочном клапане	102,7±13,1*	106,5±13,6*	90,0±11,1

* $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми.

Примечание. ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Таблица 2

Индексированные к площади поверхности тела показатели ЭхоКГ у больных ПМК с учетом характера аритмического синдрома (M±SD)

Показатель	ПМК с аритмиями			ПМК без аритмий (n=17)	Здоровые (n=10)
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=25)		
ИЛП, см/м ²	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,1	1,6±0,3
ИКДО, мл/м ²	70,3±14,9*/**	62,2±10,8	55,6±14,3	61,6±8,6	56,8±2,3
ИКСО, мл/м ²	24,0±5,1**/**	20,0±6,2	17,1±6,1	18,3±5,4	20,4±2,3
ИММЛЖ, г/м ²	86,0±17,4	77,7±12,1	83,7±19,1	89,8±26,5	83,3±8,2
УИ, мл/м ²	46,1±9,6*/**	41,6±8,2	38,4±8,7	43,3±5,1*	34,9±5,1
ИПП, см/м ²	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2
ИПЖ, см/м ²	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,2	1,3±0,2

* $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми; ** $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой ПМК с аритмиями; *** $p < 0,05$ в сравнении с группой ПМК без аритмий.

Примечание. ИЛП – индекс левого предсердия; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; УИ – ударный индекс; ИПП – индекс правого предсердия; ИПЖ – индекс правого желудочка.

Сравнительная оценка структурно-функциональных параметров миокарда у больных ПМК с учетом характера аритмического синдрома представлена в таблице 2.

В случаях клинически значимых аритмий очевидным было повышение ИКДО и УИ, а также превышение по сравнению с 3-й группой ПМК значений ИКДО, ИКСО и УИ. У больных с гемо-

динамически значимыми нарушениями ритма ИКСО был выше, чем в группе ПМК без аритмий. Выявленные различия могут быть использованы для оценки риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма у пациентов с ПМК. Так, повышение ИКДО более 61,7 мл/м² увеличивало риск клинически значимых аритмий в 3,9 раза (95% ДИ 1,9–7,7), ИКСО более

Таблица 3

Селектины и молекулы клеточной адгезии у больных ПМК с наличием и отсутствием аритмии [Ме (P₂₅–P₇₅)]

Показатель, нг/мл	ПМК		Здоровые (n=10)
	с аритмиями (n=61)	без аритмий (n=17)	
L-селектин	4980,0 [4160,0–5200,0]	5100,0 [3720,0–5200,0]	5200,0 [3550,0–6600,0]
E-селектин	43,5 [34,5–56,9]	43,0 [36,5–55,0]	36,5 [28,0–38,3]
P-селектин	104,0 [77,4–139,1]	96,4 [82,4–142,9]	105,9 [93,7–145,9]
sICAM-1	724,8 [606,0–1010,0]*	673,8 [626,1–776,0]	576,9 [560,5–617,0]
sPECAM-1	48,1 [36,8–61,9]	50,8 [41,3–59,6]	56,7 [53,0–70,0]
sVCAM-1	920,0 [675,0–1245,0]*	775,0 [655,0–925,0]	500,0 [313,8–765,0]

* p < 0,05 в сравнении со здоровыми.

Таблица 4

Селектины и молекулы клеточной адгезии у больных ПМК с учетом характера аритмического синдрома [Ме (P₂₅–P₇₅)]

Характеристика	ПМК с аритмиями			ПМК без аритмий (n=17)	Здоровые (n=10)
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=25)		
L-селектин	4720,0 [4240,0–5100,0]	5080,0 [4640,0–5225,0]	4900,0 [4000,0–5200,0]	5100,0 [3720,0–5200,0]	5200,0 [3550,0–6600,0]
E-селектин	43,5 [37,0–60,3]	48,3 [37,3–60,5]	42,0 [29,5–51,0]	43,0 [36,5–55,0]	36,5 [28,0–38,3]
P-селектин	110,5 [76,5–140,8]	104,2 [87,4–122,9]	97,1 [74,8–140,3]	96,4 [82,4–142,9]	105,9 [93,7–145,9]
sICAM-1	703,6 [610,6–970,6]	755,8 [635,5–946,1]	714,2 [600,1–1140,0]	673,8 [626,1–776,0]	576,9 [560,5–617,0]
sPECAM-1	53,4 [42,4–64,9]	47,2 [35,3–66,5]	47,7 [33,8–55,8]	50,8 [41,3–59,6]	56,7 [53,0–70,0]
sVCAM-1	917,5* [710,0–1636,3]	912,5 [715,0–1042,5]	925,0 [613,8–1245,0]	775,0 [655,0–925,0]	500,0 [313,8–765,0]

* p < 0,05 в сравнении со здоровыми.

24,3 мл/м² – в 4,2 раза (95% ДИ 2,1–8,2), УИ более 45,4 мл/м² – в 3,3 раза (95% ДИ 1,7–6,7).

Не установлено различий аритмического синдрома в группах ПМК с разной выраженностью митральной регургитации (p > 0,05).

Исследование плазменных концентраций селектинов и молекул клеточной адгезии выявило в случаях нарушения сердечного ритма при ПМК гиперэкспрессию ICAM-1 и VCAM-1. Концентрации молекул адгезии в группе ПМК без аритмий оценивались как соответствующие контрольным величинам (табл. 3).

Концентрации ICAM-1 и VCAM-1 в плазме крови больных ПМК независимо от клинической значимости аритмий имели отчетливую тенденцию к повышению по сравнению с нормой (p > 0,05). Однако достоверно указанная направленность к увеличению была доказана лишь в отношении VCAM-1 при ПМК с гемодинамически значимыми аритмиями (табл. 4).

Расчет предикторной ценности плазменной концентрации VCAM-1 показал, что увеличение ее уровня в диапазоне от одного до двух верхних границ нормы (794,4–1588,8 нг/мл) не обладало способностью достоверно предсказывать клинически значимые нарушения сердечного ритма (ОР 0,6, 95% ДИ 0,3–1,5). Вместе с тем при уровне VCAM-1 более двух верхних границ нормы (более 1588,8 нг/мл) риск возникновения клинически и прогностически значимых аритмий при ПМК возрастал в 2,3 раза (95% ДИ 1,1–4,9).

Обсуждение

Ремоделирование сердца, клинически проявляющееся в изменении размера, формы и функции органа, – общепризнанный фактор детерминации сердечно-сосудистых осложнений, включая нарушения сердечного ритма [8, 17].

Отличительной особенностью ремоделирования миокарда при ПМК является объемная перегрузка ЛЖ вследствие митральной регургитации, которую нередко рассматривают в качестве единственного предиктора аритмий при ПМК [10, 11].

В нашем исследовании морфофункциональные показатели сердца у больных ПМК с аритмическим синдромом и без такового оценивались как идентичные и в целом отражали гиперфункцию миокарда ЛЖ, его объемную перегрузку, а наличие митральной регургитации (I–II степени) не было связано с частотой регистрации нарушений сердечного ритма. С этих позиций можно предположить наличие других, не связанных с митральной регургитацией и обусловленной ей гемодинамической нагрузкой факторов, обладающих проаритмогенной активностью.

Процесс ремоделирования, как известно, определяется изменениями на молекулярном и клеточном уровнях [17], которые способны реализоваться в том числе посредством активации молекул адгезии. Доказательством является установленная взаимосвязь между ИММЛЖ, миокардиальным стрессом и E-селектином [18].

Связанные с молекулами адгезии нарушения гемостаза также могут иметь значение в аритмогенезе [19]. Существенно, что нарушение процессов межклеточного взаимодействия, опосредованное ICAM-1 и VCAM-1, было зафиксировано только в группе ПМК с аритмиями. В этой связи заслуживают внимания данные об определяющем значении молекул адгезии в аритмогенезе, полученные преимущественно в эксперименте [20], и сведения о растворимых ICAM-1 и VCAM-1 в качестве маркеров эндотелиоза [21], при том что роль эндотелиального повреждения в патогенезе фибрилляции предсердий считается доказанной [22].

Увеличение плазменных концентраций ICAM-1 и VCAM-1 может оказаться вполне закономерным, если расценивать аритмии как расстройства, связанные с воспалительным процессом. Однако воспаление — это только одна из возможных причин повышения молекул адгезии у больных с сердечной патологией. Так, даже в случаях прогрессирующего ревматического поражения клапанов сердца их гиперпродукция в большей степени связывалась с гемодинамическими нарушениями, чем с воспалительным процессом [23].

С другой стороны, повышенное образование растворимых молекул адгезии, обладающих

многосторонним воздействием (регенераторным, иммуномодулирующим, обеспечивающим постоянство внутренней среды и устойчивость физиологических функций организма), может учитываться как самостоятельный фактор сердечно-сосудистого ремоделирования.

Закономерно, что статистически значимое нарастание показателей ИКДО, ИКСО и УИ зафиксировано именно в группе ПМК с гемодинамически значимыми аритмиями, в которой наблюдалась аналогичная тенденция динамики VCAM-1. Эти данные подтверждают мнение о структурно-функциональных модификациях при ремоделировании ЛЖ как результате перестройки клеточных процессов [17].

Представляет интерес сообщение о роли циркулирующей VCAM-1 в качестве независимого предиктора фибрилляции предсердий после аортокоронарного шунтирования. Предполагается важная роль этой молекулы в прогнозе кардиоваскулярного риска в целом [22], включая случаи возникновения ретромбоза после стентирования коронарных артерий [21]. Это дает основание считать, что гиперэкспрессия VCAM-1 при клинически значимых аритмиях у больных ПМК отражает выраженное нарушение процессов межклеточного взаимодействия и делает возможным разработку прогностической концепции для стратификации аритмий у молодых пациентов с ПМК на основе определения уровня сосудистой молекулы адгезии 1-го типа в крови.

Таким образом, формирование аритмического синдрома у молодых пациентов с ПМК сопряжено не только со структурно-функциональными особенностями сердца, но и с нарушением процессов межклеточного взаимодействия. Вполне вероятно, что лежащая в основе ПМК соединительнотканная дисплазия со свойственными ей множественными молекулярными дефектами компонентов соединительной ткани и ферментов, участвующих в их биосинтезе и фибриллогенезе [24], предопределяет нарушение межклеточных контактов и в целом процесс становления и прогрессирования сердечного ремоделирования — основы электрической нестабильности миокарда.

Заключение

У молодых пациентов с ПМК и нарушениями сердечного ритма имеются структурно-функциональное ремоделирование миокарда и

нарушения процессов межклеточного взаимодействия в виде увеличенных плазменных ICAM-1 и VCAM-1. Установлена взаимосвязь показателей ремоделирования ЛЖ и уровня повышения молекулы VCAM-1 с тяжестью аритмического синдрома. Риск возникновения гемодинамически значимых аритмий существенно возрастает при ИКДО более 61,7 мл/м², ИКСО более 24,3 мл/м², УИ более 45,4 мл/м² и плазменной концентрации VCAM-1 более 1588,8 нг/мл.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: СтГМА; 2005: 248.
2. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и соавт. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2008; 6: 43–7.
3. Пронина Е.Н., Тарасов Н.А. Внезапная сердечная смерть у молодых – случайность или закономерность? *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2: 22–4.
4. Anders S., Said S., Schulz F. et al. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic. Sci. Int.* 2007; 171 (2–3): 127–30. DOI: 10.1016/j.forsciint. 2006.10.011.
5. Ismajli J., Shabani X., Manaj R. et al. Mitral valve prolapse, atrial flutter, and syncope in a young female patient. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12 (11): CS110-3.
6. Земцовский Э.В. Пропалс митрального клапана. СПб: Общество «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской области; 2010: 160.
7. Гладких Н.Н. Пропалс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ставрополь; 2009: 40.
8. Кэм А.Дж., Люшер Т.Ф., Серруис П.В. (ред.) Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 1480.
9. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. М.; 2005: 160.
10. Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 26 (2): 139–45. DOI: 10.1007/s10554-009-9514-6.
11. Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of atrial arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol.* 2009; 64 (6): 755–60.
12. Malev E., Reeva S., Timofeev E. et al. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolapse. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 4747.
13. Земцовский Э.В., Лобанов М.Ю., Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Вестник аритмологии*. 2009; 56: 14–9.
14. Наследственные нарушения соединительной ткани. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). *Российский кардиологический журнал*. 2013; 1 (99), приложение 1.
15. Вилкеншоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. М.; 2007: 240.
16. Лиманкина И.Н. Диагностическое значение J-волны. *Вестник аритмологии*. 2012; 68: 53–60.
17. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости*. 2008; 11: 7–13.
18. Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.Н. и соавт. Экспрессия молекул межклеточной адгезии и ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца. В материале Росс. нац. конгресса кардиологов. М.; 2009: 140.
19. Пугачев Ю.А., Ивашкина Е.П., Тарловская Е.И. и соавт. Идиопатические аритмии сердца: гемостаз и фибринолиз. *Вестник аритмологии*. 1999; 12: 29–31.
20. Li J., Patel V.V., Radice G.L. Dysregulation of cell adhesion proteins and cardiac arrhythmogenesis. *Clin. Med. Res.* 2006; 4 (1): 42–52. DOI: 10.3121/cm.4.1.42.
21. Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. *Фундаментальные исследования*. 2012; 8: 271–3.
22. Verdjeo H., Roldan J., Garcia L. et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 150 (3): 270–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.033.
23. Davutoglu V., Celik A., Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J. Heart Valve. Dis.* 2005; 14: 251–6.
24. Яковлев В.М., Готов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь; 2005: 234.

References

1. Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Small heart anomalies. Stavropol': StGMA; 2005: 248 (in Russian).
2. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Druk I.V. et al. Cardiac arrhythmias in undifferentiated connective tissue dysplasia. *Lechaschiy Vrach*. 2008; 6: 43–7 (in Russian).
3. Pronina E.N., Tarasov N.A. Sudden cardiac death in young people: random or predictable? *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2010; 2: 22–4 (in Russian).
4. Anders S., Said S., Schulz F. et al. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic. Sci. Int.* 2007; 171 (2–3): 127–30. DOI: 10.1016/j.forsciint. 2006.10.011.
5. Ismajli J., Shabani X., Manaj R. et al. Mitral valve prolapse, atrial flutter, and syncope in a young female patient. *Med. Sci. Monit.* 2006; 12 (11): CS110-3.
6. Zemtsovskiy E.V. Mitral valve prolapse. Saint Petersburg; 2010; 160 (in Russian).
7. Gladkikh NN. Mitral valve prolapse: clinical and pathogenetic analysis on position connective tissue dysplasia: Abstract of the thesis of MD. Stavropol'; 2009: 40 (in Russian).
8. Camm A.J., Lüsher T.F., Serruys P.W. (eds). The ESC textbook of cardiovascular medicine: translation from English edited by Shlyakhto E.V. M.: GEOTAR-Media; 2011: 1480 (in Russian).
9. Klemenov AV. Undifferentiated connective tissue dysplasia. Moscow, 2005; 136 (in Russian).
10. Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 26 (2): 139–45. DOI: 10.1007/s10554-009-9514-6.
11. Turker Y., Ozaydin M., Acar G. et al. Predictors of atrial arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol.* 2009; 64 (6): 755–60.
12. Malev E., Reeva S., Timofeev E. et al. Echocardiographic and biochemical predictors of ventricular arrhythmias in young patients with mitral valve prolapse. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 4747.
13. Zemtsovskiy E.V., Lobanov M.Yu., Davtyan K.U. Dysplastic syndromes and phenotypes as predictors of atrial fibrillation paroxysms in patients with stable coronary artery disease. *Vestnik Aritmologii*. 2009; 56: 14–9 (in Russian).
14. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnostic and treatment. Russian guidelines (I revision). *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2013; 1 (99), Suppl. 1. (in Russian).
15. Wilkenshoff U., Kruck I. Reference book on echocardiography: translation from German. Moscow; 2007: 240 (in Russian).
16. Limankina I.N. Diagnostic value of J-wave. *Vestnik Aritmologii*. 2012; 68: 53–60 (in Russian).
17. Nechesova T.A., Korobko I.Yu., Kuznetsova N.I. Left ventricle remodeling: pathogenesis and methods of evaluation. *Meditinskije Novosti*. 2008; 11: 7–13 (in Russian).

18. Zakirova A.N., Zakirova N.E., Karamova I.N. et al. Expression of intercellular adhesion molecules and myocardial remodeling in ischemic heart disease. In materials of Russian national congress of cardiologists. Moscow; 2009: 140 (in Russian).
19. Pugachev Yu.A., Ivashkina E.P., Tarlovskaya E.I. et al. Idiopathic arrhythmias: hemostasis and fibrinolytic system. *Vestnik Aritmologii*. 1999; 12: 29–31 (in Russian).
20. Li J., Patel V.V., Radice G.L. Dysregulation of cell adhesion proteins and cardiac arrhythmogenesis. *Clin. Med. Res.* 2006; 4 (1): 42–52. DOI: 10.3121/cm.4.1.42.
21. Akimtseva E.A., Kotovschikova E.F. Markers of endothelial dysfunction as development predictor coronary stent re-thrombosis. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2012; 8: 271–3 (in Russian).
22. Verdjeo H., Roldan J., Garcia L. et al. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 150 (3): 270–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.033.
23. Davutoglu V., Celik A., Aksoy M. Contribution of selected serum inflammatory mediators to the progression of chronic rheumatic valve disease, subsequent valve calcification and NYHA functional class. *J. Heart Valve. Dis.* 2005; 14: 251–6.
24. Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V. Immunopathological syndromes in hereditary dysplasia of connective tissue. Stavropol'; 2005: 234 (in Russian).

Поступила 21.11.2014 г.

Подписана в печать 28.11.2014 г.

© О.Л. БОКЕРИЯ, Т.С. БАЗАРСАДАЕВА, В.А. ШВАРЦ, А.А. АХОБЕКОВ, 2014

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.12-008.313.2:615.22:616.132.2-089.168

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Тип статьи: оригинальная статья

О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева, В.А. Шварц, А.А. Ахобеков

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. научн. сотр., зам. заведующего отделением;

Базарсадаева Татьяна Сономовна, канд. мед. наук, ст. научн. сотр.;

Шварц Владимир Александрович, канд. мед. наук, мл. научн. сотр.;

Ахобеков Альберт Амалиевич, аспирант, кардиолог, e-mail: albert-t7@mail.ru

Введение. Развитие фибрилляции предсердий (ФП) после операций на открытом сердце связано с системным и местным воспалительным процессом. При этом повышается уровень маркеров воспаления. Статины за счет противовоспалительных свойств показали хорошие результаты в профилактике развития ФП после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Тем не менее другие исследования не смогли продемонстрировать их антиаритмический эффект.

Цель. Оценить роль приема статинов в первичной и вторичной профилактике ФП после АКШ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 225 историй болезни пациентов после АКШ, выполненных в 2013 г. Были выделены две группы: в 1-й больные не принимали статины, во 2-й – получали статиноотерапию. Ко 2-й группе были отнесены пациенты, которые не менее трех дней до операции и все дни после операции получали статины. Факт развития послеоперационной ФП был определен как эпизод ФП более 5 мин в течение 7 сут после операции.

Результаты. В 1-ю группу вошли 93 (41%) пациента, во 2-ю – 132 (59%). Частота развития ФП в 1-й группе составила 29%, во 2-й – 9%, $p=0,0001$. Количество лейкоцитов на 4-е сутки в 1-й группе 10,9 (9; 13) против 9,1 (7,6; 10) во 2-й группе, $p=0,000002$. Было отмечено, что количество лейкоцитов на 1-е сутки также было ниже во 2-й группе, однако без статистической

значимости – 10,4 (7,5; 12,3) против 9,5 (7,4; 12), $p=0,39$. Пароксизмы ФП в 1-й группе развивались в более ранние сроки после операции – на 2-е сутки (2; 3), чем во 2-й группе – на 3-и сутки (3; 4,5), $p=0,039$. Максимальный уровень лейкоцитов был отмечен в день возникновения ФП. Количество лейкоцитов в 1-е сутки после операции – 10,4 (7,5; 12,3), на 4-е сутки – 10,9 (9; 13), в день развития ФП – 12,3 (10; 14), $p=0,0083$ (поправка Бонферрони, $p<0,016$). При оценке риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса. Статистическая значимость клинических параметров была получена для показателей: «предшествующая ФП», $p=0,002$, и «статины», $p=0,001$ ($\chi^2=38,42$, $p<0,001$). Риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью Кокса составил для показателей «предшествующая ФП» – 3,68; «статины» – 0,31.

Выводы. В проведенном исследовании применение статинов до и после АКШ явилось эффективным методом профилактики ФП в раннем послеоперационном периоде. Противовоспалительные свойства статинов – один из факторов, объясняющий их антиаритмическое свойство.

Ключевые слова: статины; фибрилляция предсердий; аортокоронарное шунтирование.

EFFICACY OF STATIN THERAPY IN THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

O.L. Bockeria, T.S. Bazarsadaeva, V.A. Shvartz, A.A. Akhobekov

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Bazarsadaeva Tat'yana Sonomovna, MD, PhD, Senior Research Associate;

Shvartz Vladimir Aleksandrovich, MD, PhD, Junior Research Associate;

Akhobekov Al'bert Amalievich, Postgraduate, Cardiologist, e-mail: alber-t7@mail.ru

Introduction. The onset of atrial fibrillation (AF) after open-heart surgical interventions is related to systemic and local inflammatory process. This is associated with the increases in the levels of inflammatory markers. Due to the anti-inflammatory properties of statins, statin therapy seems to be effective in the prevention of AF after coronary artery bypass grafting (CABG). However, other studies failed to demonstrate any anti-arrhythmic effect of statins.

Objective. To assess the role of statin therapy in the primary and secondary prevention of AF after CABG.

Material and methods. A retrospective analysis of 225 medical records from the register of CABG interventions in 2013 was performed. The cases selected were divided in two groups. The first group included those patients who received no statin therapy and the second group included those patients who did receive statin therapy for at least three days prior to the operation and for all days postoperatively. A postoperative AF event was defined as an AF episode occurring in the first 6 days after surgery and lasting for more than 5 minutes.

Results. The first group included 93 (41%) patients and the second group 132 (59%) patients. The rate of AF was 29% in Group 1 and 9% in Group 2 ($p=0,0001$). On Day 4 after surgery, leucocytes count was 10.9 (9; 13) in the first group and 9.1 (7,6; 10) in the second group ($p=0,000002$). On Day 1, leucocytes count was also lower in the second group but the difference was insignificant [9.5 (7.4; 12) vs 10.4 (7.5; 12.3), $p=0,39$]. AF paroxysms occurred earlier in the first group than in the second group [Day 2 (2; 3) vs Day 3 (3; 4.5), $p=0,039$]. An analysis of leucocytes count day-to-day changes was performed in a subgroup of patients who developed AF postoperatively. The analysis showed that peak leucocytes concentrations occurred on the day of onset of arrhythmia. In this subgroup, leucocytes count increased from 10.4 (7.5; 12.3) on Day 1 after surgery to 10.9 (9; 13) on Day 4 after surgery and to 12.3 (10; 14) on the day of onset of AF ($p=0,0083$; $p<0,016$ after application of the Bonferroni correction). The risk of occurrence of postoperative AF was evaluated using the Cox model of regression. «Prior AF» and «Statin use» were found to be statistically meaningful ($p=0,002$ and $p=0,001$, respectively; $\chi^2=38,42$, $p<0,001$). In accordance with the Cox model of regression, the risk of AF was 3.68 for «Prior AF» and 0.31 for «Statin use».

Conclusion. In this study, statin therapy prior to and after CABG was found to be an effective method of prevention of AF in the early postoperative period. An anti-inflammatory property demonstrated by statins is one of the factors which may explain their antiarrhythmic effect.

Key words: statins; atrial fibrillation; coronary artery bypass grafting.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение ритма сердца, возникающее после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Частота развития ФП после АКШ, по данным разных авторов, составляет 25–30% [1–4]. Возникновение ФП ассоциируется с высоким риском развития послеоперационных осложнений:

нарушений гемодинамики, инсульта, инфаркта миокарда. Все эти осложнения приводят к более длительному пребыванию пациента в стационаре и большим экономическим затратам [5–7].

Некоторые исследователи предложили профилактический прием амиодарона и бета-адреноблокаторов для снижения риска развития послеоперационной ФП [8–10]. Стоит учитывать, что

подобная профилактика не всегда безопасна в связи с побочными эффектами перечисленных препаратов: гипотензия и брадикардия на фоне приема бета-адреноблокаторов и проаритмогенный эффект от амиодарона [11]. Сложности профилактики ФП в ранние сроки после АКШ связаны с недостаточным пониманием механизмов ее возникновения у прооперированных больных, а также влияния интра- и послеоперационных факторов на электрофизиологические свойства предсердий [5, 12].

Все операции, выполняющиеся на открытом сердце, связаны с воспалительным процессом, который включает системное и местное воспаление [13–15]. После АКШ повышается уровень в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и интерлейкин-6 [16]. К тому же их пиковый уровень приходится на 2–4-е сутки после операции, что совпадает с пиком заболеваемости ФП в этом периоде [13, 16]. Воспаление, как полагают, вызывает развитие ФП путем изменения структурных и электрофизиологических свойств предсердий [17].

Использование статинов, обладающих плеiotропными противовоспалительными и антиок-

сидантными свойствами, в ряде исследований показало хорошие результаты в профилактике развития ФП после шунтирования коронарных артерий [17–20]. Их прием позволял уменьшить уровень маркеров, связанных с воспалением после АКШ [13, 21, 22]. Тем не менее другие исследования не смогли продемонстрировать антиаритмический эффект статинов после операций на открытом сердце [23–25].

Цель настоящего исследования – оценка роли приема статинов в первичной и вторичной профилактике ФП после АКШ.

Материал и методы

Исследование выполнено в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (ОХЛИП) НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым выполняли АКШ. Истории болезни отбирали согласно критериям включения и критериям исключения среди всех вмешательств АКШ, выполненных в ОХЛИП в 2013 г. На рисунке 1 наглядно представлен дизайн отбора материала для исследования.

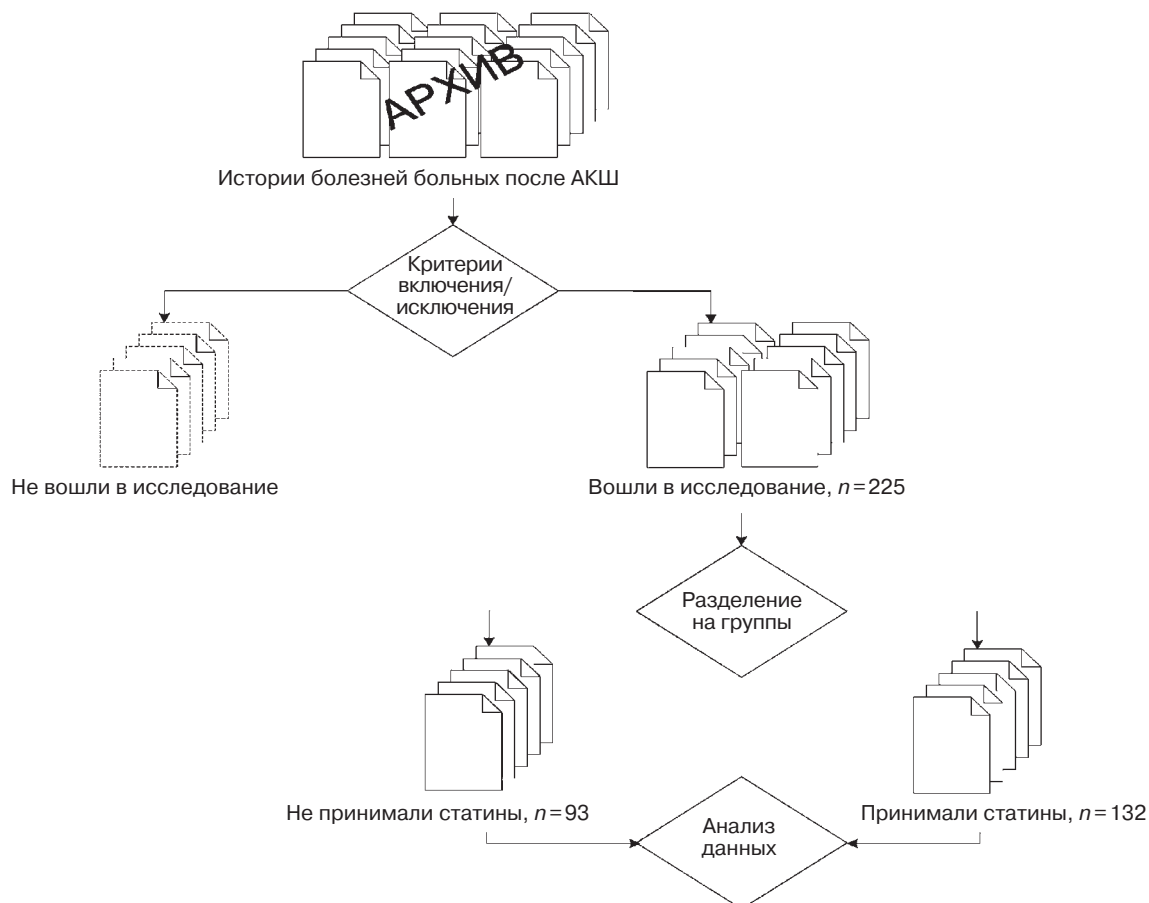


Рис. 1. Дизайн отбора материала для исследования

Критерий включения:

– изолированное АКШ.

Критерии исключения:

– сочетанные с АКШ вмешательства: АКШ и коррекция клапанного аппарата, АКШ и коррекция структурных дефектов миокарда (аневризма левого желудочка (ЛЖ), дефект межжелудочковой перегородки и т. п.);

– тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault) менее 50 мл/мин);

– тяжелая хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 35%);

– гипер- или гипопункция щитовидной железы;

– прием иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии пациентами по поводу сопутствующей патологии;

– злокачественные новообразования;

– органические поражения центральной нервной системы;

– любые психические заболевания;

– любые гормональные заболевания.

Из 421 истории болезни пациентов, которым были выполнены операции АКШ в 2013 г., отобрали 225 соответственно критериям включения/исключения. Далее был проведен анализ основных клинических, инструментальных и лабораторных показателей до хирургического вмешательства, интраоперационно и после операции. В таблице 1 представлена характеристика общей группы по всем вышеназванным показателям.

Далее истории болезни были разделены на две группы: 1-ю составили 93 (41%) пациента, которые не принимали препараты из группы статинов, 2-ю – 132 (59%) пациента, получавшие статинотерапию.

К группе больных, получающих статинотерапию, были отнесены пациенты, которые не менее 3 дней до операции и все дни после операции получали статины. Минимальный период (3 дня) был выбран произвольно, на основании данных литературы, как период, достаточный для развития противовоспалительного действия у этой группы лекарственных препаратов. В нашем исследовании пациенты получали только оригинальные аторвастатин и розувастатин. В анализе результатов не учитывались дозировки препаратов. Имел значение сам факт приема пациентом статинов перед операцией и минимальная длительность.

Факт развития послеоперационной ФП нами был определен как эпизод документально зафиксированной ФП, продолжительностью более

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с ИБС, вошедших в исследование*

Показатель	Значение (n=225)
Возраст, лет	57,5±7,9
Пол	
мужской, %	87
женский, %	13
Вес, кг	83,1±11,8
Курение, %	37
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	59
Сахарный диабет, %	9
ФП до операции, %	8
ОНМК/МИ, %	1,7
ХПН, %	2,9
ЧКВ, %	4,4
Средний балл по шкале EuroSCORE II	1,87 (0,94; 2,15)
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>	
ФВ, %	60 (55; 64)
КДР, см	5,3 (5; 5,6)
КДО, мл	134 (117; 156)
Диаметр ЛП, см	4,1 (3,9; 4,5)
<i>Медикаментозное лечение до операции</i>	
иАПФ, %	97
БАБ, %	98
Статины, %	59
Антиаритмическая терапия, %	8
<i>Интраоперационные данные</i>	
С ИК, %	85
Кардиоплегия, %	21
Время ИК, мин	98 (56; 125)
Количество шунтов	2 (2; 3)
Шунтирование ПКА, %	57
Тромбоз шунта, %	1,7

* Данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или $Me (Q1; Q3)$.

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; МИ – мозговой инсульт; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – бета-адреноблокаторы; ИК – искусственное кровообращение; ПКА – правая коронарная артерия.

5 мин, в течение 7 сут после операции. В течение первых 96 ч после операции все пациенты по протоколу ведения данной категории больных в нашей клинике находятся под контролем систем мониторинга ЭКГ и артериального давления. Подтверждение развития ФП после операции были получены при анализе данных этих систем.

Хотелось бы отметить, что в задачи исследования не входило выяснить причины отсутствия исходно (до госпитализации в клинику) приема пациентами препаратов из группы статинов, несмотря на наличие у них ИБС.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica» 10.0 (StatSoft, USA). При описании данных использовали $M \pm SD$ (при нормальном распределении) и $Me (Q1; Q3)$ при распределении, отличающемся от нормального. Проверка на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни и параметрический двусторонний t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении). При сравнении нескольких зависимых выборок использовали непараметри-

ческий критерий Фридмана (ANOVA) и Кендалла, при группах более двух – с поправкой Бонферрони. Для расчета риска возникновения послеоперационной ФП использовали регрессионную модель Кокса, в которой учитывали все возможные некоррелируемые между собой факторы, влияющие на развитие ФП.

Результаты

Гомогенность среди двух групп была определена путем сравнения по клиническим, инструментальным, лабораторным, интраоперационным и послеоперационным показателям. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемых групп больных*

Показатель	1-я группа, без статинов (n=93)	2-я группа, со статинами (n=132)	p**
Возраст, лет	58,1±8,2	57,1±7,6	0,49***
Пол			
мужской, %	87	86	0,87
женский, %	13	14	
Вес, кг	83±12,8	83,1±11,1	0,74***
Курение, %	32	40	0,22
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	62	56	0,16
Сахарный диабет, %	10	8	0,53
ОНМК, %	1	2	0,50
ХПН, %	30	28	0,73
ФП до операции, %	9	6	0,12
ЧКВ до операции, %	3	5	0,45
Средний балл по шкале EuroSCORE II	1,87 (0,94; 2,15)	1,87 (0,94; 2,15)	0,75
<i>Медикаментозное лечение до операции</i>			
Антиаритмическая терапия, %	9	6	0,20
иАПФ, %	98	98	0,95
БАБ, %	99	98	0,77
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>			
Диаметр ЛП, см	4,1 (3,9; 4,5)	4,1 (3,9; 4,4)	0,79
КДР, см	5,4 (5; 5,7)	5,3 (4,9; 5,5)	0,11
КДО, мл	135 (124; 159)	134 (115; 154)	0,20
ФВ, %	60 (54; 63)	60 (56; 64)	0,41
Уровень креатинина до операции, ммоль/л	93 (83; 103)	93 (86,5; 102,5)	0,95
ИК, %	80	88	0,06
<i>Интраоперационные данные</i>			
Кардиopleгия, %	19	21	0,63
Время ИК, мин	99 (45; 123)	96 (64,5; 126,5)	0,34
Количество шунтов	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,74
Шунтирование ПКА, %	55	58	0,60
<i>Послеоперационные данные</i>			
Отключение тонической поддержки, сут	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,055
Тромбоз шунта, %	3	1	0,16
ФП после операции, n	29	9	0,0001
Сутки возникновения ФП	2 (2; 3), n=39	3 (3; 4,5), n=12	0,039
Лейкоциты на 1-е сутки, $n \times 10^9$ /мл	10,4 (7,5; 12,3)	9,5 (7,4; 12)	0,39
Лейкоциты на 4-е сутки, $n \times 10^9$ /мл	10,9 (9; 13)	9,1 (7,6; 10)	0,000002
Койко-день	9 (7; 11)	9 (7; 10,5)	0,35

* Данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или $Me (Q1; Q3)$.

** Непараметрический U -критерий Манна–Уитни.

*** Параметрический t -критерий Стьюдента.

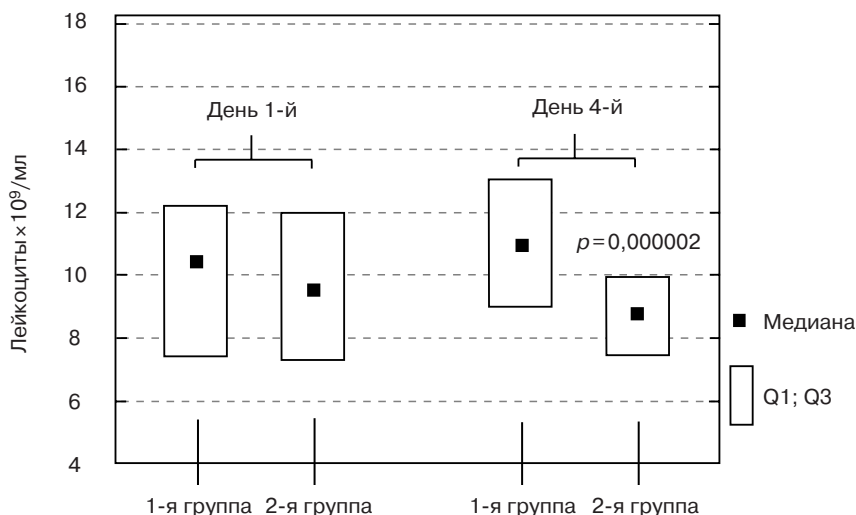


Рис. 2. Уровень лейкоцитов крови в 1-й и 2-й группах в 1-й день после операции и на 4-й день после операции. Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3)

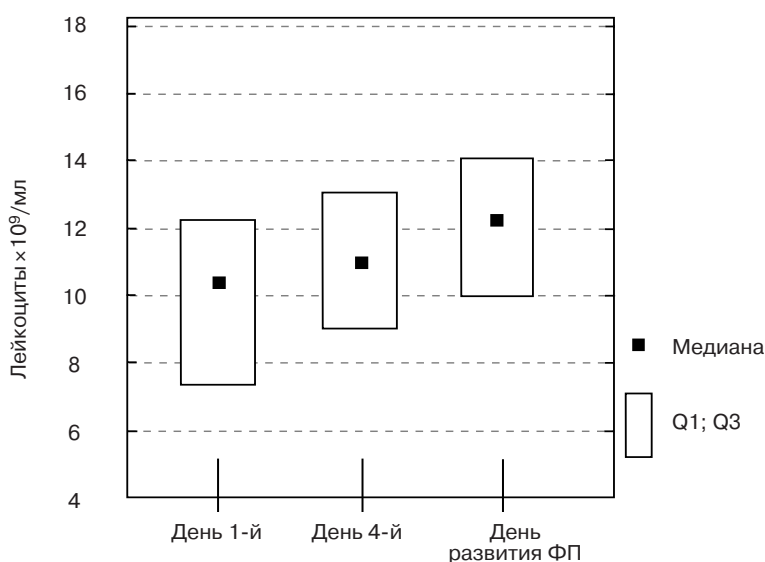


Рис. 3. Уровень лейкоцитов в 1-е и 4-е сутки после операции, в день развития ФП (n=39)

Было получено отсутствие статистически значимых различий по основным дооперационным и интраоперационным показателям, вследствие чего можно утверждать о гомогенности обеих групп и о правомочности их сравнения в дальнейшем.

Статистически значимые различия между группами были обнаружены по частоте развития ФП в ранние сроки после операции и по уровню лейкоцитов в крови. Частота развития ФП в группе пациентов, не принимающих статины, составила 29%, в группе статинотерапии – 9%, $p=0,0001$.

Различия имелись в лабораторных показателях: уровень лейкоцитов на 4-е сутки составил в 1-й группе 10,9 (9; 13) $\times 10^9/\text{мл}$, против 9,1 (7,6; 10) – во 2-й, $p=0,000002$. Было отмечено,

что уровень лейкоцитов на 1-е сутки также был ниже в группе приема статинов, но без статистической значимости различий – 10,4 (7,5; 12,3) $\times 10^9/\text{мл}$ против 9,5 (7,4; 12), $p=0,39$ (рис. 2).

Пароксизмы ФП в 1-й группе развивались в более ранние сроки после операции – на 2-е (2; 3) сутки, чем во 2-й группе – на 3-и (3; 4,5) сутки, $p=0,039$.

Продолжительность госпитализации не различалась в обеих группах и составила 9 (7; 11) койко-дней в 1-й группе против 9 (7; 10,5) – во 2-й, $p=0,35$.

Отдельно была проанализирована динамика количества лейкоцитов у пациентов, у которых развилась ФП. Максимальный уровень лейкоцитов крови был отмечен в день возникновения аритмии (рис. 3).

Таблица 3

Клиническая характеристика в регрессионной модели Кокса для оценки риска развития ФП у больных после АКШ ($\chi^2=38,42, p<0,001$)

Показатель	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Risk index Exp(B)	Критерий Вальда	<i>p</i>
Прием статинов	-1,145	0,357	0,318	10,24	0,001
ФП до операции	1,251	0,396	3,493	9,96	0,002
Количество шунтов	0,419	0,231	1,520	3,28	0,070
Диабет	-1,088	0,779	0,336	1,94	0,163
КДР ЛЖ	0,453	0,356	1,572	1,61	0,204
Уровень креатинина до операции	-0,017	0,014	0,982	1,38	0,238
Возраст	0,023	0,022	1,023	1,02	0,310
ХПН	0,505	0,505	1,657	0,99	0,317
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,359	0,380	1,432	0,89	0,344
ФВ ЛЖ	0,014	0,021	1,014	0,43	0,510
ЧКВ до операции	-0,462	1,037	0,629	0,19	0,655
Время ИК	-0,001	0,003	0,999	0,14	0,706
Пол	0,012	0,520	1,012	<0,01	0,981

Таблица 4

Оценка риска развития ФП на основе показателей «прием статинов» и «ФП до операции» ($\chi^2=16,14, p<0,001$)

Факторы риска		Риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью Кокса	Уровень риска ФП	Частота ФП в представленном исследовании, %
прием статинов	ФП до операции			
Да	Нет	0,31	Низкий	6,5
Нет	Нет	1,00	Средний	25,6
Да	Да	1,15	Высокий	50,0
Нет	Да	3,68	Очень высокий	54,5

Уровень лейкоцитов в 1-е сутки после операции составил 10,4 (7,5; 12,3), на 4-е сутки после операции – 10,9 (9; 13), в день развития ФП – 12,3 (10; 14). Значения статистически значимо различались между собой в зависимости от дня, $p=0,0083$ (поправка Бонферрони ($p<0,05/3=0,016$)).

При оценке риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса. Были получены следующие данные (табл. 3).

Из всех клинических, инструментальных и лабораторных показателей, взаимно не коррелируемых между собой, статистическая значимость в риске развития ФП после АКШ была получена для двух из них – «предшествующая ФП до операции» и «прием статинов».

В таблице 4 показана оценка риска развития ФП в процентах в нашем исследовании, выраженная в виде калькулятора риска.

Обсуждение

Анализ полученных данных в исследовании показывает убедительную связь между уровнем лейкоцитов крови и риском развития послеоперационной ФП. У пациентов с более высоким его уровнем, то есть с более выраженным системным воспалением, частота возникновения ФП была значимо выше. Это подтверждается и тем, что уровень лейкоцитов крови максимально повышался в день развития аритмии.

Статинотерапия перед АКШ и ее продолжение в послеоперационном периоде ассоциировалась с уменьшением частоты развития послеоперационной ФП и уменьшением уровня лейкоцитов крови. Кроме того, у пациентов с развившейся ФП, принимающих статины, пик уровня лейкоцитов сдвинулся по времени на более поздний срок после операции. В нашем исследовании этот сдвиг составил одни сутки.

Лейкоциты крови как маркеры воспаления были специально выбраны для нашего исследования в связи с их высокой прогностической ценностью в отношении развития ФП [26].

Использование регрессионного анализа выявило в нашем исследовании статистически значимое влияние на развитие ФП в послеоперационном периоде только двух факторов: приема статинов и ФП в анамнезе. Причем предшествующая ФП значительно увеличивала риск, что объясняется процессами аритмогенной кардиомиопатии. Воздействие же статинов, чуть менее чем первый фактор, уменьшало риск послеоперационной ФП, но не менее значимо ($p=0,001$).

Так, риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью Кокса самый низкий (6,5%) у пациентов без предшествующего анамнеза ФП, принимающих статины, средний (25,6%) – при отсутствии обоих факторов, высокий (50%) – при наличии обоих факторов, очень высокий (54,5%) – у пациентов, не принимающих статины и имеющих ФП в анамнезе до операции.

Воздействие статинов на процесс воспаления, вероятно, обусловлено их плеiotропными эффектами: существенное снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Противовоспалительное действие, которое оказывают статины, предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту. В нашем исследовании назначение статинов даже за 3 дня до операции уже привело к значимым результатам в отношении профилактики развития послеоперационной ФП.

Аналогичные результаты были получены F. Marín и соавт. в исследовании, включавшем 234 пациента [27]. Статинотерапия была связана со снижением частоты развития ФП после АКШ (отношение шансов – 0,52, 95%, доверительный интервал – 0,28–0,96, $p=0,038$). Индекс TIMP-1/ММР-1 (уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и матриксной металлопротеиназы-1) через 24 ч после АКШ был выше у пациентов без ФП ($p=0,043$). Статинотерапия сопровождалась повышением уровня TIMP-1 и индекса TIMP-1/ММР-1 ($p=0,027$ и $0,036$ соответственно). Стоит отметить, что в отличие от нашего исследования F. Marín и соавт. в качестве маркера воспаления использовали TIMP-1 и ММР-1.

Также M. Kimura и соавт. в эксперименте установили, что флувастатин может подавлять активность лейкотриена В4 и фактора активации тромбоцитов [28]. Липиднезависимый противовоспалительный эффект был подтвержден в эксперименте R. Scalia и соавт. [29]: использование симвастатина и церивастатина оказывало угнетающее влияние на актин-обусловленную полимеризацию мембран и интегрин-адгезирующие молекулы CD 11a, CD 18 и VLA-4. U. Ikeda и соавт. установили, что флувастатин и симвастатин существенно ингибировали ангиотензин 2-индуцированную секрецию интерлейкина-6 в культуре гладкомышечных клеток (ГМК) человека. Это сопровождалось снижением уровня С-реактивного белка [30].

В некоторых работах было показано сокращение койко-дней после операции на фоне статинотерапии благодаря снижению частоты послеоперационной ФП. В нашем исследовании подобной закономерности не наблюдалось (см. табл. 2).

Заключение

Одним из возможных осложнений, которое приводит к гемодинамической нестабильности больных после АКШ и повышает риск инсульта и послеоперационной смертности, является ФП. В нашем исследовании применение статинов до и после АКШ показало эффективное профилактическое влияние на развитие ФП в раннем послеоперационном периоде. Противовоспалительные свойства статинов – один из плеiotропных эффектов, объясняющий их выраженное антиаритмическое действие при открытых кардиохирургических вмешательствах.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Hogue C.W., Jr, Creswell L.L., Gutterman D.D. et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 128 (2 Suppl.): 9S–16S.
2. Zaman A.G., Archbold R.A., Helft G. et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000; 101 (12): 1403–8. DOI: 10.1161/01.CIR.101.12.1403.
3. Аджиев Р.Н., Сафарова М.С., Ежов М.В. Значение липотропной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (5): 564–9.

4. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Эффективность статинов в профилактике фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (1): 14–23. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.2.
5. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1720–9. DOI: 10.1001/jama.291.14.1720.
6. Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox, J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56 (3): 539–49.
7. Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф. и др. Нарушения ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом хирургического профиля. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева*. 2014; 15 (3): 53–60.
8. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (23): 2846–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl272.
9. Bradley D., Creswell L.L., Hogue C.W. et al. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 28 (2 Suppl.): 39S–47S.
10. Coleman C.I., Perkerson K.A., Gillespie E.L. et al. Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (12): 2012–6.
11. Lertsburapa K., White C.M., Kluger J. et al. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 135 (2): 405–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.049.
12. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E. et al. Prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119 (4): 606–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380.
13. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96 (10): 3542–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.10.3542.
14. Gravlee G.P. Update on cardiopulmonary bypass. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2001; 14 (1): 11–6.
15. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013; 1: 14–22.
16. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2886–91. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
17. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62 (1): 105–11. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.01.018.
18. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001; 103 (15): 1933–35. DOI: 10.1161/01.CIR.103.15.1933.
19. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998; 98: 839–44. DOI: 10.1161/01.CIR.98.9.839.
20. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M. et al. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (4): 402–28. DOI: 10.1111/eci.12237.
21. Liakopoulos O.J., Dorge H., Schmitto J.D. et al. Effects of pre-operative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54 (4): 250–4. DOI: 10.1055/s-2006-923836.
22. Brull D.J., Sanders J., Rumley A. et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 431–3. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01696-4.
23. Pan W., Pintar T., Anton J. et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2004; 110 (11 Suppl. 1): II45–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138316.24048.08.
24. Powell B.D., Bybee K.A., Valeti U. et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 785–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.036.
25. Virani S.S., Nambi V., Razavi M. et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Am. Heart J.* 2008; 155 (3): 541–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.027.
26. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S. et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90 000 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 45 (1): 17–26. DOI: 10.1093/ejcts/ezt181.
27. Mañín F., Pascual D.A., Roldán V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 55–60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.124.
28. Kimura M., Kurose I., Russell J. et al. Effects of fluvastatin on leukocyte–endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 1997; 17 (8): 1521–6. DOI: 10.1161/01.ATV.17.8.1521.
29. Scalia R., Gooszen M.E., Jones S.P. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2001; 103 (21): 2598–603. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2598.
30. Ikeda U., Shimada K. Statin and monocytes. *Lancet*. 1999; 353 (9169): 2070. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)77885-5.

References

1. Hogue C.W., Jr, Creswell L.L., Gutterman D.D. et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 128 (2 Suppl.): 9S–16S.
2. Zaman A.G., Archbold R.A., Helft G. et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000; 101 (12): 1403–8. DOI: 10.1161/01.CIR.101.12.1403.
3. Adzhiev R.N., Safarova M.S., Ezhov M.V. The role of lipotropic therapy in patients with chronic ischemic heart disease before and after coronary revascularization. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2013; 9 (5): 564–9 (in Russian).
4. Bockeria O.L., Akhobekov A.A. The efficiency of statins in the prevention of atrial fibrillation after cardiac operations. *Annaly Aritmologii*. 2014; 11 (1): 14–23. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.2 (in Russian).
5. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1720–9. DOI: 10.1001/jama.291.14.1720.
6. Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox, J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56 (3): 539–49.
7. Shuvaev I.P., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F. et al. Cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome after surgery. *Bulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2014; 15 (3): 53–60 (in Russian).
8. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (23): 2846–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl272.
9. Bradley D., Creswell L.L., Hogue C.W. et al. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines

- for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest*. 2005; 28 (2 Suppl.): 39S–47S.
10. Coleman C.I., Perkerson K.A., Gillespie E.L. et al. Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother*. 2004; 38 (12): 2012–6.
 11. Lertsburapa K., White C.M., Kluger J. et al. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2008; 135 (2): 405–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.049.
 12. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E. et al. Prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2009; 119 (4): 606–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380.
 13. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96 (10): 3542–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.10.3542.
 14. Gravlee G.P. Update on cardiopulmonary bypass. *Curr. Opin. Anesthesiol*. 2001; 14 (1): 11–6.
 15. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2013; 1: 14–22.
 16. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2886–91. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
 17. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc. Res*. 2004; 62 (1): 105–11. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.01.018.
 18. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001; 103 (15): 1933–35. DOI: 10.1161/01.CIR.103.15.1933.
 19. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998; 98: 839–44. DOI: 10.1161/01.CIR.98.9.839.
 20. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M. et al. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44 (4): 402–28. DOI: 10.1111/eci.12237.
 21. Liakopoulos O.J., Dorge H., Schmitto J.D. et al. Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2006; 54 (4): 250–4. DOI: 10.1055/s-2006-923836.
 22. Brull D.J., Sanders J., Rumley A. et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2001; 88: 431–3. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01696-4.
 23. Pan W., Pintar T., Anton J. et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2004; 110 (11 Suppl. 1): II45–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138316.24048.08.
 24. Powell B.D., Bybee K.A., Valeti U. et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99: 785–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.036.
 25. Virani S.S., Nambi V., Razavi M. et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Am. Heart J*. 2008; 155 (3): 541–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.027.
 26. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S. et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90 000 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2014; 45 (1): 17–26. DOI: 10.1093/ejcts/ezt181.
 27. Marín F., Pascual D.A., Roldán V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2006; 97: 55–60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.124.
 28. Kimura M., Kurose I., Russell J. et al. Effects of fluvastatin on leukocyte–endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997; 17 (8): 1521–6. DOI: 10.1161/01.ATV.17.8.1521.
 29. Scalia R., Gooszen M.E., Jones S.P. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2001; 103 (21): 2598–603. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2598.
 30. Ikeda U., Shimada K. Statin and monocytes. *Lancet*. 1999; 353 (9169): 2070. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)77885-5.

Поступила 21.11.2014 г.

Подписана в печать 28.11.2014 г.

© И.В. КОРНЕЛЮК, В.А. РАБЦЕВИЧ, О.М. КОРНЕЛЮК, 2014
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.124.2-005.6-073.432.19:616.12-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.5

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: оригинальная статья

И.В. Корнелюк¹, В.А. Рабцевич², О.М. Корнелюк³

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; ул. Горького, 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь;

² УО «Белорусский государственный экономический университет» Министерства образования Республики Беларусь; Партизанский просп., 26, г. Минск, 220070, Республика Беларусь;

³ Белорусский республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; ул. Розы Люксембург, 110, г. Минск, 220036, Республика Беларусь

Корнелюк Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, e-mail: irinakorneluk.59@mail.ru;

Рабцевич Виктор Александрович, доцент;

Корнелюк Оксана Михайловна, аспирант

***Цель.** Оценка влияния изменений внутрисердечной гемодинамики, выявляемых с помощью эхокардиографического обследования, на формирование тромба в ушке левого предсердия (УЛП) у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП).*

***Материал и методы.** Дизайн исследования: открытое одномоментное нерандомизированное. В исследование включено 67 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с персистирующей ФП, планируемых на кардиоверсию. Все пациенты имели низкий риск развития тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc (0–1). Всем пациентам проводилась трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппаратах «Vivid» 5 (GE) и «Hewlett-Packard». У 24 (35,8%) пациентов при чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) был выявлен тромб в УЛП, у 43 (64,2%) – тромбов не было обнаружено. При проведении трансторакальной ЭхоКГ учитывались: переднезадний размер левого предсердия (ЛП) из парастернальной позиции по длинной оси (D1), медиально-латеральный размер ЛП по парастернальной короткой оси (D2) и верхненижний размер ЛП из четырехкамерной апикальной позиции (L), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) размеры левого желудочка (ЛЖ) из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ, а также фракция выброса (ФВ) ЛЖ в М-режиме (ФВ ЛЖ М). При ЧПЭхоКГ определялись: площадь УЛП и пиковая скорость кровотока (ПСК) УЛП. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием программы «Statistica» 8.0.*

***Результаты.** В нашем исследовании были получены статистически значимые коэффициенты регрессии для двух предикторов тромбоза УЛП, выявляемых с помощью трансторакальной эхокардиографии: ФВ ЛЖ и размер ЛП D1 (чувствительность 65%, специфичность 81%). Посредством ROC-анализа определены оптимальные пороговые значения переменных: ЛП D1 более 42 мм, ФВ ЛЖ менее 50%. Установлено, что если присутствуют оба фактора риска (ЛП D1 более 42 мм и ФВ ЛЖ менее 50%), то высока вероятность тромба. При ЧПЭхоКГ снижение ПСК до 0,341 м/с приводит к достоверному увеличению риска тромбоза УЛП (чувствительность 77%, специфичность 87%).*

***Заключение.** У пациентов с персистирующей ФП сочетание снижения ФВ ЛЖ (в М-режиме) менее 50% и увеличения ЛП D1 более 42 мм по данным трансторакальной ЭхоКГ повышает риск тромбоза УЛП. Таким образом, комплексный учет этих показателей позволяет выделить лиц с повышенным риском тромбоза УЛП. Кроме того, снижение ПСК в УЛП ниже 0,341 м/с по данным ЧПЭхоКГ является независимым предиктором риска формирования тромба УЛП.*

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; тромбоз ушка левого предсердия; эхокардиография.

ECHOCARDIOGRAPHY PREDICTORS OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBUS IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

I.U. Karnaliuk¹, V.A. Rabtsevich², A.M. Karnaliuk³

¹ Grodno State Medical University of Ministry of Health of the Republic of Belarus; ulitsa Gor'kogo, 80, Grodno, 230009, The Republic of Belarus;

² Belarus State Economic University Ministry of Education of the Republic of Belarus; Partizanskiy prospekt, 26, Minsk, 220070, The Republic of Belarus;

³ Republic Science Practical Center "Cardiology" of Ministry of Health of the Republic of Belarus; ulitsa Rozy Lyuksemburg, 110, Minsk, 220036, The Republic of Belarus

Karnaliuk Iryna Uladzimirayna, MD, PhD, Associate Professor, e-mail: irinakorneluk.59@mail.ru;

Rabtsevich Viktor Alyksandravich, Associate Professor;

Karnaliuk Aksana Mikhaylayna, Postgraduate

Objective. To estimate influence of intracardiac hemodynamic changing by echocardiography on left atrial appendage (LAA) thrombus formation in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Study design: open cross-sectional non-randomized. 67 patients with persistent atrial fibrillation were included in to the study. All patients had low risk of the thromboembolic event by CHA₂DS₂-VASc score (0–1). Transthoracic echocardiography (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE) were carry out of all patients by ultrasonograph «Vivid» 5 (GE) u «Hewlett-Packard». LAA thrombus was detected in 24 (35.8%) patients, and in 43 (64.2%) patients thrombus was not found. At TTE were evaluate: left atrium (LA) size from parasternal position on longitudinal axis (D1), short axis (D2) and from four chamber apical position (D3); left ventricle (LV) end-systolic (ESD) and end-diastolic diameter (EDD) size from parasternal position on longitudinal axis and LV ejection fraction (EF) by M-regime. At TEE were evaluate: LAA square and peak flow velocity. The data received were processed statistically with the help of «Statistica» 8.0 software.

Results. In our study were received credibly significant regression coefficient for two LAA thrombus predictors, revealed by TTE: LV EF and LA size D1 (sensitiveness 65%, specificity 81%). By ROC-analysis were defined the optimal variable threshold levels: LA D1 more 42 mm, LV EF less 50%. It was ascertain – if one has both risks factors he has high possibility of LAA thrombus. Peak flow velocity decrease under 0,341 m/s by TEE leads to certain increase of LAA thrombus risk (sensitiveness 77%, specificity 87%).

Conclusion. In patients with persistent AF combination of LV EF decrease less 50% and LA D1 dilation more 42 mm revealed by TTE enhances risk of LAA thrombosis. So, complex accounting this parameters makes it to select persons with increased risk of LAA thrombus. Besides, peak flow velocity decrease under 0,341 m/s by TEE is independent predictor LAA thrombus formation.

Key words: atrial fibrillation; left atrial appendage thrombosis; echocardiography.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений, прежде всего — ишемического инсульта. Ведущей причиной тромбоэмболий у этих пациентов является формирование тромбов в ушке левого предсердия (УЛП). Доказано влияние на формирование тромбоза УЛП таких факторов, как застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст, женский пол, сахарный диабет, наличие сосудистой патологии и перенесенных в прошлом нарушений мозгового кровообращения. Особую важность определение риска тромбоза УЛП приобретает у пациентов, планируемых на кардиоверсию. Необходимо выбрать один из двух альтернативных подходов к антикоагулянтной подготовке: назначение варфарина за 3 нед до кардиоверсии либо ускоренная антикоагулянтная подготовка с помощью гепарина после исключения тром-

бов в левом предсердии (ЛП) по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) [1]. Кроме того, нужно определить длительность приема антикоагулянтов после кардиоверсии.

В связи с этим Европейское общество кардиологов [1] по диагностике и лечению ФП предложило шкалу риска тромбоэмболий CHA₂DS₂-VASc, принимающую во внимание эти факторы риска, которую рекомендовано учитывать при выборе антитромботической терапии. Однако даже у так называемой изолированной ФП имеются отягощающие факторы, способные повышать риск тромбообразования, но которые еще мало изучены: ожирение, ночное апноэ, алкогольная интоксикация, чрезмерные спортивные нагрузки, генетические факторы, воспаление [2].

В связи с этим исследования в данном направлении продолжают. До сих пор нет единого мнения, является ли расширение ЛП показанием к назначению антикоагулянтной терапии

и при каком размере ЛП эти препараты должны назначаться [1, 3]. Выраженное снижение сократимости миокарда также относится к факторам риска развития тромбоэмболических осложнений [4]. Установлено, что даже при наличии синусового ритма у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) возможно формирование тромбоза УЛП [2]. Однако влияние умеренного снижения сократимости на риск тромбоза УЛП до сих пор остается предметом дискуссий.

Все большее внимание исследователей привлекают особенности кровотока в УЛП, которые оцениваются при помощи ЧПЭхоКГ. По данным ряда авторов, увеличение размеров УЛП, снижение скорости кровотока и наличие феномена спонтанного контрастирования в УЛП повышает риск тромбоэмболий [4–10]. Однако данные о нормальных размерах УЛП достаточно противоречивы [11]. Снижение пиковой скорости кровотока (ПСК) рассматривается как важный фактор в формировании левопредсердного тромба даже при синусовом ритме [4, 12]. В исследовании SPAF III у пациентов с ФП, имевших ПСК в УЛП менее 0,2 м/с, риск ишемического инсульта был почти в 3 раза выше, чем при большей ПСК, и у них достоверно чаще визуализировался тромб в УЛП [7].

Учитывая противоречивость имеющихся результатов исследований, эти факторы не были включены Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ФП в перечень факторов риска тромбоэмболических осложнений ФП, учитываемых при назначении антикоагулянтной терапии [1]. В то же время поиск новых факторов риска и оценка прогностической значимости уже выявленных были включены консенсусом German Atrial Fibrillation Network and the European Heart Rhythm Association (AFNET/EHRA) в перечень приоритетных направлений исследований [13].

Целью исследования была оценка влияния нарушений внутрисердечной гемодинамики, выявляемых с помощью эхокардиографического обследования, на формирование тромба в УЛП у пациентов с персистирующей ФП, готовящихся на кардиоверсию.

Материал и методы

В исследование включено 67 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с персистирующей ФП (в том числе 16 (23,9%) жен-

щин), планируемых на кардиоверсию. Все пациенты имели низкий риск развития тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc (0–1). Длительность персистирования ФП составила 60 [30,0; 150,0] дней. Артериальная гипертензия I–III степени имела место у 35 (52,4%) пациентов. Функциональный класс (ФК) I зарегистрирован у 26 (38,8%) человек, ФК II – у 38 (56,7%). Не имели клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) 3 (4,5%) человека. Ни у одного исследуемого не зафиксирована ХСН IV ФК.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice (GCP)). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Эхокардиографические исследования производились на аппаратах «Vivid» 5 (GE) и «Hewlett-Packard». При проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) учитывались следующие показатели: переднезадний размер левого предсердия (ЛП) из парастернальной позиции по длинной оси (D1), медиально-латеральный размер ЛП по парастернальной короткой оси (D2) и верхненижний размер ЛП из четырехкамерной апикальной позиции (L), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) размеры левого желудочка (ЛЖ) из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ, а также фракция выброса (ФВ) ЛЖ в М-режиме (ФВ ЛЖ М). Кроме того, всем пациентам перед проведением электрической кардиоверсии проводилась чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) для исключения тромбов в УЛП. При исследовании определялись следующие показатели: площадь УЛП и ПСК УЛП.

По данным ЭхоКГ у исследуемых пациентов с ФП имело место расширение ЛП (D1 ЛП составил 44,0 [42,0; 46,0]). В то же время средние размеры ЛЖ и его ФВ не выходили за пределы нормальных значений (53,50 [47,0; 61,0]).

Пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 24 (35,8%) пациента, у которых в процессе подготовки к кардиоверсии при ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в УЛП; во 2-ю вошли 43 (64,2%) пациента без тромбов – им впоследствии была выполнена электрическая кардиоверсия.

Таблица 1

Коэффициенты регрессии

Параметр	B_i	Стандартная ошибка	p_i	Exp(B)	
B_1	ФВ ЛЖ М, %	-0,098	0,034	0,004	0,906
B_2	ЛП D1, мм	0,106	0,041	0,010	1,112

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались статистически с использованием программы «Statistica» 8.0. Перед началом анализа соответствие изучаемых величин нормальному закону распределения выполнялось с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для выборок с нормальным распределением определялась средняя арифметическая величина и стандартное отклонение. Непараметрические количественные величины представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала, включающего верхнюю границу LQ первого квартиля выборки и нижнюю границу HQ третьего квартиля выборки. Достоверность межгрупповых различий средних величин изучалась при помощи *t*-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрических критериев Манна–Уитни (сравнение двух независимых групп) или Краскела–Уоллиса (более двух групп) при асимметричном распределении, с определением уровня значимости *p*. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при уровне значимости $p < 0,05$. При изучении зависимости между показателями использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Относительный риск тромбоза УЛП определялся путем сравнения несвязанных групп по бинарному признаку с определением отношения шансов (ОШ) или относительного риска (ОР) и их 95% доверительного интервала (ДИ) на основе таблиц сопряженности. Для уточнения набора факторов, связанных с определяющими клиническими показателями, использовали корреляционный анализ, а также ROC-анализ.

Поиск оптимальной точки разделения уровней изучаемых параметров производили на основании построения кривой операционной характеристики в осях координат: чувствительность – 1 минус специфичность. Точки разделения диагностических тестов определялись лишь

для тех из них, кривые операционной характеристики которых располагались слева от диагонали графика.

Результаты

Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ. В то же время длительность персистирующей ФП у пациентов с тромбозом УЛП была достоверно больше, чем у пациентов без тромба: 120,0 [60,0; 180,0] дней и 46,0 [30,0; 120,0] дней соответственно (по критерию Манна–Уитни $p = 0,014$).

По данным трансторакальной ЭхоКГ в группе с тромбозом ФВ ЛЖ (47,0 [44,0; 55,0]%) была достоверно ниже, чем у пациентов без тромба: 55,0 [51,0; 62,0] (по критерию Манна–Уитни $p = 0,021$), по остальным изучаемым показателям трансторакальной ЭхоКГ достоверных различий не отмечено.

Был проведен дополнительный анализ с целью установить статистически значимые клинические предикторы тромбоза УЛП у пациентов с персистирующей ФП. Был выполнен логистический регрессионный анализ по изучаемым эхокардиографическим показателям. При анализе для выявления предикторов наличия тромба в УЛП методом пошагового исключения получены статистически значимые коэффициенты регрессии для следующих предикторов в уравнении логистической регрессии: ФВ ЛЖ и ЛП D1 (табл. 1).

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-(B_1 \times \text{ФВ ЛЖ М} + B_2 \times \text{ЛП D1})})}$$

Проведен анализ ROC-кривой по этим двум показателям ($S = 0,730$, $p = 0,04$), установлено оптимальное значение порога классификации: при $p \leq 0,3$ определяется низкий риск наличия тромба ушка ЛП; при $p > 0,3$ определяется высокий риск наличия тромба УЛП (чувствительность 65%, специфичность 81%). Отношение шансов по двум параметрам 10,4 [3,0; 36,0],

Таблица 2

Пороговые значения переменных

Показатель	Критерий	Чувствительность	Специфичность	LR+	LR-
ЛП D1, мм	>42	90 [74; 98]	42 [27; 58]	1,6 [1,2 – 2,1]	0,2 [0,1 – 0,7]
ФВ ЛЖ М, %	<50	54 [33; 74]	84 [69; 93]	3,3 [1,5 – 7,2]	0,6 [0,3 – 0,9]

Таблица 3

Начисление баллов для факторов риска по двум переменным

Показатель	Стандартизированные коэффициенты		Важность	Баллы
	бета	значимость		
ЛП D1>42 мм	0,324	0,001	0,617	6
ФВ ЛЖ М<50%	0,248	0,03	0,383	4

$p < 0,001$; AUC=0,76 [0,64; 0,86], $p < 0,001$, Чувствительность 83% [63; 95], специфичность 67% [51; 81], LR+=2,6 [1,6; 4,1] LR-=0,25 [0,1; 0,6].

Посредством ROC-анализа выявлены наиболее подходящие пороговые значения переменных (табл. 2).

Для клинического применения разработана упрощенная шкала баллов, сопоставимая по точности логистической регрессии. В соответствии с выбранными пороговыми значениями переменные перекодированы в бинарные (ЛП D1>42 мм, ФВ ЛЖ <50%). При расчете коэффициентов категориальной регрессии получены статистически значимые стандартизированные коэффициенты регрессии и оценки их важности (Importance), в соответствии с которыми начислены баллы (табл. 3).

Для всех пациентов произведен расчет сумм баллов по двум показателям и проанализирована связь этой суммы с наличием тромба. Выяснилось, что при сумме не менее 10 баллов (то есть при наличии обоих факторов риска) высока вероятность тромба (ОШ 6,2 [1,8; 21,7], LR+=4,2 [1,5; 11,7], LR-=0,7 [0,5; 0,9], чувствительность 39%, специфичность 91%).

Другими словами, если присутствуют оба фактора риска (ЛП D1>42 мм и ФВ<50%), то вероятность тромба повышена. Если отсутствует хотя бы один из них, то вероятность тромба мала.

При проведении чреспищеводной ЭхоКГ установлено, что ПСК в группе с тромбозом УЛП (0,470 [0,374; 0,590] м/с) были достоверно ни-

же, чем у пациентов без тромба (0,274 [0,234; 0,340] м/с), по критерию Манна–Уитни $p = 0,001$. В то же время площадь УЛП в группах с тромбом и без тромба достоверно не различалась (5,90 [5,30; 6,70] и 5,40 [4,20; 6,40] см² соответственно, по критерию Манна–Уитни $p = 0,104$).

В группе с тромбом достоверно чаще наблюдалось спонтанное контрастирование в УЛП – 89 и 35% соответственно ($p < 0,001$ по критерию χ^2 Пирсона). Кроме того, при наличии спонтанного контрастирования тромбоз УЛП встречался в 61% случаев, в то время как без него – лишь в 11%. Среди пациентов с тромбозом УЛП феномен спонтанного контрастирования (ФСК) отмечался у 89%, а среди пациентов без тромба – лишь у 34%.

Был проведен дополнительный анализ роли кровотока в УЛП, определяемого с помощью ЧПЭхоКГ. Методом логистической регрессии получен статистически значимый коэффициент регрессии (табл. 4) для показателя «пиковая скорость кровотока» в УЛП (ПСК) в уравнении логистической регрессии:

$$\frac{p=1}{(1 + e^{-(4,268 - 11,532 \times \text{ПСК})}}$$

где p – вероятность наличия тромба в УЛП.

Для определения порогового уровня пиковой скорости опорожнения УЛП, понижение которого ассоциировано с тромбозом УЛП, были определены показатели чувствительности и специфичности для разных точек разделения, на основании которых построена ROC-кривая. Далее

Таблица 4

Коэффициенты регрессии для показателя «пиковая скорость кровотока»

Параметр	B_i	Стандартная ошибка B_i	p_i
B_1 ПСК, м/с	-11,532	3,155	<0,001
B_0 Константа	4,268	1,198	<0,001

при помощи анализа ROC-кривой ($AUC=0,859$, $p<0,001$) установлено оптимальное значение порога классификации $p_{\text{порог}}=0,583$: при $p\leq 0,583$ определяется низкий риск наличия тромбоза УЛП; при $p>0,583$ определяется высокий риск наличия тромба в УЛП.

$$ПСК_{\text{порог}} = (\text{logit}(p_{\text{порог}}) - B_0) / B_1.$$

Отсюда при $p_{\text{порог}}=0,583$ был определен пороговый уровень для ПСК, равный 0,341 м/с. При ПСК, меньшем 0,341 м/с, определяется высокий риск тромбоза УЛП, при ПСК, большем или равном 0,341 м/с, определяется низкий риск тромба УЛП (чувствительность 77%, специфичность 87%).

Таким образом, скорость опорожнения УЛП оказала достоверное влияние на формирование тромба в УЛП. По нашим данным, снижение ПСК до 0,341 м/с приводит к достоверному увеличению риска тромбоза УЛП с чувствительностью 77%, специфичностью 87%.

Обсуждение

Таким образом, наше исследование установило влияние сочетания дилатации ЛП и снижения ФВ ЛЖ на риск тромбоза УЛП. При этом изолированное расширение ЛП у пациентов с неклапанной ФП не является предиктором повышения риска тромбоза УЛП. В то же время увеличение переднезаднего размера ЛП более 42 мм в сочетании со снижением ФВ ЛЖ менее 50% повышает риск обнаружения тромба в УЛП у пациентов с персистирующей ФП (ОШ 6,2 [1,8; 21,7], $LR+=4,2$ [1,5; 11,7], $LR-=0,7$ [0,5; 0,9], чувствительность 39%, специфичность 91%). Таким пациентам перед проведением кардиоверсии желателен выполнять чреспищеводную ЭхоКГ для исключения тромба УЛП. Особый интерес наше исследование представляло в связи с тем, что в него включали пациентов без выраженной сократительной дисфункции левого желудочка.

По данным чреспищеводной ЭхоКГ в группе с тромбом достоверно чаще наблюдалось спон-

танное контрастирование в УЛП – 89 и 35% соответственно ($p<0,001$ по критерию χ^2 Пирсона). Кроме того, при наличии спонтанного контрастирования тромбоз УЛП встречался в 61% случаев, в то время как без него – лишь в 11%. Это во многом совпадает с данными литературы [14]. В то же время, в отличие от данных, полученных L.M. Tsai и соавт. [15], не у всех пациентов с тромбозом УЛП отмечался ФСК (ФСК отсутствовал у 66% пациентов без тромбоза УЛМ и у 11% больных с тромбом).

Оценка влияния ПСК в УЛП на риск его тромбоза по данным чреспищеводной ЭхоКГ во многом совпадает с результатами исследования SPAF III [16]. По данным исследования, у пациентов с ФП, имевших скорость изгнания крови из УЛП менее 0,2 м/с, достоверно чаще визуализировался тромб в УЛП, однако в нашем случае этот порог оказался выше (0,341 м/с). В то же время, по нашим данным, в отличие от результатов Н. Omran и соавт. [11], площадь УЛП достоверно не влияла на частоту тромбоза УЛП.

Выводы

1. Комплексный учет таких показателей, как размер ЛП и величина ФВ ЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ позволяет выделить лиц с повышенным риском развития тромбоза УЛП. У пациентов сочетание снижения ФВ ЛЖ (в М-режиме) менее 50% и увеличения переднезаднего размера ЛП более 42 мм повышает риск тромбоза УЛП в 6,2 раза (чувствительность 65%, специфичность 81%). Таким образом, комплексный учет этих показателей позволяет выделить лиц с повышенным риском тромбоза УЛП. Кроме того, снижение ПСК в УЛП ниже 0,341 м/с по данным чреспищеводной ЭхоКГ является независимым предиктором риска формирования тромба УЛП (чувствительность 77%, специфичность 87%).

2. Полученные результаты могут повлиять на выбор тактики антикоагулянтной подготовки

к кардиоверсии, а также на решение о длительности приема варфарина после восстановления синусового ритма.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список/References

- 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.
- Agmon Y., Khandheria B.K., Gentile F. et al. Clinical and echocardiographic characteristics of patients with left atrial thrombus and sinus rhythm: experience in 20 643 consecutive transesophageal echocardiographic examinations. *Circulation.* 2002; 105 (1): 27–31. DOI: 10.1161/hc0102.101776.
- Alessandri N., Mariani S., Ciccaglioni A. et al. Thrombus formation in the left atrial appendage in the course of atrial fibrillation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2003; 7 (3): 65–73.
- Black I.W. Spontaneous echocontrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography.* 2000; 17 (4): 373–82.
- Chimovitz M.I., De Georgia M.A., Poole R.M. et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke.* 1993; 24: 1015–9.
- Fatkin D., Kelly R.P., Feneley M.P. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 961–9.
- Zabalgaitia M., Halperin J.L., Pearce L.A. et al. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (7): 1622–6.
- Pozzoli M., Febo O., Torbicki A. et al. Left atrial appendage dysfunction: a case of thrombosis? Evidence by transesophageal echocardiography-Doppler studies. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1991; 4 (5): 435–41.
- Santarone M., Corrado G., Tagliagambe L.M. et al. Atrial thrombosis in cardiac amyloidosis: diagnostic contribution of transesophageal echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1999; 12 (6): 533–6.
- Vigna C., Russo A., De Rito V. et al. Frequency of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography in idiopathic and in ischemic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70 (18): 1500–1.
- Omran H., Jung W., Kalahich R. et al. Assessment of left atrial appendage function and detection of thrombi by transthoracic echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 1998; XX Congress of the European Society of Cardiology (suppl.): 94 (Par. 654).
- Kamalesh M., Copeland B., Sawada S. Severely reduced left atrial appendage function: a cause of embolic stroke in patients in sinus rhythm? *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1998; 11 (9): 902–4.
- Task Force: Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference of atrial fibrillation entitled “research perspectives in atrial fibrillation”. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (7): 860–85.
- Conway D.S., Buggins P., Hughes E. et al. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1368–73.
- Tsai L.M., Chen J.H., Fang C.J. et al. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70 (3): 327–31.
- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (12): 639–47.

Поступила 21.11.2014 г.
Подписана в печать 28.11.2014 г.

© О.Л. БОКЕРИЯ, А.А. АХОБЕКОВ, 2014

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.12-008.318:57.053.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.6

ИОННЫЕ КАНАЛЫ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Тип статьи: обзорная статья

О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. научн. сотр.,
зам. заведующего отделением;
Ахобеков Альберт Амалиевич, аспирант, кардиолог, e-mail: alber-t7@mail.ru

Электрическая активность сердца в физиологических условиях начинается с возбуждения клеток синоатриального (СА) узла. Медленная диастолическая деполяризация клеток СА-узла приводит к возникновению потенциала действия, который распространяется по предсердиям, атрио-вентрикулярному (АВ) узлу, системе Гиса—Пуркинье и миокарду желудочков, вызывая их возбуждение. Тем самым за счет электромеханического сопряжения происходит последовательное сокращение предсердий и желудочков. Потенциал действия кардиомиоцитов состоит из 5 последовательных фаз: 1) фаза быстрой деполяризации (фаза 0) начинается во время входа ионов Na^+ в клетку по быстрым натриевым каналам; 2) фаза ранней быстрой реполяризации (фаза 1); 3) фаза медленной деполяризации, или плато (фаза 2), когда одновременно происходит вход ионов Ca^{2+} по медленным кальциевым каналам и выход ионов K^+ ; 4) фаза поздней быстрой реполяризации (фаза 3), обусловленная преобладающим выходом ионов K^+ ; 5) фаза 4 — потенциал покоя. Развитие и поддержание потенциала действия в миокарде регулируется работой множества белков ионных каналов. Трансмембранные белки обеспечивают постоянный ток ионов через ионные каналы к сарколеммам кардиомиоцитов, генерирующих электрические импульсы. Ионные каналы подразделяются на потенциал-, хемо- и механоуправляемые. Все ионные каналы состоят из основных α -субъединиц и дополнительных субъединиц. Основной структурой ионного канала являются α -субъединицы, которые определяют его нормальную функцию, а дополнительные β -субъединицы регулируют только кинетику канала. Правильная организация электрической активности сердца осуществляется благодаря нормальному функционированию ионных каналов кардиомиоцитов. При мутации генов, кодирующих белки ионных каналов, развиваются так называемые каналопатии, проявляющиеся жизнеугрожающими аритмиями. Разнообразие ионных каналов сердца и их функций предполагает комплексный подход в диагностике и лечении нарушенного ритма сердца. Понимание роли ионных токов в формировании потенциала действия в физиологических условиях и при патологических изменениях может способствовать успешному выбору антиаритмических препаратов для эффективного лечения аритмий и применению их с минимально возможной вероятностью аритмогенного действия. Во многих случаях антиаритмической терапии недостаточно для эффективной профилактики внезапной сердечной смерти на фоне жизнеугрожающих аритмий. Такой категории пациентов необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Широкое внедрение генетических и клеточных технологий в будущем, возможно, решит проблемы профилактики и лечения врожденных каналопатий сердца.

Ключевые слова: ионные каналы; аритмии; кардиомиоциты.

ION CHANNELS AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ARRHYTHMIAS

O.L. Bockeria, A.A. Akhobekov

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Akhobekov Al'bert Amalievich, Postgraduate, Cardiologist, e-mail: alber-t7@mail.ru

Under physiological conditions the electrical activity of the heart begins with the sinoatrial node cells excitation. The slow diastolic depolarization of sinoatrial node cells leads to an action potential that spreads through the atria, the atrioventricular node, the His—Purkinje system and ventricular myocardium, causing their excitement. Thus, due to the electromechanical coupling the sequential contraction of the atria and the ventricles occurs. The cardiac action potential consists of 5 consecutive phases: 1) rapid depolarization phase (phase 0) is due to the opening of the fast Na^+ channels causing a rapid influx of Na^+ ions into the cell; 2) the early phase of rapid repolarization (phase 1); 3) slow depolarization phase or plateau (phase 2), is sustained by a balance between inward movement of Ca^{2+} and outward movement of K^+ ; 4) late phase of rapid repolarization (phase 3), due to the prevailing yield of K^+ ions; 5) phase 4 — the resting membrane potential. Initiation and sustenance of the action potential in the myocardium is regulated by activity of the plurality of ion channels proteins. Transmembrane proteins provide a constant current of ions through the ion channels into the sarcolemma of cardiomyocytes, generating electrical impulses. Ion channels are divided into voltage-, ligand- and mechano-gated. All ion channels are composed of a α -subunit core and additional subunits. The basic structure of the ion channel is α -subunit, which determines its normal function, and β -subunits regulate only the kinetics of the channel. Proper organization of the electrical activity of the heart is carried out through the normal functioning of the cardiac ion channels. If there are mutations in genes encoding

ion channel proteins, the so-called channelopathies develop, manifesting with life-threatening arrhythmias. Variety of ion channels of the heart and their functions assume an integrated approach to the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. Understanding the role of ionic currents in the formation of an action potential under physiological conditions and pathological changes may contribute to the successful selection of antiarrhythmic drugs for the effective treatment of arrhythmias and their using with the least possible chance of proarrhythmogenic action. In many cases the only antiarrhythmic therapy is insufficient for effective prevention of sudden cardiac death in consequence of the life-threatening arrhythmias. This category of patients requires implantation of a cardioverter-defibrillator. In the future the widespread application of genetic and cellular technologies may solve the problem of prevention and treatment of congenital cardiac channelopathies.

Key words: ion channels; arrhythmias; cardiomyocytes.

Введение

Электрическая активность сердца в физиологических условиях начинается с возбуждения клеток синоатриального (СА) узла. Медленная диастолическая деполяризация клеток СА-узла приводит к возникновению потенциала действия, который распространяется по предсердиям, атриовентрикулярному (АВ) узлу, системе Писа–Пуркинье и миокарду желудочков, вызывая их возбуждение. Тем самым за счет электромеханического сопряжения происходит последовательное сокращение предсердий и желудочков. Медленная диастолическая деполяризация характерна как для клеток СА-узла, так и для клеток АВ-узла, пучка Писа и волокон Пуркинье, однако это свойство проявляется только при отказе СА-узла или его слабости, так как в нормальных условиях их спонтанная активность подавляется более частыми импульсами от СА-узла (overdrive suppression). Медленная диастолическая деполяризация не характерна для клеток рабочего миокарда из-за того, что в покое внутриклеточный потенциал клеток имеет отрицательное значение, что обусловлено большей проницаемостью клеточной мембраны для ионов K^+ [1].

Потенциал действия кардиомиоцитов состоит из 5 последовательных фаз: 1) фаза быстрой деполяризации (фаза 0), начинается во время входа ионов Na^+ в клетку по быстрым натриевым каналам; 2) фаза ранней быстрой реполяризации (фаза 1); 3) фаза медленной деполяризации, или плато (фаза 2), когда одновременно происходит вход ионов Ca^{2+} по медленным кальциевым каналам и выход ионов K^+ ; 4) фаза поздней быстрой реполяризации (фаза 3), обусловленная преобладающим выходом ионов K^+ ; 5) фаза 4 – потенциал покоя.

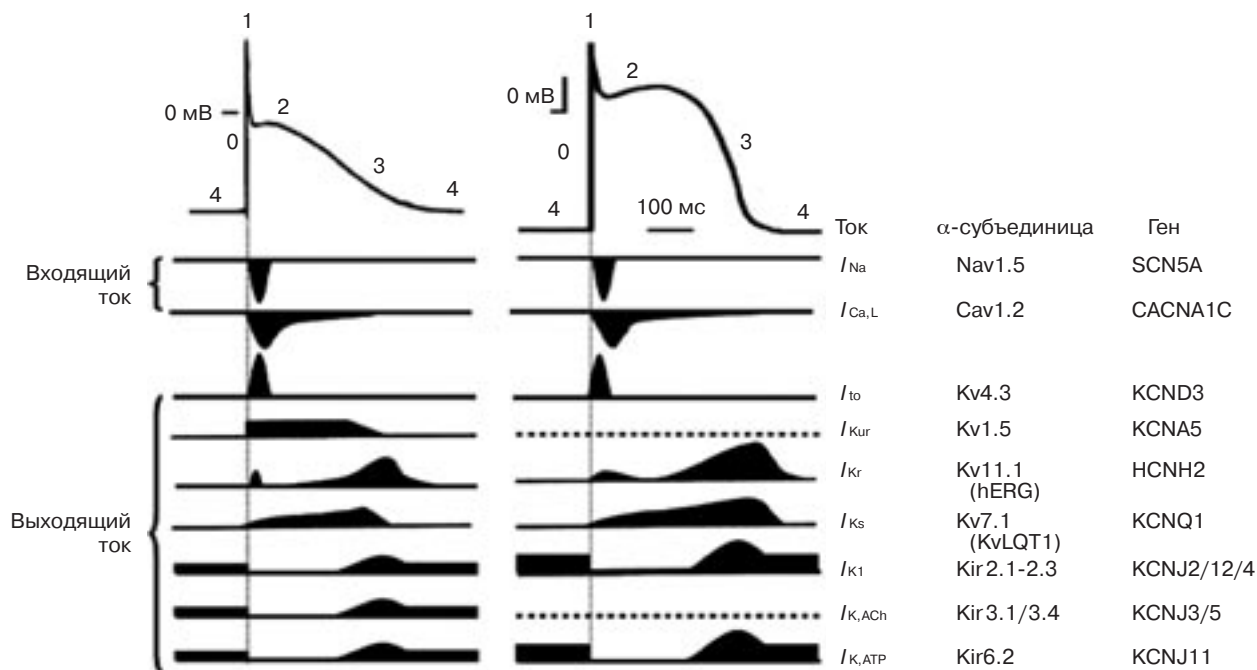
Развитие и поддержание потенциала действия в миокарде регулируется работой множества белков ионных каналов (см. рисунок). Трансмембранные белки обеспечивают постоянный

ток ионов через ионные каналы к сарколеммам кардиомиоцитов, генерирующих электрические импульсы. Каждый ионный канал представляет собой белковую молекулу, расположенную в мембране кардиомиоцита. Все ионные каналы в разное время находятся в одном из трех состояний: покоя, активации и инактивации. Благодаря переходу ионных каналов из состояния покоя в состояние активации происходит ток ионов, формирующий мембранный ток. В мембране каждого кардиомиоцита располагаются около 100 тыс. ионных каналов. Большинство каналов являются селективными и пропускают только один вид ионов. Ионные каналы подразделяются на потенциал-, хемо- и механоуправляемые [2]. Все ионные каналы состоят из основных α -субъединиц и дополнительных субъединиц. Основной структурой ионного канала являются α -субъединицы, которые определяют его нормальную функцию, а дополнительные β -субъединицы регулируют кинетику канала. Правильная организация электрической активности сердца осуществляется благодаря нормальному функционированию ионных каналов кардиомиоцитов. При мутации генов, кодирующих белки ионных каналов, развиваются так называемые каналопатии, проявляющиеся жизнеугрожающими аритмиями. В данной статье будут рассмотрены современные данные о нормальной физиологии и патологии ионных каналов кардиомиоцитов, а также сопровождающих их жизнеугрожающих аритмиях.

Входящие ионные токи

Быстрый натриевый ток (I_{Na})

I_{Na} осуществляется через потенциалуправляемые Na^+ -каналы и обеспечивает быструю деполяризацию (0 фаза) в кардиомиоцитах желудочков, предсердий и в клетках волокон Пуркинье. Потенциалуправляемый Na^+ -канал состоит из одной α -субъединицы и двух β -субъединиц.



Натриевые, калиевые, кальциевые ионные каналы

Основные функции канала (чувствительность к уровню мембранного потенциала, активация и инактивация) связаны с α -субъединицей. В настоящее время известно только одно подсемейство α -субъединиц Na-каналов – Nav1, в котором выделяют 9 изоформ. Из них Nav1.5 является единственной субъединицей, экспрессированной в сердце человека. При нормальных физиологических условиях в течение фазы плато потенциала действия кардиомиоцита около 99% каналов Nav инактивированы. Нарушение инактивации Nav приводит к развитию жизнеугрожающих аритмий сердца [3].

Основная α -субъединица натриевого канала, формирующего натриевый ток Nav1.5, кодируется геном SCN5A. Мутация этого гена связана с развитием таких тяжелых аритмий сердца, как врожденный синдром удлиненного интервала Q–T (LQTS 3), синдром детской внезапной смерти, идиопатическая фибрилляция желудочков, синдром слабости синусного узла (2-й тип), синдром Бругада (1-й тип), аритмогенная дисплазия правого желудочка (5-й тип) и прогрессирующее нарушение проводимости, болезнь Лева–Ленегра.

Так, мутация в гене SCN5A, связанная с развитием врожденного синдрома удлиненного интервала Q–T (LQTS 3), вызывает дефект инактивации натриевых каналов, приводящий к появлению позднего натриевого тока, отсут-

ствующего в норме, который нейтрализует выходящий K^+ ток и удлиняет «плато», что приводит к удлинению потенциала действия желудочков (удлинение интервала Q–T). В свою очередь удлинение интервала Q–T повышает вероятность возникновения ранних постдеполяризаций, вызывающих полиморфную желудочковую тахикардию по типу «torsade de point's» [4, 5].

В отличие от LQTS 3, синдром Бругада характеризуется замедлением деполяризующего натриевого тока и, как следствие, замедлением скорости быстрой деполяризации в эпикарде правого желудочка. Снижение плотности Na^+ -каналов по отношению к плотности кратковременного выходящего тока I_{to} приводит к преждевременной реполяризации и укорочению потенциала действия в эпикарде, тогда как в эндокарде деполяризация внутренних слоев мембраны протекает нормально. В этой связи развивается электрическая гетерогенность миокарда правого желудочка. Как следствие, деполяризованный эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда, и возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) [6, 7].

Синдром Лева–Ленегра представлен прогрессирующим замедлением проведения по всей проводящей системе сердца без увеличения риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. При синдроме Лева–Ленегра для ак-

тивации Na^+ -канала требуется воздействие сверхпорогового стимула [8]. Морфологическим субстратом данного синдрома является прогрессирующее склеродегенеративное поражение проводящей системы сердца. На ЭКГ данный синдром может быть представлен сочетанием полной блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса [9].

Врожденный синдром удлиненного интервала $Q-T$ (LQTS4) является следствием мутации в гене, кодирующем анкирин В. Анкирин В входит в группу многофункциональных адаптерных мембранных белков, участвующих в регуляции работы Na^+ -канала. LQTS 4 является наименее изученным из всех типов LQTS [10].

Кальциевые токи (I_{Ca} , L и I_{Ca} , T)

В кардиомиоцитах обнаружены два потенциалу управляемых типа Ca^{2+} -токов: L - и T -типа. Ca^{2+} -каналы клеток сердца состоят из основной субъединицы $\alpha 1$ и вспомогательных субъединиц $\alpha 2d$ и $\beta 2$. I_{Ca} L -типа больше представлен в кардиомиоцитах желудочков по сравнению с кардиомиоцитами предсердий. В клетках СА- и АВ-узла I_{Ca} L -типа формируют спонтанную деполяризацию и проведение импульса.

Данные каналы сформированы из $\alpha 1$ -субъединиц семейства $\text{Cav}1.x$. Из них в сердце встречаются изоформы $\text{Cav}1.2$ ($\alpha 1C$) и $\text{Cav}1.3$ ($\alpha 1D$). I_{Ca} L -типа ингибируются такими антагонистами кальция, как верапамил, нифедипин, дилтиазем [11].

I_{Ca} T -типа в наибольшей степени представлены в пейсмейкерных клетках и проводящей системе сердца. Амплитуда тока I_{Ca} T -типа составляет 20% от амплитуды тока I_{Ca} L -типа. Они состоят из $\alpha 1$ -субъединиц семейства $\text{Cav}3.x$, в сердце встречаются изоформы $\text{Cav}3.1$ ($\alpha 1G$) и $\text{Cav}3.2$ ($\alpha 1H$). В отличие от I_{Ca} L -типа, они не чувствительны к внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и не блокируются классическими антагонистами кальциевых каналов.

Существенная роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза ионов Ca^{2+} принадлежит рианодиновым рецепторам $\text{RyR}2$. Нарушение их функции приводит к избыточному выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула, вызывая перегрузку Ca^{2+} и повышая триггерную активность миокарда желудочков.

Рианодиновый рецептор является основной структурой кальциевых каналов в саркоплазматическом ретикуле кардиомиоцитов [8]. Ос-

новополагающая роль рианодиновых рецепторов заключается в активизации потенциалзависимых кальциевых каналов в плазмалемме. N. Liu и соавт. впервые выявили, что дисфункция рианодиновых рецепторов ($\text{RyR}2$) является причиной развития катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Результатом мутаций в гене $\text{RyR}2$ является развитие около 55% случаев катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии [12].

Второй генотип катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (CVPT2) связан с мутациями в гене кальсеквестрина-2 (CASQ2), картированного на 1-й хромосоме в локусе 1p13.3–p11. Кальсеквестрин-2 является основным кальцийсвязывающим белком в саркоплазматическом ретикуле кардиомиоцитов.

Белки $\text{RyR}2$ и CASQ2 вовлечены в один внутриклеточный метаболический процесс, связанный с контролем потоков внутриклеточного кальция и концентрации свободного кальция в цитоплазме. Вследствие мутаций в обоих генах происходит усиленное высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикула в ответ на вход ионов кальция в клетку, вызывая перегрузку клеток данными ионами, что усиливает трансмембранную дисперсию реполяризации и запускает ЖТ по механизму риентри [11].

Пейсмейкерный ток (I_f)

I_f – это входящий неселективный Na^+ - и K^+ -ток, который активизируется при гиперполяризации мембран пейсмейкерных клеток. I_f в пейсмейкерных клетках СА-узла возникает во время фазы реполяризации потенциала действия и вносит большой вклад в медленную диастолическую деполяризацию (МДД) пейсмейкерных клеток. I_f проходит через каналы, сформированные субъединицами семейства HCN. В настоящее время известны 4 изоформы HCN, HCN1–HCN4, из которых в сердце экспрессируются HCN1, HCN2 и HCN4. В СА-узле и системе Пуркинье в большей степени выражена экспрессия HCN4 и в меньшей – HCN1 и HCN2. Действие ацетилхолина и агонистов бета-адренорецепторов на I_f происходит через изменение активности фермента аденилатциклазы и выработку циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Влияние цАМФ на I_f обусловлено прямым взаимодействием с каналом, через который этот ток протекает. Снижение функции I_f каналов может стать причиной развития синдрома слабости синусного узла [9].

Выходящие токи

Кратковременный выходящий ток (*I_{to}*)

I_{to} участвует в фазе ранней реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов и клеток проводящей системы Гиса–Пуркинье. *I_{to}* состоит из потенциалчувствительного, Ca^{2+} -независимого K^+ -тока *I_{to1}* и активируемого кальцием Cl^- -тока *I_{to2}*.

I_{to1} обнаружен в предсердиях и желудочках многих видов животных, а также в СА-узле кролика. Этот селективный K^+ -ток быстро активируется и инактивируется, он не чувствителен к Ca^{2+} , блокируется 4-аминопиридином.

I_{to2} участвует в фазе ранней реполяризации вместе с *I_{to1}*. При перегрузке Ca^{2+} *I_{to2}* может вносить вклад в аритмогенный ток *I_{ti}*, участвующий в триггерной активности. *I_{to2}* подавляется ингибиторами ионного транспорта DIDS, SITS и нифлюмовой кислотой [13].

Ток задержанного выпрямления (*IK*)

IK называется таким образом в связи с относительно медленной активацией по сравнению с другими токами. Известны три компонента *IK* – *IK_s*, *IK_r* и *IK_{ur}*, которые различаются по временной кинетике и фармакологической чувствительности [14].

IK_s (медленный *IK*) активируется достаточно медленно (за 800 мс при 0 мВ), блокируется хроманолом 293В и L-735821. *IK_s* протекает через каналы проводимостью 4,5 пСм, которые образованы из субъединицы *KvLQT1* и дополнительной *minK*.

IK_r (быстрый *IK*) активируется относительно быстро (за 200 мс при потенциале 0 мВ). *IK_r* блокируется антиаритмическими препаратами III класса. Проводимость каналов, через которые протекает *IK_r*, равна 2 пСм. Молекула канала состоит из основной субъединицы *HERG* и дополнительной *MiRP1*.

IK_{ur} (сверхбыстрый *IK*) очень быстро активируется (за 10 мс при 0 мВ) и очень быстро инактивируется. Каналы, через которые протекает ток *IK_{ur}*, образованы из субъединиц *Kv1.5*.

Все три компонента *IK* играют основную роль в реполяризации в конце фаз 2 и 3 потенциала действия кардиомиоцитов. Стоит отметить, что из-за разной скорости инактивации их вклад в реполяризацию напрямую зависит от частоты сердечных сокращений. Увеличение *IK_s* при повышении частоты сердечных сокращений приводит к ускорению реполяризации и, следо-

вательно, укорочению потенциала действия (так называемая «частотная адаптация»). Уменьшение длительности потенциала действия приводит к снижению степени активации *IK_r*. Вместе с увеличением амплитуды *IK_s* это обеспечивает повышение роли *IK_s* в реполяризации кардиомиоцитов. Такое изменение токов лежит в основе частотной зависимости действия селективных блокаторов K^+ -каналов. *IK_r* и *IK_s* из-за их медленной инактивации могут играть важную роль в формировании МДД пейсмейкерных клеток СА-узла. Различающаяся продолжительность потенциала действия в кардиомиоцитах разных отделов сердца обусловлена неодинаковым уровнем экспрессии каналов, через которые протекают *IK_{ur}*, *IK_r* и *IK_s*. Более короткий потенциал действия в предсердиях связан с наличием в них в большом количестве *IK_{ur}*, который отсутствует в желудочках. А также амплитуда *IK_r* намного больше в левом, чем в правом предсердии, в результате чего потенциал действия в левом предсердии относительно короче. В желудочках *IK_r* выражен в большей степени в кардиомиоцитах эпикарда и верхушки, где потенциал действия также короче. Достаточно большая длительность потенциала действия в желудочковых М-клетках является следствием низкой амплитуды *IK_s*. Важная роль *IK* в реполяризации клеток сердца подтверждается рядом врожденных и приобретенных форм синдрома удлиненного интервала *Q–T*, которые обусловлены нарушением функций этих каналов.

Так, две мутации гена, кодирующего α -субъединицу *IK_s*, являются причинами двух врожденных синдромов: *LQTS1* и *LQTS-JLN1* (1-я форма синдрома *Jervell* и *Lange-Nielsen*). А две мутации гена β -субъединицы (*MinK*) *IK_s* обуславливают синдромы *LQTS5* и *LQTS-JLN2* [14].

Мутация α -субъединицы *IK_r* (*HERG*) является причиной развития синдрома *LQTS2*, а мутация β -субъединицы (*MiRP1*) этого же канала приводит к синдрому *LQTS6* [15].

Все перечисленные синдромы объединяет удлинение интервала *Q–T*, которое становится субстратом для развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий.

Укорочение интервала *Q–T* вызывает мутации в генах калиевых каналов, приводящие к повышению активности *IK_r*, укорочению длительности фазы реполяризации потенциала действия и уменьшению продолжительности рефрактерного периода миокарда желудочков, что сопровождается уменьшением длины волны

возбуждения, предрасполагающее к возникновению желудочковых аритмий по механизму риентри.

Ток аномального (входящего) выпрямления (IK1)

IK1 располагается в волокнах Пуркинье, кардиомиоцитах предсердий и желудочков. IK1 получил название аномального (входящего) выпрямления из-за того, что каналы, обеспечивающие его ток, активируются только при отрицательных потенциалах и чаще проводят входящий ток, чем выходящий. IK1 участвует в реполяризации и поддержании потенциала покоя клеток. При положительных потенциалах IK1 инактивируется.

Мутации в гене, кодирующем канал IK1 (Kir2.1), приводят к развитию LQTS7 (синдром Андерсена–Тавила) [11, 16]. Нарушение функции белка Kir2.1 приводит к удлинению 3-й фазы реполяризации, соответственно удлиняется и потенциал действия кардиомиоцитов. В свою очередь удлинение потенциала действия вызывает кальциевую перегрузку, активирует входящий натрий-кальциевый обменный ток (INa/Ca), что вызывает раннюю деполяризацию 3-й фазы и удлиняет следовую деполяризацию 4-й фазы, приводя к желудочковой тахикардии [17].

Ацетилхолин-активируемый K⁺-ток IK (ACh)

IK (ACh) больше всего встречается в пейсмейкерных и предсердных клетках и волокнах Пуркинье. Активация каналов, через которые протекает IK (ACh), происходит за счет действия ацетилхолина на M2-холинорецепторы кардиомиоцитов. Активация IK (ACh) вызывает гиперполяризацию и значительное укорочение длительности потенциала действия пейсмейкерных и предсердных клеток. Кроме того, активация IK (ACh) играет важную роль в отрицательном хронотропном действии ацетилхолина. IK (ACh) является потенциалчувствительным, для него характерно аномальное (входящее) выпрямление, за счет чего он играет основную роль при потенциалах, близких к потенциалу покоя, и практически отсутствует во время фазы деполяризации и плато потенциала действия [18].

АТФ-чувствительный K⁺-ток IK (АТФ)

IK (АТФ) обуславливает связь между метаболизмом сердца и его электрической активностью. IK (АТФ) подавляется внутриклеточным

АТФ. Точнее, внеклеточный АТФ ингибирует IK (АТФ) в микромолярных концентрациях, а внутриклеточный АТФ – в миллимолярных концентрациях. Следовательно, при физиологических условиях IK (АТФ) инактивирован. Если внутриклеточная концентрация АТФ снижается из-за ишемии или гипоксии, IK (АТФ) активируется, приводя к укорочению потенциала действия и развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий сердца [19].

Механозависимые ионные токи

Известно, что электрофизиологические параметры сердца меняются при его растяжении. Такие изменения связаны с ионными токами, протекающими через специализированные ионные каналы, чувствительные к растяжению (stretch-activated channels (SAC)). Большинство SAC являются неселективными, то есть они пропускают в равной степени ионы Ca²⁺, Na⁺ и K⁺, в то время как другие каналы селективны для определенных ионов. Наличие входящих и выходящих токов (ISAC), протекающих через SAC, объясняет различные механизмы влияния растяжения на электрофизиологические параметры сердца. Так, активация выходящих ISAC ускоряет реполяризацию во время фазы плато, что приводит к укорочению длительности потенциала действия и, как следствие, эффективного рефрактерного периода. Наиболее изучено молекулярное строение K⁺ SAC, которые состоят из субъединиц TREK-1. Эти каналы активируются при механическом растяжении, а также при действии арахидоновой кислоты.

Ионные насосы

В кардиомиоцитах и пейсмейкерных клетках, кроме ионных каналов, особую роль в формировании потенциала действия играют ионные насосы и обменники. Они обеспечивают поддержание постоянного внутриклеточного уровня ионов K⁺, Na⁺ и Ca²⁺. INa/K-насос (INa/K pump) обеспечивает активный транспорт ионов Na⁺ и K⁺ через клеточную мембрану. INa/K-насос относится к АТФ-азам Р-типа и состоит из α- и β-субъединиц. Выявлены 4 изоформы α- и β-субъединиц, которые в любом сочетании дают работающий насос. INa/K-насос может приводить к гиперполяризации, укорочению длительности потенциала действия и замедлению спонтанной активности. Работа INa/K-насоса зависит от внутриклеточной концентра-

ции Na^+ . Работа INa/K -насоса подавляется сердечными гликозидами, в частности дигиталисом.

Ток Na/Ca -обмена формируется за счет работы электрогенного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменного механизма, за один цикл работы которого происходит поступление внутрь клетки через клеточную мембрану 3 ионов Na^+ на 1 ион Ca^{2+} . Направление INa/Ca зависит от соотношения между Na^+ - и Ca^{2+} -градиентами и мембранным потенциалом. Во время 4-й фазы потенциала действия Na/Ca -обмен генерирует небольшой входящий ток. После быстрой деполяризации (фаза 0) INa/Ca может на короткое время быть выходящим, затем, когда внутриклеточная концентрация Ca^{2+} увеличивается, он становится входящим. Таким образом, INa/Ca участвует в формировании плато (фаза 2) потенциала действия в кардиомиоцитах и обеспечивает выход ионов Ca^{2+} из клеток. Подавление INa/Ca приводит к укорочению длительности потенциала действия. INa/Ca может также играть важную роль в формировании МДД в пейсмейкерных клетках.

Работа $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника регулируется рН, α -адренергической стимуляцией. Роль Na/Ca -обмена в развитии электрофизиологических нарушений кардиомиоцитов хорошо представлена при ишемии и реперфузии миокарда. Ацидоз, возникающий при ишемии, приводит посредством подавления функции Na/Ca -обмена к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ . Во время реперфузии происходит быстрое восстановление рН клеток снаружи и появляется градиент рН, который компенсируется за счет Na^+/H^+ -обмена. При этом повышается внутриклеточная концентрация Na^+ , снижается градиент Na^+ и работа Na/Ca -обменного механизма, что приводит к перегрузке кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} . Перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} предрасполагает к возникновению поздних постдеполяризаций и, следовательно, желудочковых аритмий. Таким образом, подавление обратной работы Na/Ca -обменного механизма является мишенью для профилактики и лечения реперфузионных аритмий. Примерно такие же нарушения происходят и при сердечной недостаточности. Так, при сердечной недостаточности повышается уровень экспрессии Na/Ca -обменного механизма и снижается уровень Ca^{2+} АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуме. Снижение уровня Ca^{2+} АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуме

приводит к перегрузке кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} с последующим развитием желудочковых аритмий.

Заключение

Генетически обусловленные нарушения функционирования ионных каналов или регуляторных белков могут приводить к развитию сложных нарушений ритма сердца. Разнообразие ионных каналов сердца и их функций предполагает комплексный подход в диагностике и лечении нарушений ритма сердца. Понимание роли ионных токов в формировании потенциала действия в физиологических условиях и при патологических изменениях может способствовать успешному выбору антиаритмических препаратов для эффективного лечения аритмий и применению их с минимально возможной вероятностью аритмогенного действия. Во многих случаях антиаритмической терапии недостаточно для эффективной профилактики внезапной сердечной смерти на фоне жизнеугрожающих аритмий. Такой категории пациентов необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Широкое внедрение генетических и клеточных технологий в будущем, возможно, решит проблемы профилактики и лечения врожденных каналопатий сердца.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Mangoni M., Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol. Rev.* 2005; 88 (2): 919–82. DOI: 10.1152/physrev.00018.2007.
2. Meregalli P., Wilde A., Tan H. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc. Res.* 2005; 67: 367–78. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.03.005.
3. Ueda K., Valdivia C., Medeiros-Domingo A. et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 9355–60 DOI: 10.1073/pnas.0801294105.
4. Morita H., Wu J., Zipes D. The QT syndromes: long and short. *Lancet.* 2008; 372: 750–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61307-0.
5. Шомахов Р.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. Эволюция методов диагностики и прогнозирования некоронарогенных желудочковых аритмий. *Креативная кардиология.* 2014; 2: 36–47.
6. Watanabe H., Koopmann T., Le Scouarnec S. et al. Sodium channel $\alpha 1$ subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2260–68. DOI: 10.1172/JCI33891.
7. Hu D., Barajas-Martinez H., Burashnikov E. et al. A mutation in the $\alpha 3$ subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2: 270–8. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.829192.

8. Grant A., Carboni M., Neplioueva V. et al. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 1201–9. DOI: 10.1172/JCI15570.
9. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф. Прогрессирующее замедление проводимости (болезнь Лева–Ленегра). *Анналы аритмологии.* 2010; 7: 26–35.
10. Verkerk A., Wilders R., van Borren M. et al. Pacemaker current (I_f) in the human sinoatrial node. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2472–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm339.
11. Splawski I., Timothy K., Decher N. et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 8089–96. DOI: 10.1073/pnas.0502506102.
12. Liu N., Ruan Y., Priori S. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008; 51: 23–30. DOI: 10.1016/j.pcad.2007.10.005.
13. Oudit G., Kassiri Z., Sah R. et al. The molecular physiology of the cardiac transient outward potassium current (I_(to)) in normal and diseased myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33 (5): 851–72. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1376.
14. Howarth F., Hancox J. Characteristics of the delayed rectifier K current compared in myocytes isolated from the atrioventricular node and ventricle of the rabbit heart. *Eur. J. Electrophysiol.* 1996; 431 (5): 713–22.
15. Amin A., Herfst L., Delisle B. et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2552–61. DOI: 10.1172/JCI35337.
16. Tristani-Firouzi M., Etheridge S. Kir 2.1 channelopathies: the Andersen–Tawil syndrome. *Eur. J. Physiol.* 2010. 460: 289–94. DOI: 10.1007/s00424-010-0820-6.
17. Levine E., Rosero S., Budzikowski A., Moss A. et al. Congenital long QT syndrome: considerations for primary care physicians. *Cleve. Clin. J. Med.* 2009; 75 (8): 591–600.
18. Sakmann B., Noma A., Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature.* 1983; 250–3.
19. Racay T., Gregory P., Schwaller B. et al. Preconditioning experiments showed that protecting mitochondrial integrity is highly associated with cell survival following ischemia. *Heart.* 2006; 92: 619–24.
4. Morita H., Wu J., Zipes D. The QT syndromes: long and short. *Lancet.* 2008; 372: 750–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61307-0.
5. Shomakhov R.A., Makarenko V.N., Bockeria L.A. Evolution of diagnostic methods and prediction of noncoronary ventricular arrhythmias. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2014; 2: 36–47 (in Russian).
6. Watanabe H., Koopmann T., Le Scouarnec S. et al. Sodium channel β 1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2260–68. DOI: 10.1172/JCI33891.
7. Hu D., Barajas–Martinez H., Burashnikov E. et al. A mutation in the β 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2: 270–8. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.829192.
8. Grant A., Carboni M., Neplioueva V. et al. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 1201–9. DOI: 10.1172/JCI15570.
9. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Kudzoeva Z.F. Progressive deceleration of conductivity (Lev–Lenegr disease). *Annaly Aritmologii.* 2010; 7: 26–35 (in Russian).
10. Verkerk A., Wilders R., van Borren M. et al. Pacemaker current (I_f) in the human sinoatrial node. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2472–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm339.
11. Splawski I., Timothy K., Decher N. et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 8089–96. DOI: 10.1073/pnas.0502506102.
12. Liu N., Ruan Y., Priori S. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008; 51: 23–30. DOI: 10.1016/j.pcad.2007.10.005.
13. Oudit G., Kassiri Z., Sah R. et al. The molecular physiology of the cardiac transient outward potassium current (I_(to)) in normal and diseased myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33 (5): 851–72. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1376.
14. Howarth F., Hancox J. Characteristics of the delayed rectifier K current compared in myocytes isolated from the atrioventricular node and ventricle of the rabbit heart. *Eur. J. Electrophysiol.* 1996; 431 (5): 713–22.
15. Amin A., Herfst L., Delisle B. et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2552–61. DOI: 10.1172/JCI35337.
16. Tristani-Firouzi M., Etheridge S. Kir 2.1 channelopathies: the Andersen–Tawil syndrome. *Eur. J. Physiol.* 2010. 460: 289–94. DOI: 10.1007/s00424-010-0820-6.
17. Levine E., Rosero S., Budzikowski A., Moss A. et al. Congenital long QT syndrome: considerations for primary care physicians. *Cleve. Clin. J. Med.* 2009; 75 (8): 591–600.
18. Sakmann B., Noma A., Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature.* 1983; 250–3.
19. Racay T., Gregory P., Schwaller B. et al. Preconditioning experiments showed that protecting mitochondrial integrity is highly associated with cell survival following ischemia. *Heart.* 2006; 92: 619–24.

References

1. Mangoni M., Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol. Rev.* 2005; 88 (2): 919–82. DOI: 10.1152/physrev.00018.2007.
2. Meregalli P., Wilde A., Tan H. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc. Res.* 2005; 67: 367–78. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.03.005.
3. Ueda K., Valdivia C., Medeiros-Domingo A. et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 9355–60 DOI: 10.1073/pnas.0801294105.

Поступила 21.11.2014 г.
Подписана в печать 28.11.2014 г.

Рубрика: клиническая электрофизиология

© Л.А. БОКЕРИЯ, А.Г. ФИЛАТОВ, А.С. КОВАЛЕВ, Р.З. ШАЛОВ, 2014

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2014

УДК 616.12-008.313.2-053.31-089

DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.7

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Тип статьи: клинический случай

Л.А. Бокерия, А.Г. Филатов, А.С. Ковалев, Р.З. Шалов

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор ФГБНУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева»;

Филатов Андрей Геннадьевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией;

Ковалев Алексей Сергеевич, научн. сотр.;

Шалов Руслан Замирович, аспирант, e-mail: shal.ruslan@mail.ru

Фибрилляция предсердий – самая распространенная аритмия сердца, на долю которой приходится более 70% всех наджелудочковых нарушений ритма. Она является прерогативой людей среднего и старшего возраста. Но встречается данное заболевание и у новорожденных детей. Его частота в данном случае составляет менее 1%. Фибрилляция предсердий у новорожденного почти всегда свидетельствуют о значительном поражении миокарда. Возникновение этой аритмии у плода наиболее часто ассоциировано с наличием врожденного порока сердца.

В отделение поступил ребенок 14 дней от рождения. На ЭКГ зарегистрировано нарушение ритма сердца с частотой сердечных сокращений до 250 уд/мин. Поставлен диагноз «фибрилляция предсердий», по поводу которой выполнена электроимпульсная терапия с восстановлением синусового ритма.

В целом фибрилляция предсердий у новорожденных детей носит достаточно доброкачественный характер и пароксизмы купируются самостоятельно. Но она может привести к изменению сердечной мышцы с развитием и усугублением сердечной недостаточности. Поэтому врач должен учитывать все риски возникновения фибрилляции предсердий у новорожденного и ее возможные последствия и быть готовым к лечению этой аритмии, применяя все необходимые методы вплоть до лекарственной или электрической кардиоверсии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; новорожденные дети; кардиоверсия.

CLINICAL CASE OF THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN NEWBORNS

L.A. Bockeria, A.G. Filatov, A.S. Kovalev, R.Z. Shalov

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Bockeria Leo Antonovich, Academician of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical

Sciences, Director of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery;

Filatov Andrey Gennad'evich, MD, PhD, Chief of Laboratory;

Kovalev Aleksey Sergeevich, Research Associate;

Shalov Ruslan Zamirovich, Postgraduate, e-mail: shal.ruslan@mail.ru

Atrial fibrillation – the most common cardiac arrhythmia, which accounts for over 70% of all supraventricular arrhythmias. It is the prerogative of the middle-aged and older. But the disease is found and newborns. Its frequency in this case is less than 1%. Atrial fibrillation in the newborn are almost always show a significant myocardial damage. The occurrence of this arrhythmia in the fetus most commonly associated with the presence of congenital heart disease.

Baby 14 days old was taken to hospital. On the ECG recorded rhythm disturbance of the heart with the heart rate to 250 beats/min. Diagnosed as "atrial fibrillation", about which cardioversion performed with the restoration of sinus rhythm.

In general, atrial fibrillation in newborns is fairly benign paroxysmal and stopped independently. But it may change with the development of the heart muscle and heart failure exacerbation. Therefore, the physician should take into account all the risks of atrial fibrillation in the newborn and its possible consequences and be prepared for the treatment of arrhythmias, using all necessary methods until the drug or electrical cardioversion.

Key words: atrial fibrillation; newborns; cardioversion.

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная аритмия сердца, на долю которой приходится более 70% всех наджелудочковых нарушений ритма, и актуальность этой проблемы не вызывает никаких сомнений.

Фибрилляция предсердий может сопутствовать при таких заболеваниях сердца, как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, кардиомиопатии, врожденные (ВПС) и приобретенные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, опухоли сердца, миокардит, хирургические операции на сердце и т. д. [1].

К факторам риска ее возникновения относятся и состояния, не связанные с сердечно-сосудистой патологией: избыточная масса тела, тиреотоксикоз, сахарный диабет, апноэ сна, интоксикация (в том числе алкогольная), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и т. д. [2]. Также существует изолированная форма ФП, встречающаяся у молодых людей без патологии сердца.

Из вышесказанного становится понятным, что ФП – это прерогатива людей среднего и старшего возраста. Но заболевание встречается и у новорожденных детей. Его частота в данном случае составляет менее 1% [1].

Фибрилляция предсердий у новорожденного почти всегда свидетельствуют о значительном поражении миокарда. Среди фетальных тахикардий на долю ФП и трепетания предсердий приходится 30–46% [1]. Возникновение этих аритмий у плода чаще всего ассоциировано с наличием ВПС (синдром гипоплазии левых отделов сердца, атриовентрикулярный канал, атрезия легочной артерии) [3].

У детей частота сердечных сокращений (ЧСС) в норме выше, чем у взрослых, и достигает 170 уд/мин у новорожденных. В связи с этим клиническая картина ФП в детском возрасте бывает менее выражена, чем у взрослых. Однако опасность данной аритмии для жизни так же высока и угрожает такими осложнениями, как тромбообразование с развитием ишемического инсульта или фибрилляции желудочков при со-

путствующим дополнительным предсердно-желудочковым соединениям [4, 5]. Поэтому немаловажную роль играет диагностика ФП у детей с факторами риска ее развития.

Из-за редкой распространенности ФП у новорожденных в мировой литературе описано немного случаев диагностики и лечения этой аритмии [6, 7]. Поэтому специальных алгоритмов ведения таких пациентов нет, и врачи нередко опираются на собственный опыт или алгоритмы ведения взрослых пациентов.

Описание случая

Пациентка Р., 14 дней от рождения. Состояние при рождении тяжелое по причине дыхательной недостаточности, ателектазов незрелых легких, неврологической симптоматики. Недоношенность – 35 нед. На ЭКГ регистрируется нарушение ритма сердца.

Медикаментозное лечение по поводу основного заболевания не проводилось. Пациентка на момент госпитализации лекарственные препараты не принимала.

Пациентка была осмотрена и обследована при поступлении в стационар:

1. На момент поступления состояние крайне тяжелое. Сознание ясное. Активность сохранена. По данным физикального обследования: систолический шум во втором–третьем межреберье слева от грудины, сердечный горб, печень увеличена на 1 см. Остальные органы и системы – без особенностей.

2. Лабораторные данные – без особенностей.

3. Инструментальные методы исследования – ЭКГ:

– от 14.08.14: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 170 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо. Преобладание потенциалов правого желудочка;

– от 21.08.14: регистрируется наджелудочковая тахикардия с ЧСС до 250 уд/мин, вызвавшая



Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки во время приступа фибрилляции предсердий. На рисунке изображены I, II и III отведения поверхностной ЭКГ. Частота желудочковых сокращений (ЧЖС) – 250–270 уд/мин. Скорость записи ЭКГ – 25 мм/с

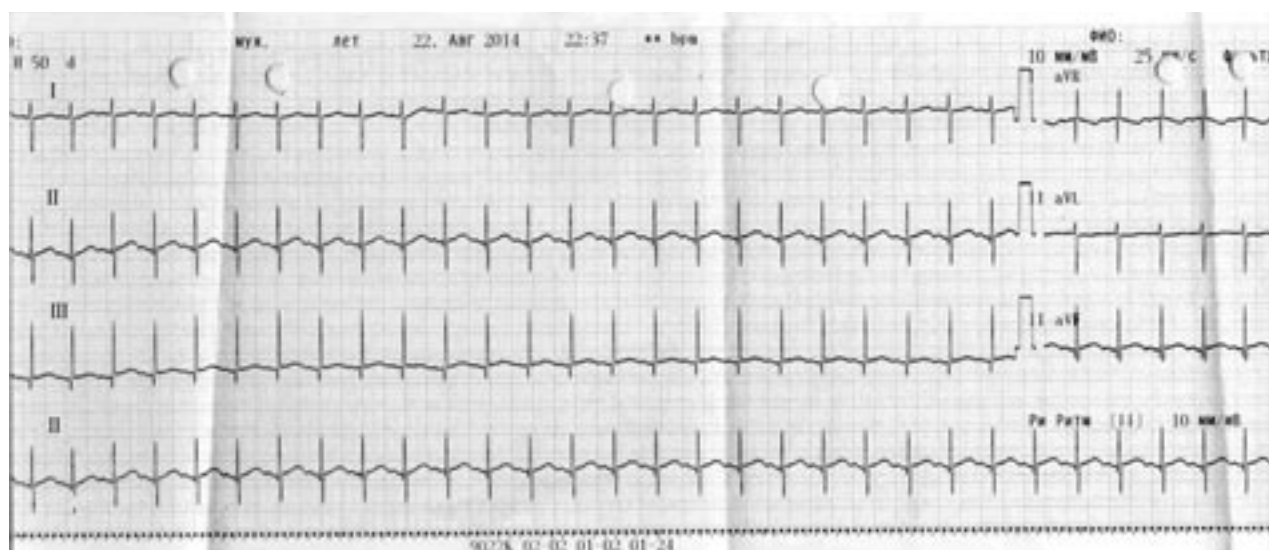


Рис. 2. Электрокардиограмма пациентки после проведения электроимпульсной терапии. На рисунке изображены I, II, III, aVR, aVL и aVF отведения поверхностной ЭКГ. Частота желудочковых сокращений – 140 уд/мин. Скорость записи ЭКГ – 25 мм/с

затруднения в диагностике аритмии. Отклонение ЭОС вправо. Преобладание потенциалов правого желудочка;

– от 22.08.14 (при поступлении в стационар): ритм ФП с ЧСС – 230–270 уд/мин (рис. 1).

По данным ЭКГ оба предсердия значительно увеличены, диаметр межпредсердного сообщения – 5 мм, два мышечных дефекта межжелудочковой перегородки по 2 мм. Тромбов в предсердиях не выявлено.

Пациентке было рекомендовано проведение электроимпульсной терапии. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Под внутривенной анестезией выполнена электроимпульсная терапия силой тока 8 Дж (бифазный), после чего синусовый ритм восстановился: ЧСС – 150 уд/мин (рис. 2).

Назначена инфузия кордарона в дозе 20 мг/кг/сут, меронем – 30 мг 3 раза внутривенно; ванкомицин – 20 мг 4 раза внутривенно; ви-

касол – 0,1 мл 1 раз подкожно; примидофинос – 1 ч. л. 1 раз.

В ОРИТ ребенок провел 2 дня, после чего в связи со стабилизацией состояния был переведен в отделение. Во время нахождения в отделении сохранялось стабильное состояние.

Кормления осуществлялись в полном объеме. Артериальное давление: на правой руке – 90/56 мм рт. ст. Тоны сердца – ритмичные, небольшой систолический шум по левому краю грудины. По результатам ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС отклонена вправо, ЧСС – 135 уд/мин.

По данным физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования – без особенностей.

Пациентка была выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства с рекомендациями:

– отвод от профилактических прививок на 1 год;

- ограничение физических нагрузок;
- продолжить прием кордарона в дозе 5 мг 3 раза в день в течение 1 мес и примодофилюса – 1/2 ч. л. 2 р. в день;
- коррекция терапии осуществляется врачом по месту жительства;
- контрольное обследование через год.

Обсуждение

Фибрилляцию предсердий у детей можно условно разделить на три группы. В первую группу включают детей с различной патологией сердца. При этом до 32% случаев заболевания регистрируется на фоне ВПС (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, врожденная митральная недостаточность, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, аномалии Эбштейна, аномальный дренаж легочных вен) [8]. При миотонической и мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса распространенность ФП может достигать 60% [9]. Ее причиной у детей могут быть и такие заболевания сердца, как фиброэластоз эндокарда, кардиомиопатии, опухоли, инфекционный эндокардит, структурные изменения при синдроме Марфана и других соединительнотканых дисплазиях, аневризма правого предсердия, катехоламинергическая желудочковая тахикардия [10].

Вторая группа – это пациенты с несердечной патологией. ФП в детском возрасте описана и при перенесенных операциях на заднем средостении (удаление опухолей, коррекция пороков развития пищевода). Также она может возникать у детей на фоне различных заболеваний, а именно: пневмонии, анемии, внутриутробной гипотрофии и т. д. Гемодинамические проявления ФП зависят от частоты сокращения желудочков, продолжительности аритмии и сопутствующих пороков сердца. Предрасполагающим фактором для ее развития как у взрослых, так и у детей со структурными заболеваниями сердца является ремоделирование сердца с расширением предсердий и растяжением устьев легочных вен [1]. Повреждение симпатического ствола, которое приводит к нарушению нервной регуляции ритма сердца, или резкое изменение внутригрудного давления и давления на предсердия во время торакотомии при операциях на заднем средостении является патофизиологическим механизмом развития ФП.

К третьей группе можно отнести идиопатическую ФП. В ее основе, видимо, лежат генетические мутации, которые могут влиять на возникновение ФП. В основном это мутации, оказывающие воздействие на структуру ионных каналов клеток.

Нарушения ритма, связанные с генетическими мутациями, имеют огромное значение именно у детей, так как проявляются в раннем возрасте и часто носят жизнеугрожающий характер.

В литературе описываются мутации натриевого канала сердечных миоцитов (SCN5A) при семейных формах ФП. Этот же ген подвергается изменениям при многих первичных электрических заболеваниях сердца, таких как синдром Бругада, синдромы удлиненного и короткого интервала $Q-T$, синдром слабости синусового узла [10]. При синдроме короткого $Q-T$ происходит уменьшение длительности эффективного рефрактерного периода сердечных миоцитов предсердий, что является отличным условием для развития ФП.

Основными методами диагностики ФП у плода являются фетальная ЭКГ, доплерометрия, кардиотокография. Они дают возможность определить ЧСС, а также выявить признаки водянки плода (сердечная недостаточность), ВПС и т. д. [1]. Полученные при этом данные имеют значение при принятии решения о сроке и методе родоразрешения, а также при назначении антиаритмических препаратов в антенатальном и постнатальном периодах [3].

Для диагностики ФП после рождения ребенка хватает регистрации поверхностной ЭКГ. Учитывая возможность возникновения этой аритмии у детей с ВПС и другими предрасполагающими к ней заболеваниями, целесообразно проведение длительного мониторинга ЭКГ.

Выводы

Более чем у половины детей, страдающих ФП, в отличие от взрослых, нет каких-либо структурных изменений сердечной ткани. Следовательно, эта аритмия может расцениваться как идиопатическая.

В целом ФП у новорожденных детей носит достаточно доброкачественный характер и пароксизмы купируются самостоятельно. Но данная аритмия может привести к изменению сердечной мышцы с развитием и усугублением сердечной недостаточности. Поэтому врач должен учитывать все риски возникновения ФП у ново-

рожденного и возможные ее последствия и быть готовым к лечению этой аритмии, применяя все необходимые методы вплоть до лекарственной или электрической кардиоверсии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Бокерия Е.Л. Жизнеугрожающие фетальные аритмии (диагностика и лечение). *Анналы аритмологии*. 2005; 2 (1): 5–14.
2. Голухова Е.З., Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновленных рекомендаций АНА/ACC/HRS. *Креативная кардиология*. 2014; 3: 5–13.
3. Бокерия Е.Л. Фетальные и неонатальные аритмии (клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. 2012: 395.
4. Bar-Cohen Y., Silka M. J. Sudden cardiac death in pediatrics. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20 (5): 517–21.
5. Chiale P.A., Albino E., Garro H.A. et al. Supernormal conduction in the anomalous bundles of the Wolff-Parkinson-White syndrome: an overlooked electrophysiologic property with potential clinical implications. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007; 12 (3): 181–91. DOI: 10.1177/1074248407304183.
6. Nanthakumar K., Lau Y.R., Plumb V.J. et al. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation*. 2004; 110 (2): 117–23. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134280.40573.D8.
7. Papagiannis J., Maounis T., Laskari C. et al. Ablation of atrial tachycardias with radiofrequency current after surgical repair of complex congenital heart defects. *Hellenic. J. Cardiol.* 2007; 48 (5): 268–77.
8. Damjanovic M.R., Dordevic-Radojkovic D., Perisic Z. et al. Ebstein's anomaly as a cause of paroxysmal atrial fibrillation. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65 (11): 847–50.
9. Hsu D.T. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010; 11 (1): 35–8. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.10.004.
10. Школьникова М.А., Дикевич Е.П., Ерастова Е.К. Механизмы развития и поддержания трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2011; 7: 50.

References

1. Bockeria E.L. Life-threatening fetal arrhythmias (diagnosis and treatment). *Annaly Aritmologii*. 2005; 2 (1): 5–14 (in Russian).
2. Golukhova E.Z., Bulaeva N.I. Atrial fibrillation in 2014: based on the updated guidelines АНА/ACC/HRS. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2014; 3: 5–13 (in Russian).
3. Bockeria E.L. Fetal and neonatal arrhythmias (clinical features, diagnosis, treatment): Med. Sci. Dis. 2012: 395 (in Russian).
4. Bar-Cohen Y., Silka M. J. Sudden cardiac death in pediatrics. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20 (5): 517–21.
5. Chiale P.A., Albino E., Garro H.A. et al. Supernormal conduction in the anomalous bundles of the Wolff-Parkinson-White syndrome: an overlooked electrophysiologic property with potential clinical implications. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2007; 12 (3): 181–91. DOI: 10.1177/1074248407304183.
6. Nanthakumar K., Lau Y.R., Plumb V.J. et al. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation*. 2004; 110 (2): 117–23. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134280.40573.D8.
7. Papagiannis J., Maounis T., Laskari C., et al. Ablation of atrial tachycardias with radiofrequency current after surgical repair of complex congenital heart defects. *Hellenic. J. Cardiol.* 2007; 48 (5): 268–77.
8. Damjanovic M.R., Dordevic-Radojkovic D., Perisic Z. et al. Ebstein's anomaly as a cause of paroxysmal atrial fibrillation. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65 (11): 847–50.
9. Hsu D.T. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010; 11 (1): 35–8. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.10.004.
10. Shkol'nikova M.A., Dikevich E.P., Erastova E.K. Mechanisms of development and maintenance of atrial flutter and atrial fibrillation in children. *Lechashhiy Vrach*. 2011; 7: 50 (in Russian).

Поступила 21.11.2014 г.
Подписана в печать 28.11.2014 г.