Анналы Аритмологии

2018 • Т. 15 • № 3

Annaly Aritmologii

2018 • Vol. 15 • 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 научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

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

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

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2017
0,805

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

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

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

www.bakulev.ru

Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Анналы аритмологии

www.arrhythmology.pro

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

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

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

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

Лит. редактор, корректор
Москвичева А.Н.

Техн. редактор электронной версии журнала
Шварц В.А.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Тарасова М.А.

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

Номер подписан в печать 27.09.2018

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

Формат 60×88 1/8
Печ. л. 7,5
Усл. печ. л. 7,35
Уч.-изд. л. 6,24
Печать офсетная
Тираж 500 экз.

Анналы аритмологии
2018. Т. 15. № 3. 133–192

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

Подписной индекс
АО Агентство «Роспечать» 84535

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Детская аритмология

Алексеева Д.Ю., Иванова И.Ю., Попов С.В., Земсков И.А., Васичкина Е.С. Тактика ведения спортсменов детско-юношеских школ с синдромом/феноменом Вольфа–Паркинсона–Уайта на примере двух клинических случаев **136**

Хирургическая аритмология

Бокерия Л.А., Проничева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий **142**

Данилова Л.А., Любкина Е.В., Сергуладзе С.Ю., Батуркин Л.Ю., Котанова Е.С. Особенности электрофизиологической диагностики и радиочастотной аблации у больного с наличием множественных дополнительных предсердно-желудочковых соединений **157**

Неинвазивная аритмология

Ступаков С.И., Шафиев Э.Х. Лечение сердечной недостаточности с помощью временной трехкамерной стимуляции у пациентов в раннем периоде после операции на сердце с искусственным кровообращением **163**

Бабуков Р.М., Попылькова О.В., Бартош Ф.Л., Дурманов С.С., Базылев В.В. Глубина коаптации створок митрального клапана как независимый предиктор ответа на ресинхронизирующую терапию **174**

Клиническая электрофизиология

Любкина Е.В., Сергуладзе С.Ю., Михайличенко С.И., Котанова Е.С. Случай успешного устранения эктопической формы фибрилляции предсердий из верхней полой вены **181**

Кардиостимуляция

Постол А.С., Неминущий Н.М., Иванченко А.В., Выговский А.Б., Шнейдер Ю.А. Альтернативный метод программирования кардиоресинхронизирующих устройств для эффективной терапии **185**

CONTENTS

Pediatric arrhythmology

Alekseeva D.Yu., Ivanova I.Yu., Popov S.V., Zemskov I.A., Vasichkina E.S. Management of Wolff–Parkinson–White syndrome in athletes of youth sports schools on the example of two clinical cases **136**

Surgical arrhythmology

Bockeria L.A., Pronicheva I.V. Contemporary status of genetic rationale for arrhythmias **142**

Danilova L.A., Lyubkina E.V., Serguladze S.Yu., Baturkin L.Yu., Kotanova E.S. Electrophysiological diagnostics and radiofrequency ablation in a patient with multiple additional atrioventricular connections **157**

Non-invasive arrhythmology

Stupakov S.I., Shafiev E.Kh. Treatment of heart failure with temporary three-chamber stimulation in patients in the early period after cardiac surgery with bypass **163**

Babukov R.M., Popyl'kova O.V., Bartosh F.L., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Mitral leaflet coaptation depth as predictor of response to cardiac resynchronizing therapy **174**

Clinical electrophysiology

Lyubkina E.V., Serguladze S.Yu., Mikhaylichenko S.I., Kotanova E.S. Successful elimination of ectopic form of atrial fibrillation from the superior vena cava **181**

Cardiopace

Postol A.S., Neminushchiy N.M., Ivanchenko A.V., Vygovskiy A.B., Shneider Yu.A. Alternative method of cardiac resynchronization device programming for effective therapy **185**

Рубрика: детская аритмология

© Д.Ю. АЛЕКСЕЕВА, И.Ю. ИВАНОВА, С.В. ПОПОВ, И.А. ЗЕМСКОВ, Е.С. ВАСИЧКИНА, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.12-008.313-053.2:796.071
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.1

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ СПОРТСМЕНОВ ДЕТСКО-ЮНОШЕСКИХ ШКОЛ С СИНДРОМОМ/ФЕНОМЕНОМ ВОЛЬФА–ПАРКИНСОНА–УАЙТА НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Тип статьи: клинический случай

***Д.Ю. Алексеева*[1,2], *И.Ю. Иванова*[1], *С.В. Попов*[1], *И.А. Земсков*[1], *Е.С. Васичкина*[2]**

[1] СПбГБУЗ «Межрайонный врачебный физкультурный диспансер № 1» Санкт-Петербургского центра спортивной медицины, Каменноостровский пр-т, 48, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация;
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация

Алексеева Дарья Юрьевна, врач-кардиолог лечебно-консультативного отделения, науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии, E-mail: nik135@inbox.ru;
Иванова Ирина Юрьевна, врач функциональной диагностики лечебно-консультативного отделения;
Попов Сергей Валерьевич, врач функциональной диагностики высшей категории лечебно-консультативного отделения;
Земсков Иван Александрович, заведующий лечебно-консультативным отделением;
Васичкина Елена Сергеевна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. научно-исследовательского отделения сердечно-сосудистых заболеваний у детей

Распространенность синдрома/феномена Вольфа–Паркинсона–Уайта в общей популяции составляет от 1 до 4,5 случая на 1 тыс. человек. В реестре причин внезапной сердечной смерти среди атлетов на долю данного синдрома приходится около 1% всех внезапных сердечных смертей. К факторам высокого риска внезапной сердечной смерти относят: мужской пол, возраст менее 30 лет, наличие эпизодов фибрилляции предсердий в анамнезе, синкопе, семейный анамнез Вольфа–Паркинсона–Уайта и наличие врожденного порока сердца. Приведенные клинические примеры демонстрируют необходимость тщательного обследования спортсменов с идентифицированным феноменом/синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта вне зависимости от наличия симптомов, а также при указании семейного анамнеза. Радиочастотная аблация позволяет уменьшить риск внезапной сердечной смерти у спортсменов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта и через короткое время вернуться к занятиям спортом.

Ключевые слова: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта; электрофизиологическое исследование; радиочастотная аблация

MANAGEMENT OF WOLFF–PARKINSON–WHITE SYNDROME IN ATHLETES OF YOUTH SPORTS SCHOOLS ON THE EXAMPLE OF TWO CLINICAL CASES

***D.Yu. Alekseeva*[1,2], *I.Yu. Ivanova*[1], *S.V. Popov*[1], *I.A. Zemskov*[1], *E.S. Vasichkina*[2]**

[1] St. Petersburg Center of Sports Medicine No. 1, Kamennoostrovskiy prospect, 48, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation;
[2] Federal National Medical Research Center, ulitsa Akkuratova, 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

Darya Yu. Alekseeva, Cardiologist, Researcher;
Irina Yu. Ivanova, Functional Diagnostician, E-mail: nik135@inbox.ru;
Sergey V. Popov, Functional Diagnostician;
Ivan A. Zemskov, Head of Department;
Elena S. Vasichkina, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Researcher

The Wolff–Parkinson–White syndrome prevalence is 1–4.5 cases per 1,000 individuals. It accounts for at least 1% of sudden cardiac deaths in a long-term registry of sudden cardiac death in athletes. High risk factors include: male gender, age less than 30 years old, history of atrial fibrillation, prior syncope, familial

Wolff–Parkinson–White syndrome and associated congenital heart disease. The presented clinical cases show that systematic medical examination in asymptomatic athletes with identified Wolff–Parkinson–White syndrome and family history should be undertaken. Radiofrequency ablation allows to reduce risk of sudden cardiac death in athletes with Wolff–Parkinson–White syndrome and their return to sports within short time.

Keywords: Wolff–Parkinson–White syndrome; electrophysiological study; radiofrequency ablation.

Введение

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) впервые был описан в 1930 г. в журнале The American Heart Journal, где были представлены электрокардиограммы (ЭКГ) 11 пациентов с укороченным интервалом *P–R*, изменением комплекса *QRS* по типу блокады ножки пучка Гиса и наличием приступов тахикардии (суправентрикулярной тахикардии (СВТ) или фибрилляции предсердий (ФП)), причем у больных не было других заболеваний сердца [1]. Вскоре после этого электрофизиологами была установлена взаимосвязь между наличием дополнительных путей проведения (ДПП) и развитием СВТ по механизму риентри. Однако лишь спустя 40 лет было подтверждено, что механизм внезапной сердечной смерти (ВСС) при синдроме ВПУ связан с высокой проводимостью при развитии ФП [1].

Распространенность синдрома/феномена ВПУ в общей популяции составляет от 1 до 4,5 случая на 1 тыс. человек [2]. Большинство пациентов с феноменом/синдромом ВПУ не имеют структурной патологии сердца, однако ВПУ может сочетаться с такими заболеваниями, как аномалия Эбштейна и гипертрофическая кардиомиопатия [2, 3].

Известно, что синдром/феномен ВПУ встречается у новорожденных и грудных детей намного чаще по сравнению со взрослыми, что, вероятно, указывает на эмбриологическое (рудиментарные остатки) происхождение ДПП [1]. В течение первого года жизни ДПП теряют антероградную проводимость у 40% пациентов, причем такая же динамика наблюдается и в частоте СВТ. Возможно, это связано с потерей ретроградного проведения через ДПП [1, 4].

Результаты многочисленных ретроспективных исследований показали, что риск развития угрожающих жизни аритмий при феномене ВПУ у детей выше, чем у взрослых, причем ВСС может стать первой манифестацией синдрома ВПУ у ранее асимптомных больных [3–5]. В 2012 г. были опубликованы результаты метаанализа, включившего 1869 бессимптомных пациентов с ВПУ, которые подтвердили данное положение [6].

В нескольких проспективных исследованиях был оценен риск ВСС у взрослых и детей с феноменом ВПУ и было показано, что он составляет от 0% до 0,6% в год [1, 3, 4]. Так, в двух исследованиях наблюдали за 386 взрослыми и детьми: было выявлено 4 случая ВСС в течение 10 лет, что соответствует риску 0,1% в год [1]. C. Pappone et al. наблюдали в течение 8 лет пациентов взрослого и детского возраста с феноменом/синдромом ВПУ. Авторы продемонстрировали, что остановка сердца произошла только у 2 из 451 симптомного пациента (0,4%), что соответствует риску 0,05% в год, в то время как у бессимптомных больных эта цифра составила 13 из 550 (2,4%) (соответственно, 0,3% в год), и это было первым клиническим проявлением синдрома [7]. Аналогичное 5-летнее проспективное исследование с участием 184 детей с бессимптомным ВПУ продемонстрировало 3 случая фибрилляции желудочков (ФЖ) в год, что составляет 0,3% риска ВСС в год [3].

В реестре причин ВСС среди атлетов на долю ВПУ приходится около 1% [1, 3, 6]. Нельзя исключить, что это число ниже реального показателя смертности, что может быть связано с проблемами при постановке посмертного диагноза и отрицательными результатами аутопсии [1, 3, 8].

К факторам высокого риска ВСС относят: мужской пол, возраст менее 30 лет, наличие эпизодов ФП в анамнезе, синкопе, семейный анамнез ВПУ и наличие врожденного порока сердца [3].

Известно, что ДПП с быстрым антероградным проведением ассоциированы с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) при развитии ФП, которая может трансформироваться в ФЖ. Наличие нескольких ДПП также является независимым фактором риска развития ФЖ. Данные ряда исследований показывают, что физическая нагрузка не влияет на электрофизиологические свойства ДПП, тем не менее описано немало случаев ВСС у спортсменов с ВПУ на фоне физической нагрузки [3, 8].

Как правило, диагноз феномена или синдрома ВПУ ставится по данным ЭКГ. Патогно-

моничные признаки проведения возбуждения по ДПП – укорочение интервала *P–Q*, появление Δ-волны, расширение комплекса *QRS* и изменение процессов реполяризации. ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) являются скрининговыми методами для исключения синдрома ВПУ у спортсменов с фибрилляцией/трепетанием предсердий, пресинкопальными и/или синкопальными состояниями, жалобами на эпизоды сердцебиений. Спортсмены с установленным ВПУ нуждаются в дополнительном и углубленном обследовании и уточнении семейного анамнеза ВПУ. Использование таких методов, как поверхностное ЭКГ-картирование, чреспищеводное и внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ), позволяют не только подтвердить наличие синдрома ВПУ, но и провести топическую диагностику ДПП. Кроме того, внутрисердечное ЭФИ дает возможность оценить риск ВСС у пациента [9]. Большие сложности представляет наличие скрытого типа синдрома ВПУ: нет никаких патогномоничных признаков на ЭКГ и даже многосуточное мониторирование ЭКГ может не зарегистрировать тахиаритмии [3].

Существуют различные подходы к ведению пациентов с синдромом/феноменом ВПУ. Так, согласно рекомендациям 36-й Бетесдской конференции, проведение ЭФИ необходимо лишь у асимптомных спортсменов, а также у атлетов, участвующих в соревнованиях средней и высокой интенсивности с наличием картины ВПУ по ЭКГ [10]. По рекомендациям Европейского общества кардиологов, ЭФИ следует выполнять всем спортсменам с идентифицированным ВПУ, независимо от вида спорта [11]. В качестве терапии всем атлетам с симптомами, а также высоким риском ВСС рекомендовано проведение радиочастотной аблации (РЧА) ДПП. Показания для проведения эндо-ЭФИ и РЧА, в том числе при синдроме ВПУ, опубликованы в рекомендациях Всероссийского научного общества аритмологов [12].

Возвращение в спорт после РЧА зависит от наличия симптомов и от данных инструментального обследования. Бессимптомные спортсмены с нормальными свойствами атриовентрикулярного (АВ) проведения по ЭКГ могут вернуться к занятиям спортом через неделю [10]. На клинических примерах мы демонстрируем алгоритм ведения пациентов с синдромом ВПУ.

Клинический случай спортсмена со скрытым синдромом ВПУ

Спортсмен Л., 14 лет, занимался баскетболом более 5 лет. С 2012 г. наблюдается в МВФД № 1. Ежегодно проходит углубленное медицинское обследование (УМО), включающее ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), ХМ. Из анамнеза: синкопе, пресинкопе, боли в груди, сердцебиение отрицает. Известно, что у деда по материнской линии был имплантирован электрокардиостимулятор в связи с проведенной аблацией АВ-соединения из-за наличия рефрактерной к антиаритмической терапии фибрилляции/трепетания предсердий с высокой частотой проведения, случаи ВСС в семье отрицает.

На ЭКГ от 24.10.2017 г. зарегистрированы синусовая брадикардия с ЧСС 57 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным ЭхоКГ от 01.11.2017 г. выявлена начальная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) до 11,1 мм (N до 9 мм), пролапс митрального клапана (ПМК) 1 ст., митральная регургитация (МР) 0–1 ст., дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ), фракция выброса – в пределах нормы.

По данным ХМ («Кардиотехника-07-3») от 22.11.2017 г.: синусовая брадикардия днем (средняя ЧСС 64 уд/мин), регистрируются паузы за счет остановки синусного узла (СУ) от 2212 до 3152 мс (24 в сутки), одиночная желудочковая экстрасистола в дневное время (рис. 1, *а*).

Пациент был направлен на чреспищеводное ЭФИ с подозрением на синдром слабости СУ. По данным чреспищеводного ЭФИ от 15.12.2017 г. обнаружен синдром ВПУ, скрытый тип. Ортодромная АВ-реципрокная тахикардия с участием ДПП. Электрофизиологические показатели СУ в пределах нормы (рис. 1, *б*).

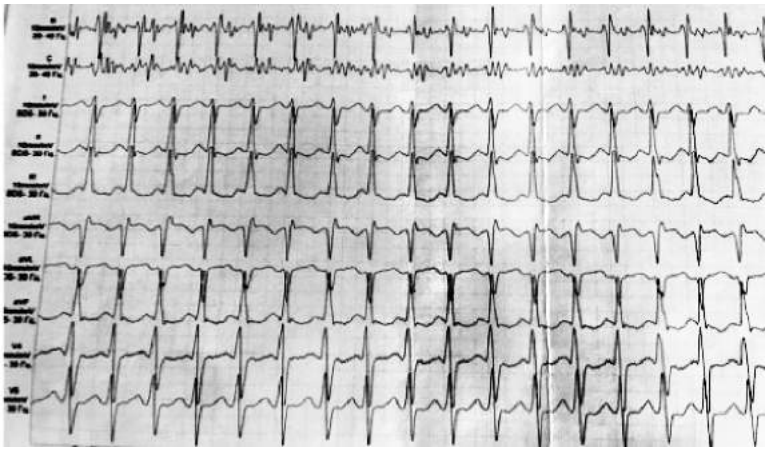
Больному был поставлен диагноз: синдром ВПУ, скрытый тип; пароксизмальная ортодромная АВ-реципрокная тахикардия (левый, переднебоковой пути Кента); дисфункция СУ вегетативного генеза; начальная гипертрофия МЖП; ПМК 1 ст.; МР 0–1 ст.; ДХЛЖ.

Учитывая результаты проведенного обследования, пациент попадает в группу риска развития злокачественных аритмий. Спортсмен был направлен на РЧА ДПП.

Протокол операции

Исходно на ЭКГ регистрировался синусовый ритм без признаков предвозбуждения желудоч-

а



б

Рис. 1. Данные обследования пациента Л., 14 лет:

а – фрагмент холтеровского мониторирования, на фоне пауза длительностью 3152 мс; *б* – фрагмент чреспищеводного электрофизиологического исследования, зарегистрирована пароксизмальная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия с участием дополнительных путей проведения

ков с ЧСС 68 уд/мин, *P–R* 150 мс, *QRS* 60 мс, *Q–T* 380 мс. Проведены пункция правой внутренней яремной вены (интродьюсер 7 Fr) многополюсным диагностическим электродом, катетеризирование камеры сердца. Выполнена пункция правой бедренной вены (интродьюсер 7 Fr). Посредством интродьюсера в правый желудочек введен диагностический электрод. При проведении эндо-ЭФИ: антероградно-интермиттирующее возбуждение желудочков, эффективный рефрактерный период (ЭРП) ДПП 230 мс. При картировании определена зона локализации ДПП – левая переднебоковая часть митрального кольца. Пунктирована правая бедренная артерия (интродьюсер 7 Fr), через нее ретроградным доступом в левый желудочек введен аблационный электрод. Выполнена серия аппликаций в этой области орошаемым электродом типа B ThermoCool – с эффектом. Через 30 мин при проведении программируемой стимуляции: антероградно – ЭРП предсердий 290 мс, точка Венкебаха 176 имп/мин. При ретроградной стимуляции из правого желудочка нет проведения по дополнительным предсердно-желудочковым соединениям на предсердия, вентрикулоатриальная диссоциация. Катетеры и интродьюсеры извлечены. На место пункций артерий и вен наложены асептические наклейки и давящие повязки.

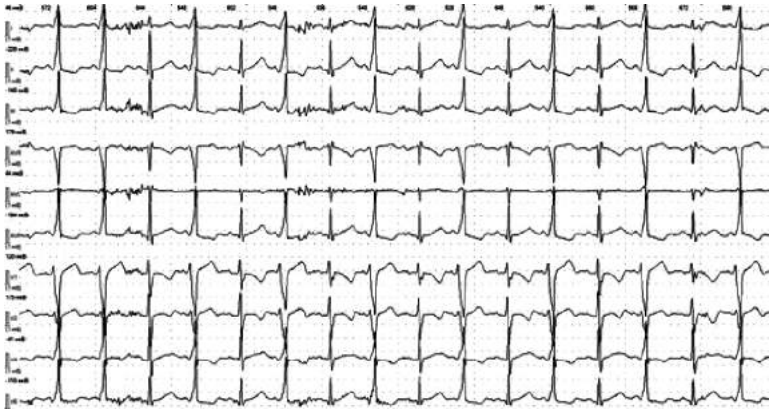
После оперативного лечения по результатам ЭКГ и ХМ данных о нарушении ритма и проводимости не получено. Через 1 нед пациенту были разрешены постепенное увеличение физической нагрузки и возвращение в спорт.

Клинический случай асимптомного спортсмена с ВПУ

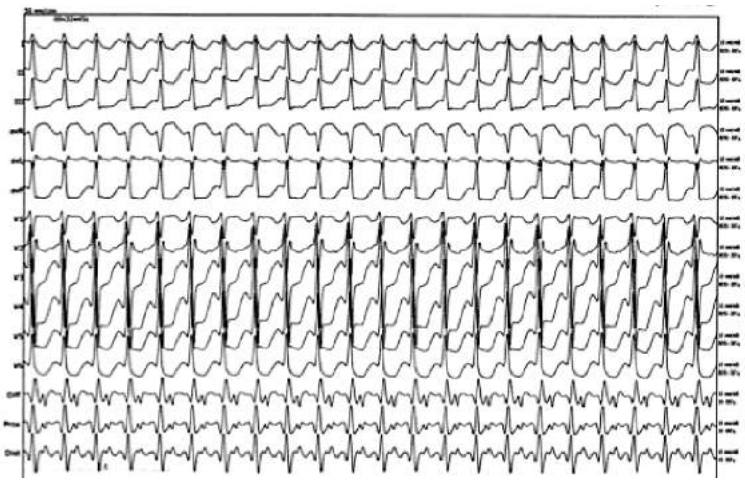
Спортсмен Ш., 13 лет, занимался хоккеем около 6 лет. С 2018 г. наблюдается в МВФД № 1. Ежегодно проходил УМО, включающее ЭКГ, ЭхоКГ. Из анамнеза: синкопе, пресинкопе, боли в груди, сердцебиение отрицает. Наследственность не отягощена.

На ЭКГ от 01.03.2018 г. зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 65 уд/мин. Феномен ВПУ, манифестирующий тип.

По данным ЭхоКГ от 16.02.2018 г. обнаружена МР 0–1 ст., ДХЛЖ. По результатам ХМ («Кардиотехника-07-3») от 01.03.2018 г.: синусовый ритм с ЧСС от 50 до 143 уд/мин (средняя



а



б

Рис. 2. Данные обследования пациента Ш., 13 лет:

а – фрагмент холтеровского мониторирования, на фоне синусового ритма регистрируется феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта, интермиттирующий тип; *б* – фрагмент чреспищеводного электрофизиологического исследования, зарегистрирована ортодромная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия с участием дополнительных путей проведения

ЧСС 70 уд/мин), регистрируется феномен ВПУ, интермиттирующий тип (90% времени) (рис. 2, *а*).

Для исключения синдрома ВПУ и оценки электрофизиологических свойств ДПП, с целью стратификации риска развития злокачественных аритмий пациент был направлен на чреспищеводное ЭФИ. По его результатам от 22.03.2018 г. обнаружен синдром ВПУ, интермиттирующий тип. Ортодромная АВ-реципрокная тахикардия с участием ДПП. Электрофизиологические показатели СУ в пределах нормы (рис. 2, *б*).

Пациенту был поставлен диагноз: синдром ВПУ, интермиттирующий тип; ортодромная АВ-реципрокная тахикардия с участием ДПП.

Учитывая результаты проведенного обследования, больной попадает в группу риска развития злокачественных аритмий. Спортсмен был направлен на РЧА ДПП. При выполнении контрольного чреспищеводного ЭФИ после оперативного лечения проведение по ДПП не зарегистрировано. ЭКГ и ХМ данных о нарушении ритма и проводимости не выявили. Через 1 нед пациенту были разрешены постепенное увеличение физической нагрузки и возвращение в спорт.

Обсуждение

Данные клинические примеры демонстрируют необходимость ежегодного УМО у спортсменов с нарушениями ритма и проводимости. Кроме того, некоторым из них с целью уточнения диагноза или определения свойств ДПП может быть рекомендовано проведение чреспищеводного ЭФИ. В нашем случае выполнение УМО позволило идентифицировать синдром ВПУ, в одном из случаев скрытый, и провести эффективное лечение – РЧА дополнительного пути проведения.

Своевременное выполнение РЧА стало особенно актуально после того, как были представлены отдаленные результаты РЧА ДПП в сопоставлении с естественным течением феномена/синдрома ВПУ, которые показали, что при стратификации риска ВСС существует поразительная разница между пациентами с феноменом/синдромом ВПУ, которым была и не была проведена РЧА ДПП [7]. Так, по данным C. Pappone et al., которые наблюдали в течение 8

лет 2169 больных с синдромом/феноменом ВПУ (из них в 1168 случаях была выполнена РЧА ДПП, а в 1001 – не была). Ни у одного пациента с феноменом/синдромом ВПУ, которым была проведена РЧА ДПП, не было зарегистрировано ВСС или ФЖ, в то время как в случаях, когда оперативное лечение не выполнялось, у 2 из 451 (0,4%) симптомного больного и у 13 из 550 (2,4%) бессимптомных пациентов была зарегистрирована ФЖ (в этом исследовании все больные были успешно реанимированы) [7].

Результаты наблюдения отечественных авторов также указывают на высокую эффективность РЧА у пациентов с синдромом ВПУ. Своевременное выполнение РЧА ДПП у лиц с высоким риском ВСС снижает риск развития грозных осложнений [4, 9, 12, 13].

Заключение

Таким образом, необходимо тщательное обследование спортсменов с идентифицированным феноменом/синдромом ВПУ вне зависимости от наличия симптомов, а также при указании семейного анамнеза. Следует уделять пристальное внимание данным ЭКГ, ХМ во время УМО у атлетов детских юношеских школ, так как они составляют группу высокого риска ВСС. РЧА дает возможность уменьшить риск ВСС у спортсменов с синдромом ВПУ и позволяет им через короткое время вернуться к занятиям спортом.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Rao A.L., Salerno J.C., Asif I.M., Drezner J.A. Evaluation and management of Wolff-Parkinson-White in athletes. *Sports Health*. 2014; 6 (4): 326–33. DOI: 10.1177/1941738113509059
2. Pappone C., Santinelli V., Rosanio S., Vicedomini G., Nardi S., Pappone A. et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 41 (2): 239–44. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02706-7
3. Brugada J., Keegan R. Asymptomatic ventricular pre-excitation: between sudden cardiac death and catheter ablation. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2018; 7 (1): 32–8. DOI: 10.15420/aer.2017.51.2
4. Кручина Т.К., Васичкина Е.С., Егоров Д.Ф., Татарский Б.А. Феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта у детей: результаты 17-летнего клинического наблюдения. *Кардиология*. 2012; 52 (5): 30–6.
[Kruchina T.K., Vasichkina E.S., Egorov D.F., Tatarsky B.A. Asymptomatic ventricular pre-excitation in children: a 17 year follow-up study. *Kardiologiia*. 2012; 52 (5): 30–6 (in Russ.).]
5. Cohen M.I., Triedman J.K., Cannon B.C., Davis A.M., Drago F., Janousek J. et al. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congentinal Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), and American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm*. 2012; 9 (6): 1006–24. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.03.050
6. Obeyesekere M.N., Leong-Sit P., Massel D., Manlucu J., Modi S., Krahn A.D. et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: a meta-analysis. *Circulation*. 2012; 125 (19): 2308–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055350
7. Pappone C., Vicedomini G., Manguso F., Saviano M., Baldi M., Pappone A. et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014; 130 (10); 811–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011154
8. Santinelli V., Radinovic A., Manguso F., Vicedomini G., Gulletta S., Paglino G. et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (3): 275–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.037
9. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. *Анналы аритмологии*. 2015; 12 (1): 25–37. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.1.4
[Bockeria O.L., Akhobekov A.A. Wolff–Parkinson–White syndrome. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2015; 12 (1): 25–37 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2015.1.4]
10. Pelliccia A., Zipes D.P., Maron B.J. Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited: a comparison of US and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (24): 1990–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.055
11. Corrado D., Pelliccia A., Bjørnstad H.H., Vanhees L., Biffi A., Borjesson M. et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (5): 516–24. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi108
12. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьникова М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.; 2017.
[Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkol'nikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow; 2017 (in Russ.).]
13. Кручина Т.К., Васичкина Е.С., Новик Г.А., Егоров Д.Ф. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта у детей: клиника, диагностика, лечение. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (5): 49–53.
[Kruchina T.K., Vasichkina E.S., Novik G.A., Egorov D.F. Wolff-Parkinson-White syndrome in children: clinical course, diagnostics, treatment. *Pediatricheskaya Farmakologiya (Pediatric Pharmacology)*. 2011; 8 (5): 49–53 (in Russ.).]

Поступила 06.08.2018
Принята к печати 16.08.2018

Рубрика: хирургическая аритмология

© Л.А. БОКЕРИЯ, И.В. ПРОНИЧЕВА, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.12-008.318:575
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.2

СОВРЕМЕННЫЙ СТАТУС ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОБОСНОВАННОСТИ АРИТМИЙ

Тип статьи: обзорная статья

Л.А. Бокерия, И.В. Проничева

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

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор Центра;
Проничева Ирина Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., E-mail: Irene_Pr@mail.ru

Генетические мутации являются общепризнанными причинами наследственных фенотипических сдвигов. Завершение проекта «Геном человека» и технические достижения, которые позволяют проводить высокопроизводительное секвенирование, продвинули исследования в области генетических сигнатур, которые ассоциируются с заболеваниями человека и, возможно, вызывают их. На данный момент нам стало известно о более чем 40 различных сердечно-сосудистых заболеваний, которые напрямую вызваны мутациями в генах, кодирующих белки сердца. К таким сердечно-сосудистым патологиям относятся первичные аритмогенные заболевания, наследственные кардиомиопатии, нарушения обмена веществ и врожденные пороки сердца. Идентификация генетических причин жизнеугрожающих аритмий ведет к более качественной и ранней диагностике у лиц, подверженных риску внезапной сердечной смерти, и в некоторых случаях помогает оптимизировать терапию, а также информировать о прогнозе. Мы представляем обзор текущих знаний о роли генетических факторов в развитии аритмогенных заболеваний с высоким риском кардиогенной смерти и значении молекулярно-генетических методов исследования в стратификации риска у данной группы больных.

Ключевые слова: патогенная мутация; наследственные аритмии; фибрилляция предсердий; внезапная смерть; генотипирование; первичные каналопатии.

CONTEMPORARY STATUS OF GENETIC RATIONALE FOR ARRHYTHMIAS

L.A. Bockeria, I.V. Pronicheva

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

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Director of the Center;
Irina V. Pronicheva, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, E-mail: Irene_Pr@mail.ru

Genetic mutations are generally recognized causes of hereditary phenotypic changes. The completion of the Human Genome Project and technological advances that allow to fulfil high-throughput sequencing have advanced the research of genetic signatures that are associated with human diseases and possibly cause them. At the moment, we know more than 40 different cardiovascular diseases which are directly caused by mutations in the genes encoded by heart proteins. Such cardiovascular diseases include hereditary cardiomyopathies, primary arrhythmogenic diseases, metabolic disorders and congenital heart diseases. Identification of the genetic causes of cardiovascular diseases leads to better and early diagnosis for persons at risk and, in some cases, helps to guide therapy, as well as inform about the prognosis. In this article, we offer a review of current knowledge about the role of genetic factors in the development of arrhythmogenic diseases and the role of molecular-genetic methods in risk stratification for this group of patients.

Keywords: pathogenic mutation; hereditary arrhythmias; atrial fibrillation; sudden death; genotyping; primary channelopathies.

За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в определении генетической основы многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая первичные аритмические болезни сердца, наследственные кардиомиопатии, нарушения обмена веществ и врожденные пороки сердца. Но самым захватывающим моментом являются поразительные достижения в области генетических технологий, которые отмечены за последние 3 года. От скрининга генов по одному, затем скрининга панелей 5–10 генов мы перешли в эпоху скрининга от 50 до 100 сердечных генов в одной панели, что особенно актуально в случае наследственно обусловленного риска развития жизнеугрожающих аритмий. Эти возможности появились благодаря технологиям секвенирования нового поколения, которые служат платформой для секвенирования многих сегментов ДНК, проводятся быстро и обстоятельно, сразу по многим генам. Действительно, технология секвенирования цельного экзома (whole-exome sequencing), посредством которого все 23 тыс. белок-кодирующих генов, составляющих человеческий организм, могут быть секвенированы в одном тесте, революционизирует наше понимание генетической основы многих наследственных заболеваний. Идентификация генетических причин наследственных аритмий ведет к более качественной и ранней диагностики у лиц, подверженных риску внезапной сердечной смерти и в некоторых случаях помогает оптимизировать терапию, а также информировать о прогнозе. В настоящем обзоре мы освещаем роль генетических факторов в развитии аритмогенных заболеваний с высоким риском кардиогенной смерти и значение молекулярно-генетических методов исследования в стратификации риска у данной группы больных.

Согласно текущей оценке, геном человека состоит примерно из 3,2 млрд пар оснований ДНК, которые насчитывают около 23 тыс. генов. Азотистые основания нуклеотидов образуют пару в цепочке ДНК с помощью водородных связей, при этом аденин (A) канонически формирует спаренное основание с тимином (T), а гуанин (G) – с цитозином (C). Каждый ген определяется как молекулярная единица, которая может кодировать как РНК, так и белки, представляющие собой важнейший строительный материал в организме человека. Функционально экспрессия генов в кардиомиоците определяет синтез ключевых клеточных структур, в том числе сарколеммы, трансмембранных ионных каналов, цитоскелета, а также элементов эмбрионального развития сердца. При возникновении дефектов в генах, кодирующих белки кардиомиоцита, может развиться фенотип сердечно-сосудистого заболевания [1].

Генный дефект (мутация) заключается в нарушении последовательности аминокислот или в замене одной аминокислоты на другую. Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности экспрессируемого геном мутантного белка. Большинство описанных генетических детерминант аритмогенных заболеваний представляют собой точковые однонуклеотидные замены (миссенс-мутации). Наряду с точковыми мутациями довольно часто причиной наследственных аритмий являются делеции и инсерции сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до субхромосомного сегмента. Они выявляются у 16,5% и 6% больных соответственно [1]. Если количество делетированных или вставленных нуклеотидов не кратно трем, рамка считывания генетического кода сдвигается, что приводит к образованию белка, не способного нормально функционировать. Еще одним типом однонуклеотидных замен являются мутации, возникающие на границе экзонов и интронов, так называемые сплайсинговые мутации, выявляемые у 9,5% пациентов [1]. При наличии таких мутаций нарушается нормальный процесс сплайсинга или образуется новый сайт сплайсинга за счет утраты смежного с мутацией экзона или невырезания соответствующего интрона в ходе процессинга первичного РНК продукта, что обусловливает более тяжелые патологические состояния. При возникновении нонсенс-мутаций также происходит замена одного нуклеотида в молекуле ДНК, однако, в отличие от миссенс-мутаций, в этом случае наблюдается образование терминирующего кодона (стоп-кодона), который прекращает процесс трансляции, в результате чего синтезируется укороченный белок с измененными свойствами. Такой тип мутаций обнаруживается примерно у 12,2% больных [1]. Нонсенс-мутации обычно приводят к выраженному фенотипу заболевания, однако тяжесть клинических проявлений зависит от локализации точковой замены: чем она ближе к началу транскрипции, тем короче белковый продукт гена и тяжелее течение болезни. Такие укороченные белки, как правило, не способны выполнять свои функции и быстро деградируют. Если

нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания расположены в 5'-области гена, то они могут приводить к прекращению процессов транскрипции и полному отсутствию белкового продукта. Такие мутации часто называют нулевыми (null mutation).

На сегодняшний день выявлены тысячи причинных генных мутаций для более чем 40 различных генетических заболеваний сердца. В таблице 1 представлен сокращенный список наиболее распространенных причинно-следственных генов, идентифицированных до настоящего времени и встречающихся не менее чем у 5% генотипированных пробандов [1]. Мутации в данных генах приводят к развитию многих аритмогенных заболеваний, которые могут протекать изолированно, но могут и сопровождаться структурными изменениями миокарда (первичные кардиомиопатии), и они наследуются согласно менделевским законам. Генетическая основа такого многофакторного заболевания, как фибрилляция предсердий (ФП), остается

Таблица 1

Ответственные гены, мутации в которых встречаются более чем в 5% случаев наследственных аритмических заболеваний (адаптировано из M.J. Ackerman et al. [1])

Ген	Локус	Белок	Частота генетического подтверждения, %
Синдром удлиненного интервала *Q–T* (LQTS)			
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5	α-субъединица калиевого канала KvLQT1/ Kv7.1	30–35
KCNH2 (LQT2)	7q35	α-субъединица калиевого канала Kv11.1 (hERG)	25–40
SCN5A (LQT3)	3p21	α-субъединица натриевого канала Nav1.5	5–10
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия (CPVT)			
RYR2 (CPVT1)	1q42.1	Рианодиновый рецептор, изоформа 2	60
Синдром Бругада			
SCN5A	3p21	α-субъединица натриевого канала Nav1.5	20–30
CACN1Ac	12p13.33	α-субъединица кальциевого канала L-типа Cav1.2	
Болезни сердечной проводимости			
SCN5A	3p21	α-субъединица натриевого канала Nav1.5	5
Гипертрофическая кардиомиопатия			
MYBPC3	11p11.2	Миозин-связанный С-белок	20–45
MYH7	14q11.2	Тяжелая цепь β-миозина	15–20
TNNT2	1q32	Сердечный тропонин Т2	1–7
TNNI3	19q13.4	Сердечный тропонин Т3	1–7
Аритмогенная дисплазия правого желудочка			
PKP2	12p11	Плакофиллин-2	25–40
DSG2	18q12.1	Десмоглеин-2	5–10
DSP	6p24	Десмоплакин	2–12
DSC2	18q12.1	Десмоколлин-2	2–7
Дилатационная кардиомиопатия			
TTN	2q31	Титин	15–20
Дилатационная кардиомиопатия с болезнями сердечной проводимости			
SCN5A	3p21	α-субъединица натриевого канала Nav1.5	5–10
LMNA	1q22	Ламин А/С	5–10
Некомпактный миокард левого желудочка			
LBD3	10q22.2	LIM-связывающий домен 3	5
Рестриктивная кардиомиопатия			
MYH7	14q11.2	Тяжелая цепь β-миозина	5
TNNI3	19q13.4	Сердечный тропонин Т3	5

в постоянном фокусе интенсивных исследований, хотя на данный момент не установлено каких-либо окончательных причинных генетических дефектов более чем у 5% генотипированных пациентов [2].

Четыре основных способа наследования кратко представлены на рисунке 1. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний являются аутосомно-доминантными, что обусловливает клиническую выраженность заболевания в случае присутствия мутации только в одном аллеле [2]. В результате вероятность передачи мутантного аллеля от родителей к потомству составляет 50%. Большинство первичных аритмогенных заболеваний наследуются именно таким образом. Остальные три способа наследования, показанные на диаграмме, встречаются значительно реже. Для развития болезни при аутосомно-рецессивном типе передачи требуется, чтобы человек унаследовал мутации на обоих аллелях (то есть наследуется по одной мутации от каждого родителя). Вероятность передачи генной мутации от родителя к потомству в этом случае составляет 25%. Синдром Джервелла–Ланге–Нильсена, семейная форма синдрома удлиненного интервала *Q–T*, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Х-сцепленное наследование относится к ситуации, когда генная мутация находится на Х-хромосоме. В этом случае лица мужского пола развивают фенотип, тогда как женщины чаще всего являются бессимптомными переносчиками генных мутаций. Показано, что редкие формы дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) имеют Х-связанную модель наследования. Некомпактный миокард левого желудочка, помимо аутосомно-доминантного, также наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу [2].

Гены, расположенные на хромосомах в клеточном ядре, подчиняются менделевским законам наследования. Однако существует и внеядерная ДНК, которая находится в митохондриях цитоплазмы клеток. Митохондриальный тип наследования не относится к менделевской модели и, в отличие от мутаций ядерных генов, мутантная митохондриальная ДНК передается исключительно по материнской линии, что означает наличие патологии у всех детей больной матери и рождение здоровых детей у больного отца и здоровой матери. Митохондрии служат важнейшим источником аденозинтрифосфата, необходимого для обеспечения энергетических

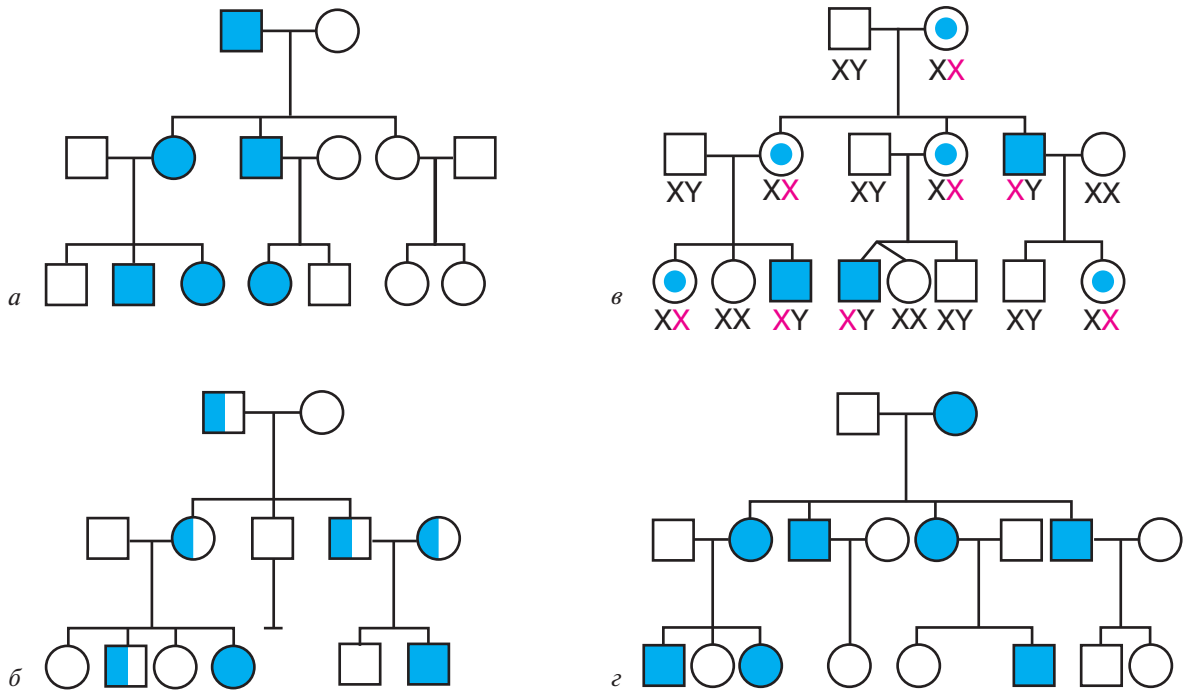


Рис. 1. Четыре наиболее распространенных типа наследования генетически детерминированных нарушений ритма сердца:

а – аутосомно-доминантное (составляет более 90% случаев генетических заболеваний сердца); *б* – аутосомно-рецессивное; *в* – Х-сцепленное рецессивное; *г* – митохондриальное.

Обозначения: квадраты – мужчины; круги – женщины; пустые символы – здоровые; полностью заполненные символы – больные; круг в середине символа – облигатный носитель мутации; наполовину заполненный символ – гетерозиготный носитель мутантного гена в аутосомно-рецессивной семье

потребностей клетки. Как можно предположить исходя из дефекта системы окислительного фосфорилирования, больше всего страдают органы, требующие самых больших энергетических затрат. Указанные особенности объясняют, почему митохондриальные болезни, включая атрофию зрительного нерва Лебера, миоклоническую эпилепсию, митохондриальную миопатию с рваными красными волокнами, митохондриальную энцефалопатию, клинически могут проявляться как фенотип гипертрофической кардиомиопатии (или ее фенокопии) [2].

Аритмогенные заболевания, не сопровождающиеся структурной патологией сердца, в совокупности были определены как ионные каналопатии, в силу того что большинство идентифицированных мутаций происходит в генах, которые отвечают за функционирование ключевых сердечных ионных каналов и связанных с ними белков. До настоящего времени были преимущественно идентифицированы мутации в генах, которые кодируют калиевые, натриевые и кальциевые каналы, непосредственно обеспечивающие процессы деполяризации и реполяризации. Дефекты канальных генов лежат в основе таких первичных (наследственных) каналопатий, как сидром удлиненного интервала *Q–T* (long Q–T syndrome – LQTS), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – CPVT) и синдром короткого интервала *Q–T* (short Q–T syndrome – SQTS) [3].

В настоящее время первичные каналопатии – новая, стремительно растущая группа заболеваний, характеризующаяся высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). Их также называют болезнями электрогенеза или первичными электрическими болезнями сердца (primary electric heart disease), так как они проявляются преимущественно или исключительно наследственно обусловленными нарушениями образования и/или распространения электрического импульса в миокарде. В связи с тем что изменения, вызванные мутациями, затрагивают клетку на уровне ионного обмена, структурные изменения миокарда в случае первичных каналопатий обычно отсутствуют.

Биофизические свойства мутаций канальных генов и их роль в аритмогенезе были хорошо изучены на модельных клетках в исследованиях *in vitro*. Мутации калиевых каналов, идентифицированные у больных с LQTS, вызывают снижение или утрату тока калия во 2-ю и 3-ю фазы потенциала действия (ПД) за счет уменьшения численности калиевых каналов на мембране кардиомиоцитов или кинетических дефектов (ускорение инактивации/замедление активации), то есть обусловливают потерю функции (loss of function – LOF) калиевого канала. Мутации натриевых и кальциевых каналов, приводящие к развитию LQTS, характеризуются биофизическим фенотипом усиления функции (gain of function – GOF), вызывая рост натриевых и кальциевых деполяризующих влияний путем различных активационных или инактивационных кинетических нарушений. В частности, при синдроме удлиненного интервала *Q–T* 3-го типа (LQT3) мутации в гене SCN5A вызывают замедление быстрой инактивации α-субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5, смещая кривую инактивации к негативным потенциалам, и также приводят к увеличению плотности позднего входящего натриевого тока (I_{NaL}) во время фазы-плато ПД. Несмотря на разнообразные механизмы, нарушающие нормальную работу ионных каналов, общим для всех мутаций LQTS результатом является замедление и асинхронизм процесса реполяризации, что способствует появлению ранних следовых постдеполяризаций и реализации триггерной активности, индуцирующей желудочковую тахикардию (ЖТ) типа пируэт [4, 5].

Биофизический эффект мутаций при SQTS противоположен эффектам мутаций, приводящих к развитию LQTS. Избыточная функция калиевых каналов (GOF) с увеличением оттока калия на различных этапах ПД или же потеря функции кальциевых каналов (LOF) с уменьшением притока кальция во время фазы плато ПД приводят к более быстрой реполяризации с заметным сокращением интервала *Q–T* на электрокардиограмме (ЭКГ) [6].

Результатом мутаций натриевых и кальциевых каналов при синдроме Бругада является снижение пиковой плотности токов натрия и кальция на поверхности кардиомиоцита, в то время как мутации в генах калиевых каналов и их модуляторах приводят к усилению функции (GOF) и увеличению исходящих реполяризующих калиевых токов [7]. Например, мутации в наиболее часто встречающемся гене SCN5A при синдроме Бругада, кодирующем натриевый канал Nav1.5, демонстрируют биофизический фенотип потери функции (LOF), обратный эф-

фекту мутаций в этом же гене при LQT3. Эффект LOF при синдроме Бругада обусловлен трансляцией измененных белковых каналов, которые либо не могут достичь плазматической мембраны из-за дефектов внутриклеточного транспорта, либо разрушаются через нонсенс-опосредованный распад мРНК, либо достигают плазматической мембраны, но не способны нормально функционировать, несмотря на поверхностную локализацию. Биофизический анализ мутантных каналов в последнем случае показывает изменения кинетики активации или инактивации (сдвиг кривой активации в сторону более положительных значений, ускоренная инактивация) по сравнению с каналами дикого типа, что увеличивает степень деполяризации, необходимую для активации [8, 9]. Несмотря на разнообразные механизмы повреждения, общим результатом нарушения функционирования натриевых каналов Nav1.5 является снижение или утрата суммарного входящего натриевого тока, что приводит к преждевременной реполяризации, преимущественно в клетках эпикарда правого желудочка, в то время как в эндокарде реполяризация протекает обычно. Так создается трансмуральная дисперсия реполяризации, которая на ЭКГ отражается в виде подъема сегмента *ST*, при этом деполяризованный эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда, что создает условия для возникновения желудочковой тахикардии по механизму риентри [2].

Патогенетическим механизмом развития CPVT являются мутации генов рианодинового рецептора (RyR2), кальсеквестрина (CASQ2) и триадина (TRDN), которые дестабилизируют макромолекулярный комплекс по высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума и приводят к спонтанной избыточной утечке ионов кальция через каналы рианодинового рецептора в цитозоль [4]. Пусковым фактором в развитии аритмии является нарушение процессов фосфорилирования протеинкиназы RyR2 или нарушение активации RyR2 ионами кальция. Другой пусковой фактор в аритмогенезе – увеличение обратного захвата кальция саркоплазматическим ретикулумом и переполнение его кальцием в ответ на симпатическую стимуляцию. Нарушения кальциевого гомеостаза сопровождаются возникновением задержанных постдеполяризаций и триггерной активности, инициирующих развитие желудочковой тахикардии [4].

Таким образом, развитие ДНК-диагностики позволило достоверно установить наследственный характер ряда аритмогенных заболеваний и сделать важные шаги в понимании клеточных и молекулярно-генетических основ аритмогенеза. Исследования экспрессии в гетерологичных клеточных линиях обеспечили критическую информацию для понимания биофизических последствий мутаций на уровне канал – ионный ток. Тем не менее тестирование ген-специфических субстанций в исследованиях *in vitro* не способно в полной мере изучить все механизмы аритмогенности, которые инициируют и поддерживают аритмии. В этих условиях компьютерное моделирование сердечной возбудимости станет самым ценным инструментом для изучения эффектов мутаций на ПД желудочков в дальнейшем.

Говоря о современных достижениях в области генетики первичных аритмогенных заболеваний, необходимо указать на некоторые важные аспекты с генетической точки зрения. Первый – это результаты генетического тестирования. Для LQTS и CPVT частота выявления патогенетических мутаций достаточно высока – от 60% до 75%, с преобладанием выявления мутаций в трех основных генах (KCNQ1, KCNH2 и SCN5A), ответственных за развитие первых трех типов LQTS (LQT1–3), и одном гене RyR2, определяющем большинство случаев CPVT [1]. Напротив, встречаемость генетических дефектов для синдрома Бругада и SQTS в настоящее время низка. Количество достоверно установленных генов, поражение которых приводит к развитию синдрома Бругада, в настоящее время достигло 21 [4], но только два из них (SCN5A и CACN1Ac) встречаются с частотой более 5% среди всех потенциально позитивных генотипов [1]. При этом самой частой причиной заболевания (около 20–30%) остаются мутации в гене SCN5A, которые лидируют с момента их первой верификации в 1998 г. [10]. Несмотря на идентификацию шести генов, связанных с возникновением SQTS, чувствительность генетического скрининга в случае SQTS также невелика [11].

Второй ключевой момент – интригующее совпадение генетического происхождения некоторых наследственных аритмий. В гене SCN5A были идентифицированы мутации (см. табл. 1), которые вызвали не только синдром LQT3, но также синдром Бругада, SQTS, болезни сердечной проводимости, ФП и некоторые случаи синдрома внезапной детской смерти [1].

Такой общий источник возникновения может отражать некоторое совпадение механизмов развития аритмий при этих разных синдромах. Более того, эпигенетические или генетические факторы, в том числе генетическая изменчивость, обусловленная наличием полиморфизмов, могут вносить вклад в экспрессию болезни и смешанные фенотипы в случае перекрестных синдромов с нарушениями функции Nav1.5.

Для первичных кардиомиопатий характерны специфические морфофункциональные изменения кардиомиоцитов и высокий риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВСС по мере прогрессирования заболевания. Для пяти основных кардиомиопатий было доказано генетическое происхождение (см. табл. 1). Наиболее изученной является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). На сегодняшний день идентифицированы мутации по меньшей мере в 13 генах, которые кодируют саркомер или связанные с ним белки миокарда. Из них наиболее частыми при ГКМП являются мутации двух генов – гена миозин-связывающего протеина С (MYBCP3) и гена тяжелой цепи β-миозина (MYH7), которые ответственны за 25–40% и 15–20% всех случаев заболевания соответственно, в то время как мутации генов тропонина Т ответственны за патологию у малой части больных (см. табл. 1) [1].

Полный скрининг всех известных генов, ответственных за развитие ГКМП, или избирательный скрининг с использованием панели от 8 до 10 генов рекомендован всем пациентам, у которых установлен диагноз ГКМП, так как частота выявления патогенной мутации может составлять до 60%, что сопоставимо с эффективностью генетического тестирования для больных с LQTS и CPVT [2]. Результаты генетического тестирования позволяют определить фенотип, включая особенности клинического течения, вероятность жизнеугрожающих аритмий, неблагоприятного исхода, и, следовательно, обеспечивают персонифицированный подход к стратегии ведения пациента.

Результаты генетического тестирования, доступные в настоящее время для других кардиомиопатий, менее продуктивны. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка была пересмотрена как болезнь десмосом, которые важны для клеточной адгезии. Наиболее частой причиной данной патологии являются мутации в гене десмосом плакофиллине-2 (PKP2), ответственном за 25–40% всех патогенных вариантов (см. табл. 1) [1, 2]. Далее по частоте выявленных мутаций следуют гены десмосомальных белков: десмоплакина (DSP) – до 12,2%, десмоглеина-2 (DSG2) – до 10% и десмоколлина-2 (DSC2) – от 3,6% до 7% [1, 12]. Мутации в генах десмосом обнаруживаются также у 5% больных с ДКМП [1, 13]. У меньшего количества пациентов выявляются мутации в недесмосомных генах (TGFB3, TMEM43, LMNA, DES, CTNNA3, PLN, TTN) [14].

Генетические исследования семейной ДКМП привели к идентификации более 30 генов, несущих патогенные мутации, среди которых наблюдаются мутации генов, кодирующих саркомерные белки (тяжелые цепи β-миозина, сердечный тропонин Т и тропонин С). Однако на сегодняшний день только три гена были показаны в качестве причины развития ДКМП более чем в 5% случаев: мутации гена титина (TTN) при изолированном течении, мутации гена ламина А/С (LMNA) и гена SCN5A в сочетании с нарушениями проводимости [1].

Генетическая основа остальных двух кардиомиопатий (рестриктивная кардиомиопатия и некомпактный миокард левого желудочка) не так хорошо изучена, и только несколько причинных генов были установлены в небольших сериях наблюдений.

В целом следует особо отметить, что диагностическая польза генетического тестирования в стратификации риска ВСС была не только определена, но и доказана у пациентов с LQTS и ДКМП с мутацией гена ламина А/С, относительно которых, по сравнению с другими наследственными каналопатиями и кардиомиопатиями, накоплен наибольший объем данных [15].

Основное клиническое применение генетического тестирования – каскадное обследование пробанда и членов его семьи. Помимо подтверждения заболевания у пробанда ключевым приложением генетического тестирования является определение статуса риска членов семьи. У пробандов с аутосомно-доминантной передачей аритмических заболеваний вероятность того, что у кровных родственников первой степени родства будет положительный прогностический генетический тест, составляет 50%. Пациентам с отрицательным результатом генетического тестирования дальнейшее клиническое наблюдение не требуется, и они могут быть свободны от потенциального 10-летнего клинического скрининга, как и их дети. Экономичес-

кие последствия генетического тестирования для здравоохранения показывают весьма эффективную с точки зрения материальных затрат стратегию.

Обоснованность проведения генетического тестирования определяется тем, что в некоторых ситуациях его результаты могут пролить свет на выбор оптимальной терапевтической стратегии и прогноз. В таблице 2 обобщено индексированное влияние генетического тестирования среди различных наследственных кардиопатий с точки зрения диагностики, прогноза и направленной терапии [1]. Например, в случае LQTS определение того, является ли пациент носителем первого (LQTS1), второго (LQTS2) или третьего (LQTS3) генотипа, может повлиять на то, принесет ли ему пользу прием β-блокаторов, и, главное, может указать на прогноз, если рассматриваются другие клинические факторы, включая пол, синкопе и степень удлинения интервала *Q–T*.

Предполагается, что по мере роста количества генотипированных пациентов и их семей, а также проведения дополнительных долгосрочных клинических исследований на основе генотипов наше понимание влияния генотипа на терапевтический ответ и прогноз значительно улучшится.

Выявление генетической природы приобретает все большее значение в условиях ВСС – трагического осложнения многих первичных аритмических заболеваний сердца. Примерно в 1/3 всех случаев внезапной смерти в молодом возрасте причину смерти установить не удается [16]. Генетические исследования образцов крови, собранных посмертно, идентифицируют причинную генную мутацию в 30% случаев внезапных необъяснимых смертей лиц молодого возраста [17]. Такое приложение генетического тестирования, называемое молекулярной аутопсией, имеет важные последствия как для определения причины смерти, так и для выяснения статуса риска выживших членов семьи с целью предотвращения других внезапных смертей [18].

Подтверждение генетического диагноза у пробанда имеет серьезные последствия для его родственников. Главная цель клинического и генетического скрининга членов семьи заключается в выявлении как лиц с клиническими проявлениями заболевания, так и тех, кто несет ту же патогенную мутацию, что и пробанд, но не показывает клинического фенотипа. Здесь важно понимание того, что бессимптомные носители мутаций, вызывающих аритмические заболевания, имеют такой же риск развития ВСС, как и симптомные [1].

Как уже говорилось, раннее выявление лиц, подверженных риску, дает возможность начать раннюю терапию, направленную на предотвращение осложнений заболевания. Например, носителям мутаций генов LQTS могут потребоваться изменение образа жизни, исключение лекарств, продлевающих интервал *Q–T*, инициирование β-блокирующей терапии или рассмотрение вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Таким образом, в настоящее время во всем мире молекулярно-генетическая диагностика занимает важное место в качестве подтверждающей и дифференциальной диагностики первичных каналопатий и наследственных кардиомиопатий с нарушениями ритма и проводимости.

Таблица 2

Сравнение ценности генетического тестирования для определения диагноза, терапии и прогноза (адаптировано из M.J. Ackerman et al. [1])

Заболевание	Диагноз	Терапия	Прогноз
Синдром удлиненного интервала *Q–T*	+++	++	+++
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия	+++	–	+
Синдром Бругада	+	–	+
Болезни сердечной проводимости	+	+	+
Гипертрофическая кардиомиопатия	+++	+	++
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	+	–	+/–
Дилатационная кардиомиопатия	+/–	–	+/–
Дилатационная кардиомиопатия с нарушениями сердечной проводимости	++	+	++
Некомпактный миокард левого желудочка	+	–	–
Рестриктивная кардиомиопатия	+	+	+

Направленное молекулярно-генетическое исследование проводится при подозрении на конкретное наследственное аритмогенное заболевание на основании клинических данных. В случае верификации у больного патогенетической мутации в ответственных генах молекулярная диагностика должна проводиться всем его кровным родственникам, даже при отсутствии характерных для этого заболевания клинических проявлений и изменений на ЭКГ.

За последние полвека мы достигли значительного успеха в понимании патобиологии не только наследственных каналопатий и кардиомиопатий, но и такой аритмогенной патологии, как ФП. Самым главным достижением здесь является верификация генетических вариантов, лежащих в основе ФП, что подтверждает наследственный характер этой аритмии.

Поиск генов, вовлеченных в развитие ФП, ведется уже давно. Анализ связей и секвенирование генов-кандидатов выявили множественные мутации как при моногенных семейных формах ФП, так и при спорадических случаях ФП [19]. Анализ связей включает в себя выполнение генотипирования маркеров (участков хромосом, ассоциированных с той или иной болезнью), распределенных по всему геному, и исследование передачи этих маркеров с болезнью в родословной. Эти обычные методы генотипирования позволяют сузить диапазон поиска, но часто требуют значительных затрат времени [20].

Большинство зарегистрированных мутаций семейных форм ФП выявлено в генах, кодирующих субъединицы трансмембранных ионных каналов (табл. 3) [19]. Идентификация этих мутаций заставила исследователей задаться вопросом о том, может ли единичная мутация в генах ионных каналов вносить вклад в наследование ФП популяцией в целом. Ранние отчеты из исследований по скринингу кандидатных генов показали, что эти мутации не распространены в общей популяции [21–24].

Вместе с тем следует отметить, что в генах, идентифицированных при семейных формах ФП, значительно чаще выявляют варианты редких дефектов при обследовании когорт одиночных пациентов с ФП по сравнению с контрольными здоровыми популяциями [25].

Хотя мутации, идентифицированные при моногенных формах наследственной ФП, редки, их идентификация дала интересную информацию о патогенной основе ФП. Возникло представление о том, что мутации генов, кодирующих субъединицы калиевых и натриевых каналов, лежат в основе семейных форм ФП, причем мутации могут приводить как к усилению функции ионных каналов (GOF), так и к ее потере (LOF) [26–29].

Мутации калиевых каналов по типу усиления функции оказывают влияние на развитие ФП за счет сокращения эффективного рефрактерного периода предсердий, что способствует формированию и поддержанию предсердной риентри [30]. Мутации калиевых каналов с противоположным механизмом потери функции вызывают триггерную активность в предсердиях, что также является важным фактором в генезе ФП [28]. Этому же способствуют мутации натриевых каналов с усилением функции [29], в то время как мутации натриевых каналов по механизму потери функции сокращают длину волны импульса, циркулирующего по цепи риентри [31].

Выявление генетической основы ФП в общей популяции является более сложной задачей. Большинство ранних исследований, посвященных генетической основе ФП, проводились на базе изучения генов-кандидатов, сосредоточенного на выборе конкретных генов на основе априорного знания их функции и сравнении частоты вариантов между когортами индивидуу-

Таблица 3

Моногенные мутации, ассоциированные с фибрилляцией предсердий (адаптировано из S. Mahida [19])

Ген	Белок	Функциональный эффект мутации (влияние на ионный ток)	Обнаруженные мутации	Связанные заболевания
KCNQ1	α-субъединица калиевого канала K_vLQT1/ K_v7.1	GOF (усиление I_{Ks})	S140G, V141M, S209P	
KCNE1	β-субъединица калиевого канала MinK	GOF (усиление I_{Ks})	G25V, G60D	
KCNE2	β-субъединица калиевого канала MiRP1	GOF (усиление I_{Kr})	R27C	
KCNE5	β-субъединица калиевого канала MiRP4	GOF (усиление I_{Ks})	L65F	

Окончание таблицы 3

Ген	Белок	Функциональный эффект мутации (влияние на ионный ток)	Обнаруженные мутации	Связанные заболевания
KCNJ2	α-субъединица калиевого канала Kv2.1/Kir2.1	GOF (усиление I_{Kl})	V93I	
KCNA5	Калиевый канал Kv1.5	LOF (снижение I_{Kur})	E375X, T527M, A576V, E610K Y155C, D469E, P488S	
KCNA5	Калиевый канал Kv1.5	GOF (усиление I_{Kur})	E48G, A305T, D322H	
KCND3	Калиевый канал Kv4.3	GOF (усиление I_{to1})	A545P	
KCNE3	β-субъединица калиевого канала MiRP2	GOF (усиление I_{to}/ I_{Ks})	V17M	
ABCC9	Субъединица канала SUR2A	LOF (снижение I_{KATP})	T1547I	
SCN5A	α-субъединица натриевого канала Nav1.5	LOF (снижение I_{Na})	D1275N, N1986K	ДКМП, нарушения проводимости
SCN5A	α-субъединица натриевого канала Nav1.5	GOF (усиление I_{Na})	M1875T, K1493R, R340Q, R1626H, D1819N, R1897W, V1951M	R340Q, D1819N, V1951M – ассоциированы с LQTS
SCN1B	β-субъединица натриевого канала Navβ1	LOF (снижение I_{Na})	R85H, D153N	
SCN2B	β-субъединица натриевого канала Navβ2	LOF (снижение I_{Na})	R28Q, R28W	
SCN3B	β-субъединица натриевого канала Navβ3	LOF (снижение I_{Na})	R6K, L10P, M161T	
NUP155	Нуклеопорин	Снижение проницаемости ядерной мембраны	R391H	
GJA5	Коннексин-40	Нарушение межклеточной электрической связи	P88S, M163V, G113N, I75F, V85I, L221I, L229M, Q49X, A96S	
NPPA	Предсердный натрийуретический пептид (ANP)	Повышение уровня мутантного ANP	c.456-457delAA	
RYR2	Рианодиновый рецептор, сердечная изоформа	GOF (усиление утечки Ca^{2+} из СПР)	S4153R	CPVT
JPH2	Юнктофилин- 2	LOF (снижение утечки Ca^{2+} из СПР)	E169K	ГКМП
TBX5	Транскрипционный фактор T-box 5	GOF	G125R	Синдром Холта–Ормана (синдром рука–сердце)
GATA4	Транскрипционный фактор GATA-4	LOF	S70T, S160T, Y38D, P103A, G16C, H28D, M247T	
GATA5	Транскрипционный фактор GATA-5	LOF	W200G, Y138F, C210G	
GATA6	Транскрипционный фактор GATA-6	LOF	G469V, Y235S	

Примечание. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; Ca^{2+} – кальций; LQTS – синдром удлиненного интервала *Q–T*; CPVT – катехоламинергическая желудочковая тахикардия; СПР – саркоплазматический ретикулум; LOF – loss-of-function (снижение функции); GOF – gain-of-function (усиление функции).

мов с наличием болезни и без нее. На сегодняшний день в ряде исследований были определены общие генетические варианты, наиболее распространенные в популяциях больных с ФП по сравнению с контрольными здоровыми группами [19].

Часто гены-кандидаты выбираются по результатам изучения семейных форм ФП. Однако в целом успешность поиска генов-кандидатов сокращается из-за низкой вероятности предварительного тестирования выбранных вариантов, участвующих в патогенезе болезни, и плохой воспроизводимости [32].

Недавнее появление полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS) привело к значительному прогрессу в нашем понимании генетической основы ФП. GWAS включает генотипирование до миллиона общих вариантов или однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNPs), распределенных по всему геному, и сравнивает их частоту у больных с ФП и в контрольных группах [33]. В отличие от исследований генов-кандидатов, поиск GWAS является непредвзятым и объективным, следовательно, может идентифицировать гены, участие которых в ФП ранее и не подозревалось, но которые играют важную роль в патогенезе ФП.

Четыре больших GWAS были выполнены в когортах пациентов с ФП [34–37]. Результаты этих исследований обобщены на рисунке 2 и в таблице 4. Общие варианты, идентифицированные GWAS, расположены либо в пределах, либо в непосредственной близости от убедительных генов-кандидатов ФП [36, 37]. В частности, выявлен ген KCNN3, кодирующий активированный кальцием калиевый канал (канал SK3), который в большом количестве экспрессируется в миокарде предсердий [38]. Также установлен ген HCN4, который кодирует гиперполяризационный циклический нуклеотид – активирумый катионный канал, лежащий в основе пейсмейкерной активности сердца [39]. Два локуса GWAS для ФП содержат гены сердечной транскрипции PITX2 и PRRX1. Эти факторы транскрипции связывают гомеобокс (особый участок ДНК) и являются критическими медиаторами онтогенеза сердца. PITX2 опосредует асимметричное развитие сердца и ингибирует левостороннюю пейсмейкерную спецификацию [40]. PRRX1 участвует в качестве медиатора развития легочных вен [41]. SYNPO2L и MYOZ1 кодируют сигнальные белки, которые локализуются на Z-диске и модулируют сердечную саркомерную функцию [42]. CAV1 является важным мембранным белком, который играет роль в клеточной передаче сигналов и, как было показано, взаимодействует с ионными каналами, включая HCN4 и KCNN3 [19].

В дополнение к вариантам, определенным в GWAS для ФП, оказалось, что распространенные варианты, которые GWAS ранее определил

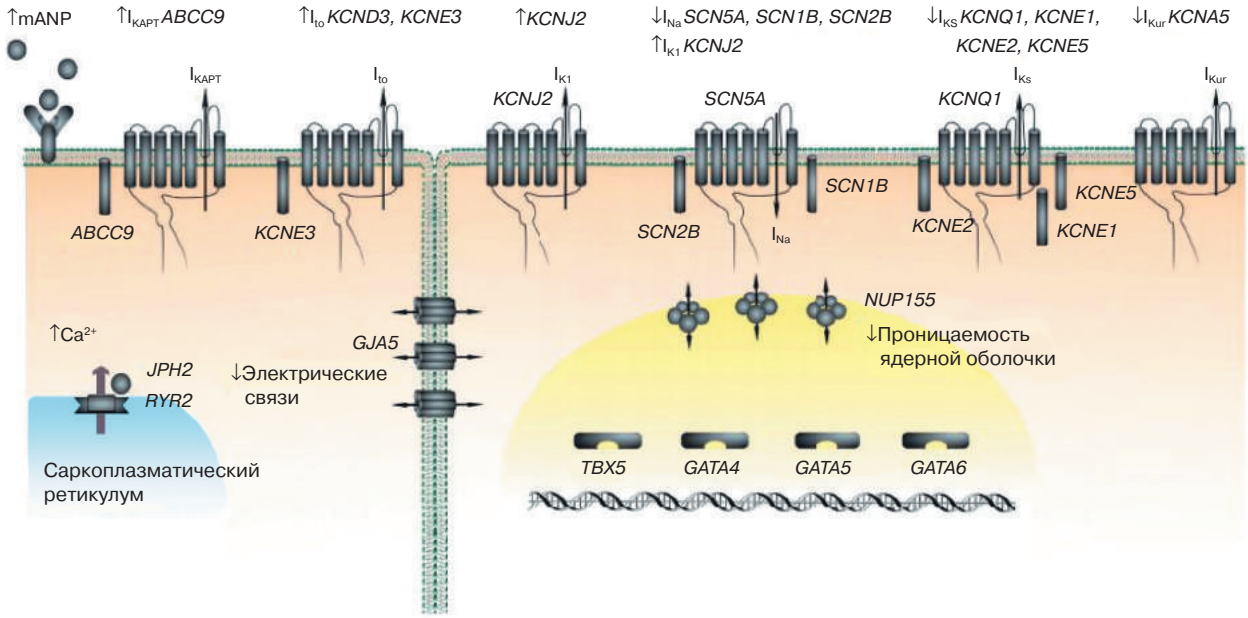


Рис. 2. Схема клетки с ионными каналами и кодирующими их генами. Отображены гены, вовлеченные в развитие фибрилляции предсердий, которые удалось идентифицировать с помощью полногеномного поиска ассоциаций (адаптировано из S. Mahida [19])

Таблица 4

Суммарные результаты исследования геномных ассоциаций в когортах пациентов с фибрилляцией предсердий (адаптировано из S. Mahida [19])

Локус	Маркер SNP	Ближайший ген	Генный продукт	Расположение SNP относительно ближайшего гена
4q25	rs2200733	PITX2	Парноподобный гомеодомен 2 (транскрипционный фактор)	На 150 kb выше
16q22	rs2106261	ZFHX3	Цинк-пальцевый гомеобокс 3 (транскрипционный фактор)	Интронно
1q21	rs13376333	KCNN3	Кальций-активируемые калиевые каналы малой проводимости (подтип 3)	Интронно
1q24	rs3903239	PRRX1	Парный связанный гомеобокс 1 (транскрипционный фактор)	На 46 kb выше
7q31	rs3807989	CAV1	Кавеолин 1	Интронно
9q22	rs10821415	C9orf3	Хромосома 9, открытая рамка считывания 3	Интронно
10q22	rs10824026	SYNPO2L	Синаптоподин-2-подобный, актин-ассоциированный белок	На 5 kb выше
14q23	rs1152591	SYNE2	Спектрин, содержащий повтор белок ядерной оболочки 2	Интронно
15q24	rs7164883	HCN4	Гиперполяризационно-активируемые каналы управляемые циклическими нуклеотидами 4	Интронно

Примечание. SNP – single nucleotide polymorphis: однонуклеотидный полиморфизм, отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) в геноме.

для синдрома Бругада, также продемонстрировали свое влияние на риск ФП. Как известно, ФП достаточно часто сопутствует фенотипу синдрома Бругада [43].

Кроме того, нельзя не упомянуть исследование японских ученых 2017 г. о связанных с ФП генетических локусах, которое включило 8180 случаев ФП и 28 612 контрольных наблюдений с последующим наблюдением 3120 дополнительных и 125 064 контрольных случаев [44]. Были реплицированы ранее известные локусы и идентифицированы шесть новых локусов вблизи генов KCND3, PPFIA4, SLC1A4-CEP68, HAND2, NEBL и SH3PXD2A. Пять из шести новых локусов, ассоциированных с ФП, были специфичны для японского населения, в отличие от европейской популяции. В исследовании были обнаружены варианты генов HAND2, KCND3 и NEBL, которые определяют предрасположенность миокарда предсердий к аритмогенезу. Участие PPFIA4 и SH3PXD2A в управлении аксонами также указывает на роль в патогенезе болезни. В целом вышеприведенное исследование показало многообещающие результаты, которые могут способствовать лучшему пониманию предрасположенности к ФП.

Однако необходимо отметить, что, хотя убедительные гены-кандидаты были идентифицированы благодаря GWAS, установление взаимосвязи между патогенными вариантами GWAS и функцией этих генов представляет собой сложную проблему. Следует подчеркнуть тот факт, что на сегодняшний день выявлено более 1 тыс. вариантов риска GWAS для целого ряда заболеваний, но только небольшая часть этих потенциально патогенных вариантов была всесторонне функционально подтверждена [45]. GWAS редко идентифицирует причинные генетические варианты напрямую. Скорее варианты, выявленные с помощью GWAS, обычно рассматриваются как маркеры ДНК, указывающие на тесную связь с генетическим дефектом, вызывающим заболевание. На данный момент преобладающая теория относительно связи между причинными вариантами локусов GWAS и патогенезом заболевания заключается в том, что эти варианты изменяют количество экспрессии целевого гена, скорее всего – через изменение функции регуляторных элементов транскрипции.

Интересно, что редкие варианты, идентифицированные в популяционных генетических исследованиях, могут способствовать переменной пенетрантности причинных мутаций при семейных формах ФП. В исследовании, включавшем 11 семей с ФП, у которых была известна причинная мутация, M.D. Ritchie et al. убедительно показали, что наличие вариантов риска в локусе

4q25 предсказывало, разовьется ФП у носителей мутации или нет [46]. Варианты в локусе 4q25/PITX2 систематически демонстрируют влияние на развитие ФП в многочисленных популяционных исследованиях [37, 40]. Полученные данные свидетельствуют о том, что на наследуемость ФП влияют сложные взаимодействия между распространенными и редкими генетическими вариантами.

Идентификация генетических маркеров, которые способствуют предрасположенности к ФП, имеет потенциально важные последствия для ведения пациентов с данной аритмией, которые, с одной стороны, заключаются в возможности прогнозирования риска развития ФП у бессимптомных лиц, а с другой – раскрывают новые молекулярные цели для фармакотерапии и предполагают потенциальные варианты ответа на различные виды лечения у пациентов с ФП. Совсем недавно в исследовании S.A. Lubitz et al. было продемонстрировано, что если рассматривать генетические маркеры в совокупности, то четыре варианта риска в локусе 4q25/PITX2 и восемь вариантов в других локусах приводили к пятикратному увеличению риска ФП [47].

GWAS определил ряд убедительных генов-кандидатов в локусах риска ФП. Эти результаты породили дополнительные функциональные исследования, которые были сосредоточены на генах-кандидатах, показавших, что такие гены, как KCNN3 и PITX2, влияют на предрасположенность к ФП у бессимптомных пациентов [48, 49].

На относительно небольшой когорте пациентов с ФП B. Parvez et al. показали, что варианты риска GWAS в локусе 4q25 независимо предсказывают успешный контроль ритма при антиаритмической терапии [50]. Та же группа продемонстрировала, что варианты в гене, кодирующем β1-адренорецептор (β1-AR), предсказывают ответ на терапию β-адреноблокаторами [51]. D. Husser et al. установили, что наличие вариантов риска на локусе 4q25 предсказывает как ранние, так и поздние рецидивы ФП после катетерной аблации легочных вен [52]. Дополнительные доказательства, связывающие SNPs в локусе 4q25и ответ на катетерную аблацию, были получены в более позднем исследовании M.B. Shoemaker et al. [53]. Наконец, B. Parvez et al. сообщают, что SNPs в 4q25 прогнозирует рецидив ФП после электрической кардиоверсии [54].

Таким образом, буквально за несколько лет исследования генетической основы ФП претерпели революционные изменения. Значительный прогресс достигнут в выявлении генетического субстрата, лежащего в основе общей формы ФП. Технологии генотипирования постоянно развиваются и обещают раскрыть больше генов и молекулярных путей, ассоциированных с ФП.

В целом можно заключить, что достигнуты значительные успехи в улучшении нашего понимания генетических причин аритмических болезней сердца. В настоящее время генетическое тестирование все более уверенно внедряется в клиническую кардиологическую практику, чему способствует распространение и коммерческая доступность генетических испытаний. Наибольшая полезность генетического тестирования заключается в скрининге и диагностике родственников из группы риска. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что информация о генотипе, лежащем в основе заболевания, полезна для выбора терапии и предсказывает прогноз. Поэтому спектр исследований, которые могут способствовать стратификации пациентов и определению алгоритма лечения, необходимо расширять, в том числе за счет применения генетического тестирования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies (this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)). *Heart Rhythm*. 2011; 8 (8): 1308–39. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
2. Zipes D.P., Jalife J. (Eds.) Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2014.
3. Cerrone M., Priori S.G. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur. Heart J*. 2011; 32 (17): 2109–18. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr082
4. Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Brugada J., Brugada R., Campuzano O. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology (Basel)*. 2017; 6 (1). PII: E7. DOI: 10.3390/biology6010007
5. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (12): 1932–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
6. Brugada R., Hong K., Cordeiro J.M., Dumaine R. Short QT syndrome. *CMAJ*. 2012; 173 (11): 1349–54. DOI: 10.1503/cmaj.050596

7. Juang J.M., Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J. Arrhythm.* 2016; 32 (5): 418–25. DOI: 10.1016/j.joa.2016.07.012
8. Zumhagen S., Veldkamp M.W., Stallmeyer B., Baartscheer A., Eckardt L., Paul M. et al. A heterozygous deletion mutation in the cardiac sodium channel gene SCN5A with loss- and gain-of-function characteristics manifests as isolated conduction disease, without signs of Brugada or long QT syndrome. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e67963. DOI: 10.1371/journal.pone.0067963
9. Calloe K., Refaat M.M., Grubb S., Wojciak J., Campagna J., Thomsen N.M. et al. Characterization and mechanisms of action of novel NaV1.5 channel mutations associated with Brugada syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6 (1): 177–84. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974220
10. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., Benito B., Berthet M., Brugada J. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 33–46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.09.069
11. Mazzanti A., Kanthan A., Monteforte N., Memmi M., Bloise R., Novelli V. et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (13): 1300–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.078
12. GTR: Genetic Testing Registry. ARVC panel. Available at: https://ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/500211/ (accessed August 29, 2018).
13. Elliott P., O'Mahony C., Syrris P., Evans A., Rivera Sorensen C., Sheppard M.N. et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3 (4): 314–22. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.937805
14. Quarta G., Muir A., Pantazis A., Syrris P., Gehmlich K., Garcia-Pavia P. et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation*. 2011; 123 (23): 2701–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976936
15. Haas J., Frese K.S., Peil B., Kloos W., Keller A., Nietsch R. et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (18): 1123–35a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu301
16. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (3): 5–13.
[Bockeriya O.L., Akhobekov A.A. Sudden cardiac death: mechanisms of occurrence and risk stratification. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2012; 9 (3): 5–13 (in Russ.).]
17. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Проничева И.В., Заклязьминская Е.В., Поляков А.В. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов среди пациентов с генетическими подтвержденными факторами риска внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии*. 2010; 7 (1) 6: 61–9.
[Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Pronicheva I.V., Zaklyaz'minskaya E.V., Polyakov A.V. Implantation of cardioverter defibrillators in patients with genetically confirmed risk factors for sudden cardiac death. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2010; 7 (1): 61–9 (in Russ.).]
18. Semsarian C., Hamilton R.M. Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (1): 145–50. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.07.034
19. Mahida S. Genetic discoveries in atrial fibrillation and implications for clinical practice. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2014; 3 (2): 69–75. DOI: 10.15420/aer.2014.3.2.69
20. Ott J. Analysis of human genetic linkage. Baltimore, London: Johns Hopkins University Press; 1999: 53–82. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2000.ahg641_0089_2.x
21. Ellinor P.T., Nam E.G., Shea M.A., Milan D.J., Ruskin J.N., MacRae C.A. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008; 5 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.09.015
22. Watanabe H., Darbar D., Kaiser D.W., Jiramongkolchai K., Chopra S., Donahue B.S. et al. Mutations in sodium channel beta1 and beta2 subunits associated with atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2 (3): 268–75. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.779181
23. Olesen M.S., Bentzen B.H., Nielsen J.B., Steffensen A.B., David J.P., Jabbari J. et al. Mutations in the potassium channel subunit KCNE1 are associated with early-onset familial atrial fibrillation. *BMC Med. Genet.* 2012; 13: 24. DOI: 10.1186/1471-2350-13-24
24. Darbar D., Kannankeril P.J., Donahue B.S., Kucera G., Stubblefield T., Haines J.L. et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*. 2008; 117 (15): 1927–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107. 757955
25. Olesen M.S., Andreasen L., Jabbari J., Refsgaard L., Haunsø S., Olesen S.P. et al. Very early-onset lone atrial fibrillation patients have a high prevalence of rare variants in genes previously associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (2): 246–51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.034
26. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S., Wang X.L., Wang Y., Xu W.Y. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003; 299 (5604): 251–4. DOI: 10.1126/science.1077771
27. Yang Y., Li J., Lin X., Hong K., Wang L., Liu J. et al. Novel KCNA5 loss-of-function mutations responsible for atrial fibrillation. *J. Hum. Genet.* 2009; 54 (5): 277–83. DOI: 10.1038/jhg.2009.26
28. Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K., Park S., Zingman L.V., Bienengraeber M. et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (14): 2185–91. DOI: 10.1093/hmg/ddl143
29. Li Q., Huang H., Liu G., Lam K., Rutberg J., Green M.S. et al. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380 (1): 132–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.052
30. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002; 415 (6868): 219–26. DOI: 10.1038/415219a
31. Kneller J., Kalifa J., Zou R., Zaitsev A.V., Warren M., Berenfeld O. et al. Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model. *Circ. Res.* 2005; 96 (5): e35–47. DOI: 10.1161/01.RES.0000160709.49633.2b
32. Tabor H.K., Risch N.J., Myers R.M. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat. Rev. Genet.* 2002; 3 (5): 391–7. DOI: 10.1038/nrg796
33. Manolio T.A. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (2): 166–76. DOI: 10.1056/NEJMra0905980
34. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadottir A., Gretarsdottir S., Holm H., Sigurdsson A. et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007; 448 (7151): 353–7. DOI: 10.1038/nature06007
35. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E., Pfeufer A., van Noord C., Smith A.V. et al. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat. Genet.* 2009; 41 (8): 879–81. DOI: 10.1038/ng.416
36. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Glazer N.L., Pfeufer A., Alonso A., Chung M.K. et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat. Genet.* 2010; 42 (3): 240–4. DOI: 10.1038/ng.537
37. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M., Glazer N.L., Ritchie M.D., Smith A.V. et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat. Genet.* 2012; 44 (6): 670–5. DOI: 10.1038/ng.2261
38. Tuteja D., Xu D., Timofeyev V., Lu L., Sharma D., Zhang Z. et al. Differential expression of small-conductance Ca2+-activated K+ channels SK1, SK2, and SK3 in mouse atrial and ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289 (6): H2714–23. DOI: 10.1152/ajpheart.00534.2005
39. Milanesi R., Baruscotti M., Gnecchi-Ruscone T., DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (2): 151–7. DOI: 10.1056/NEJMoa052475
40. Wang J., Klysik E., Sood S., Johnson R.L., Wehrens X.H., Martin J.F. Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (21): 9753–8. DOI: 10.1073/pnas.0912585107
41. Ihida-Stansbury K., McKean D.M., Gebb S.A., Martin J.F., Stevens T., Nemenoff R. et al. Paired-related homeobox gene Prx1 is required for pulmonary vascular development. *Circ. Res.*

2004; 94 (11): 1507–14. DOI: 10.1161/01.RES.0000130656.72424.20
42. Beqqali A., Monshouwer-Kloots J., Monteiro R., Welling M., Bakkers J., Ehler E. et al. CHAP is a newly identified Z-disc protein essential for heart and skeletal muscle function. *J. Cell. Sci.* 2010; 123 (Pt. 7): 1141–50. DOI: 10.1242/jcs.063859
43. Bordachar P., Reuter S., Garrigue S., Caï X., Hocini M., Jaïs P. et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (10): 879–84. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.01.004
44. Low S.K., Takahashi A., Ebana Y., Ozaki K., Christophersen I.E., Ellinor P.T. et al. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2017; 49 (6): 953–8. DOI: 10.1038/ng.3842
45. National Human Genome Institute. Division of Genomic Medicine. A catalog of published genome-wide association studies. Available at: http://genome.gov/gwastudies/ (accessed August 29, 2018).
46. Ritchie M.D., Rowan S., Kucera G., Stubblefield T., Blair M., Carter S. et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (13): 1173–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.030
47. Lubitz S.A., Lunetta K.L., Lin H., Arking D.E., Trompet S., Li G. et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (12): 1200–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.015
48. Zhang X.D., Timofeyev V., Li N., Myers R.E., Zhang D.M., Singapuri A. et al. Critical roles of a small conductance Ca2+-activated K+ channel (SK3) in the repolarization process of atrial myocytes. *Cardiovasc. Res.* 2014; 101 (2): 317–25. DOI: 10.1093/cvr/cvt262
49. Chinchilla A., Daimi H., Lozano-Velasco E., Dominguez J.N., Caballero R., Delpón E. et al. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4 (3): 269–79. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958116
50. Parvez B., Vaglio J., Rowan S., Muhammad R., Kucera G., Stubblefield T. et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (6): 539–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.070
51. Parvez B., Chopra N., Rowan S., Vaglio J.C., Muhammad R., Roden D.M., Darbar D. A common β1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 49–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.061
52. Husser D., Adams V., Piorkowski C., Hindricks G., Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (8): 747–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.041
53. Shoemaker M.B., Muhammad R., Parvez B., White B.W., Streur M., Song Y. et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (3): 394–400. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.11.012
54. Parvez B., Shoemaker M.B., Muhammad R., Richardson R., Jiang L., Blair M.A. et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (6): 849–55. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.02.018

Поступила 28.06.2018
Принята к печати 10.07.2018

© Л.А. ДАНИЛОВА, Е.В. ЛЮБКИНА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, Л.Ю. БАТУРКИН, Е.С. КАТАНОВА, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.127:616.12-008.313]-073.7:615.849
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.3

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ У БОЛЬНОГО С НАЛИЧИЕМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Тип статьи: клинический случай

Л.А. Данилова, Е.В. Любкина, С.Ю. Сергуладзе, Л.Ю. Батуркин, Е.С. Котанова

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

Данилова Лана Александровна, аспирант, сердечно-сосудистый хирург, E-mail: lana.gior@gmail.com;
Любкина Елена Валентиновна, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;
Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., заведующий отделением;
Батуркин Лев Юрьевич, сердечно-сосудистый хирург;
Котанова Евгения Саввовна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр.

Представленный случай демонстрирует успешное устранение с помощью катетерной аблации трех видов тахиаритмий с различными типами сочетаний проведений по дополнительным путям, а также фибрилляции предсердий при множественных дополнительных предсердно-желудочковых соединениях, в результате чего потребовалось применение двухэтапного подхода. В рентгенооперационной при картировании на тахикардии отмечались две морфологии антидромной тахикардии с длительностью цикла 280 и 250 мс и ортодромная реципрокная тахикардия с чередованием короткого и длинного циклов 320–380 мс, а также фибрилляция предсердий с проведением по дополнительному пучку.
В настоящее время радиочастотная аблация позволяет эффективно устранять такие сложные случаи, как наличие множественных дополнительных предсердно-желудочковых соединений, при которых встречаются несколько видов тахиаритмий.

Ключевые слова: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта; множественные дополнительные предсердно-желудочковые соединения; фибрилляция предсердий с проведением по дополнительным предсердно-желудочковым соединениям; радиочастотная катетерная аблация.

ELECTROPHYSIOLOGICAL DIAGNOSTICS AND RADIOFREQUENCY ABLATION IN A PATIENT WITH MULTIPLE ADDITIONAL ATRIOVENTRICULAR CONNECTIONS

L.A. Danilova, E.V. Lyubkina, S.Yu. Serguladze, L.Yu. Baturkin, E.S. Kotanova

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

Lana A. Danilova, Postgraduate, Cardiovascular Surgeon, E-mail: lana.gior@gmail.com
Elena V. Lyubkina, Cand. Med. Sc., Cardiovascular Surgeon;
Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Chief Researcher, Head of Department;
Lev Yu. Baturkin, Cardiovascular Surgeon;
Evgeniya S. Kotanova, Cand. Med. Sc., Junior Researcher

The presented case demonstrates the successful catheter ablation for three types of tachyarrhythmias, with different types of combinations of surgeries, as well as atrial fibrillation with multiple additional atrioventricular connections, which required the use of a two-stage operation. In X-ray surgery, when mapping on tachycardia, there were two morphologies of antidromic tachycardia with a cycle duration of 280 and 250 ms and orto-

dromic reciprocal tachycardia with alternation of short and long cycles of 320–380 ms, as well as atrial fibrillation with an additional beam.
Currently, radiofrequency ablation can effectively eliminate such complex cases as multiple additional atrioventricular connections, in which there are several types of tachyarrhythmias.

Keywords: Wolff–Parkinson–White syndrome; multiple additional atrioventricular connections; pre-excited atrial fibrillation; radiofrequency catheter ablation.

Введение

Дополнительные предсердно-желудочковые соединения (ДПЖС) встречаются у 0,1–0,3% общей популяции. У больных с ДПЖС частота возникновения фибрилляции предсердий (ФП) составляет 30%, что намного больше, чем в общей популяции (3–4%) [1]. ДПЖС играют патофизиологическую роль в развитии ФП у данной категории пациентов. Большинство больных – лица молодого возраста, которые не имеют структурной патологии сердца [2]. Сочетание синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) и ФП может привести к развитию жизнеугрожающей аритмии. Возникновение ФП у больных с ДПЖС может сопровождаться обмороками, коллапсами, клинической картиной остановки кровообращения и привести к внезапной сердечной смерти (ВСС) [3]. Если дополнительный путь имеет короткий антеградный эффективный рефрактерный период, происходит увеличение частоты сокращений желудочков, что может вызвать фибрилляцию желудочков [1, 2, 4], при этом частота желудочковых сокращений может достигать более 300 уд/мин [2, 5]. Вероятность развития ВСС у бессимптомных больных низка, однако она очень высока у симптомных пациентов [6]. К группе высокого риска относятся больные, у которых во время приступа тахикардии наблюдается укорочение интервала *R–R* менее 250 мс [1, 2, 6, 7]. Отмечено, что с возрастом происходит замедление проведения по дополнительному пути, а в некоторых случаях даже полное его исчезновение [6]. В ретроспективном исследовании у пациентов с синдромом ВПУ, перенесших остановку сердца, был определен ряд критериев, с помощью которых можно выявить повышенный риск ВСС: короткий интервал *R–R* (менее 250 мс на тахикардии), анамнез симптомной тахикардии, наличие множественных дополнительных путей, сочетание с врожденными и приобретенными пороками сердца [7].

В периоде динамического наблюдения до 10 лет у больных с синдромом ВПУ частота ВСС варьирует в пределах 0,15–0,39% [7, 8]. Исследования C. Basso et al. показали, что у молодых людей в 3,6% случаев синдром ВПУ являлся причиной ВСС, причем клиническая симптоматика отсутствовала в 40% случаев [9]. Одним из методов лечения, согласно рекомендациям по профилактике ВСС у пациентов с признаками предвозбуждения желудочков на электрокардиограмме (ЭКГ) и ФП, является радиочастотная аблация (РЧА) [8, 10, 11].

Особый интерес представляют случаи наличия множественных ДПЖС, при которых встречаются несколько видов тахиаритмий с различными типами сочетаний проведений по дополнительным путям, имеющие особые характеристики электрофизиологической картины и трудности проведения дифференциальной диагностики. В данной статье приводится клинический случай наличия множественных путей у больного с синдромом ВПУ и ФП.

Клинический случай

Пациент Д.,15 лет, был госпитализирован в НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева с жалобами на приступы ритмичного и неритмичного сердцебиения, слабость. По органам и системам: без особенностей. По данным ЭКГ: манифестирующий синдром ВПУ (рис. 1). По данным эхокардиографии: полости сердца не расширены, сократительная функция миокарда сохранена.

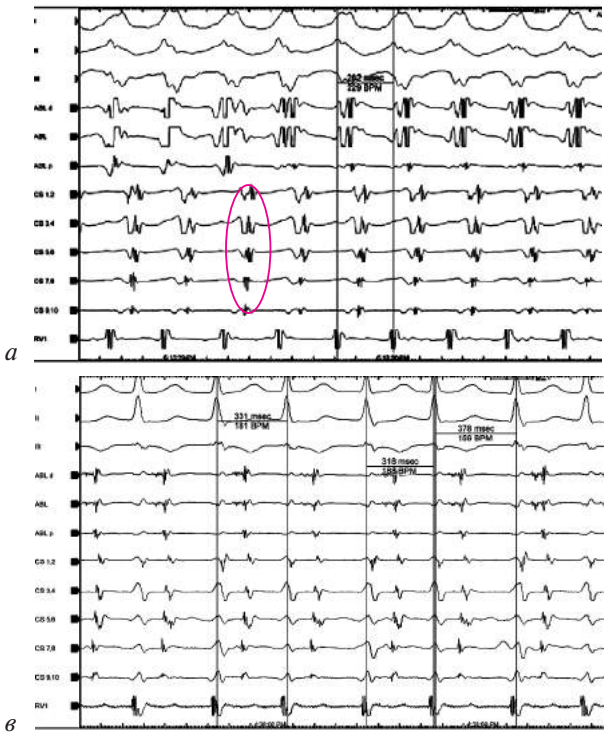
Пациент был доставлен в рентгенооперационную на синусовом ритме с ЧСС 70 уд/мин и признаками преэкзитации желудочков. Под местной анестезией пунктированы правая бедренная и левая подключичная вены. Проведены 10-полюсный диагностический электрод в коронарный синус (КС) и 4-полюсный диагностический электрод в область пучка Гиса и ПЖ. При выполнении ретроградной программированной стимуляции: проведение по ДПЖС, ретроградный эффективный рефрактерный период (РЭРП) ДПЖС менее эффективного рефрактерного периода правого желудочка (ЭРП ПЖ), 240 мс (сливной компонент на 9–10 КС). При выполнении антеградной программированной стимуляции из КС: проведение по ДПЖС с нарастанием степени преэкзитации, на интервале сцепления (ИС) 280 мс – разрыв атриовентрикулярного

Рис. 1. Электрокардиограмма больного с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта

(АВ) интервала на 20 мс с изменением морфологии преэкзитации. Антероградный эффективный рефрактерный период (АЭРП) первого ДПЖС – 300 мс, второго ДПЖС – 260 мс, далее проведение по атриовентрикулярному узлу (АВУ) с единичными эхо-ответами. АЭРП АВУ 220 мс.

Была пунктирована правая бедренная вена и проведен управляемый абляционный электрод Mariner Medtronic. При картировании на синусовом ритме наиболее короткий АВ-интервал был получен в правой нижней парасептальной области. При стимуляции верхних отделов правого предсердия индуцировалась антидромная реципрокная тахикардия. При картировании на тахикардии отмечено две морфологии антидромной тахикардии с длительностью цикла (ДЦ) 260 и 240 мс (на более короткой – отрицательный *QRS* во II отведении, на более медленной – положительный *QRS* во II отведении) (рис. 2, *а, б*). Кроме того, на ортодромной реципрокной тахикардии (ОРТ) наблюдалось чередование короткого и длинного циклов: 280–380 мс (рис. 2, *в*), что свидетельствовало о наличии множественных ДПЖС нижней парасептальной и передненижней локализации. Также отмечен спонтанный переход ОРТ в преэкзитационную тахикардию с участием двух ДПЖС (рис. 3, 4).

Была проведена РЧА в парасептальной области (рис. 5) с нарастанием АВ-интервала и уменьшением выраженности Δ-волны на ЭКГ. Дополнительно выполнены еще два радиочастотных воздействия в данной зоне. После РЧА при стимуляции устья КС нарастание преэкзитации отсутствовало, однако наблюдалась стабильная преэкзитация другой морфологии на ИС 300–260 мс. Было проведено несколько пробных радиочастотных воздействий под устьем и в начальных отделах КС – без существенного эффекта. При дальнейшей стимуляции – индукция ОРТ с ДЦ 281 мс (рис. 6, *а*). При картировании на тахикардии ранняя зона отмечена в передненижней области, где было выполнено три радиочастотных воздействия, с переходом в стабильную ФП с проведением по ДПЖС, минимальным *R–R* 146 мс (рис. 6, *б*) и падением гемодинамики; купирована кардиоверсией 360 Дж.



а

в

б

Рис. 2. Интраоперационные электрокардиограммы:

а – антидромная тахикардия с длительностью цикла 262 мс и ранней активацией в нижней парасептальной области; *б* – второй тип тахикардии с длительностью цикла 240 мс; *в* – изменение длительности цикла во время ортодромной реципрокной тахикардии

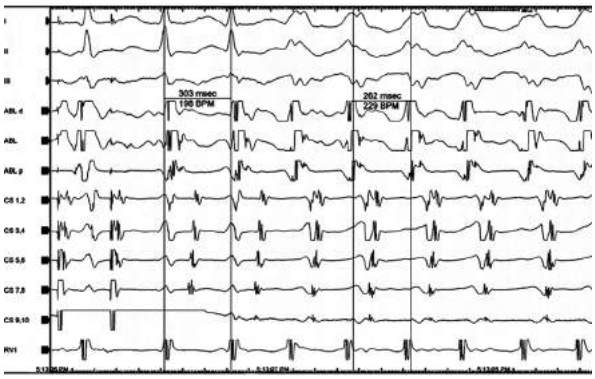


Рис. 3. Переход ортодромной тахикардии в преэкзитационную

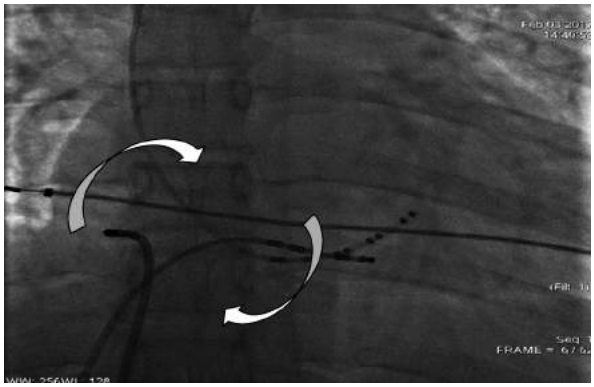


Рис. 4. Положение аблационного электрода при аблации правого передненижнего дополнительного предсердно-желудочкого соединения. Механизм преэкзитационной тахикардии (между двумя дополнительными предсердно-желудочковыми соединениями)

Постоперационный диагноз: манифестирующий синдром ВПУ; множественные ДПЖС парасептальной и передненижней локализации; ОРТ с ДЦ 280–380 мс, преэкзитационная тахикардия с ДЦ 260 мс; преэкзитационная тахикардия с ДЦ 240 мс; ФП с проведением по ДПЖС. Рекомендовано насыщение кордароном по схеме в течение месяца с последующей повторной РЧА.

После повторного электрофизиологического исследования (ЭФИ) на фоне насыщения кордароном пациент был доставлен в рентгенооперационную на синусовом ритме с ЧСС 70 уд/мин с минимальными признаками преэкзитации желудочков. Под местной анестезией были пунктированы правая бедренная и левая подключичная вены. Проведены 10-полюсный диагностический электрод в КС, 20-полюсный – по правой АВ-борозде и аблационный холодовой электрод в ПЖ. Самый короткий АВ-интервал по 20-полюсному электроду отмечен на 7 часах по правой АВ-борозде. При выполнении ретроградной программированной стимуляции: проведение по ДПЖС, РЭРП ДПЖС 320 мс, далее проведение по АВУ, РЭРП АВУ 280 мс, ЭРП ПЖ 240 мс. При антеградной программированной стимуляции из КС: проведение по ДПЖС с максимальной преэкзитацией на ИС 380–340 мс, далее проведение по АВУ, на ИС 300–280 мс – блокада левой ножки пучка Гиса. Индукция ОРТ с ДЦ 280–380 мс. При картировании на синусовом ритме наиболее короткий АВ-интервал был по-

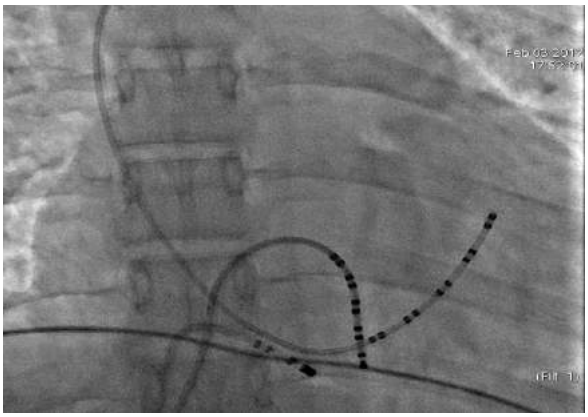
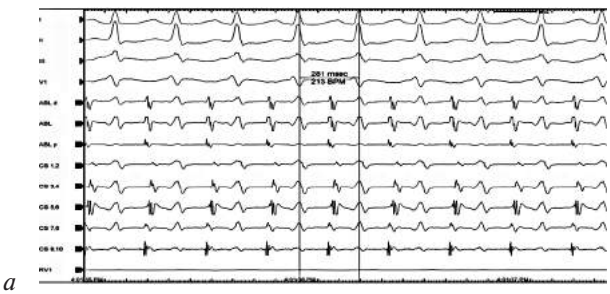


Рис. 5. Положение аблационного электрода во время радиочастотной аблации парасептального дополнительного передсердно-желудочкового соединения



а

б

Рис. 6. Интраоперационные электрокардиограммы:

а – первый тип тахикардии, ортодромная реципрокная тахикардия с длительностью цикла 281 мс; *б* – фибрилляция предсердий с антероградным типом проведения по дополнительному предсердно-желудочковому соединению и разным интервалом *R–R*

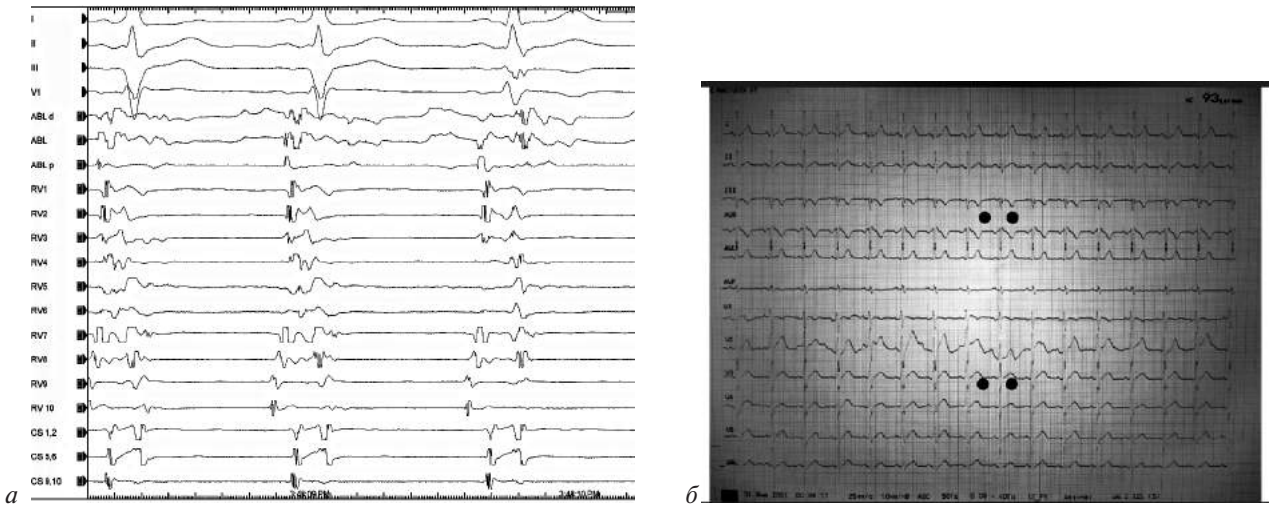


Рис. 7. Интраоперационные электрокардиограммы:

а – в момент эффективной радиочастотной аблации правого нижнепереднего дополнительного предсердно-желудочкового соединения; *б* – после радиочастотной аблации признаки преэкзитации желудочков отсутствуют

лучен в правой нижней области на 6–7 часах по АВ-борозде.

Выполнена РЧА с соотношением предсердия к желудочку 1:2 и закрытием ДПЖС на 12-й секунде РЧА (рис. 7, *а*). Дополнительно осуществлено еще три радиочастотных воздействия в данной зоне. Через 30 мин после РЧА проведение по ДПЖС отсутствовало (рис. 7, *б*). При стимуляции устья КС: проведение по АВУ, на ИС 300–260 мс – блокада левой ножки пучка Гиса, тахикардия не индуцировалась. При стимуляции ПЖ: проведение по АВУ, РЭРП АВУ 280 мс. Была проведена стимуляция верхушки и базальных отделов ПЖ: верифицировано отсутствие функционирования ДПЖС.

Постоперационный диагноз: манифестирующий синдром ВПУ, тип В; множественные ДПЖС правой парасептальной и передненижней локализации; пароксизмальная ОРТ с ДЦ 280–380 мс, пароксизмальная АРТ с ДЦ 260 мс, пароксизмальная АРТ с ДЦ 240 мс; пароксизмальная ФП с проведением по ДПЖС. Даны рекомендации: отмена кордарона, чреспищеводное ЭФИ через 2–3 мес.

Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 66 уд/мин. Признаки преэкзитации желудочков отсутствовали.

Через 3 мес было выполнено 12-канальное суточное холтеровское мониторирование, Δ-волна не регистрировалась. При чреспищеводном ЭФИ проведение по ДПЖС не выявлено, тахикардия не индуцировалась.

Обсуждение

Эффективность процедуры РЧА в устранении ДПЖС составляет более 95%, имеет низкую частоту осложнений и является одним из методов выбора в лечении ДПЖС [2, 4, 12]. При наличии множественных ДПЖС возникают сложности в проведении ЭКГ- и ЭФИ-диагностики, а также при выполнении РЧА. Этим объясняется увеличение длительности процедуры и количество осуществленных воздействий, а также необходимость проведения повторных РЧА при возникновении рецидива ВПУ.

M. Haissaiguere et al. [13] в своем исследовании подтвердили эффективность катетерной аблации в устранении синдрома ВПУ у больных с ФП. Однако для того, чтобы предотвратить рецидивы ФП при ДПЖС, необходимо определить механизмы развития ФП у пациентов с синдромом ВПУ. Важную роль в индуцировании пароксизмов ФП у больных с преэкзитацией желудочков играют наличие функционирующего ДПЖС и частые пароксизмы атриовентрикулярной реципрокной тахикардии. В исследовании было отмечено, что ФП намного чаще встречается у больных с манифестирующей формой ВПУ, чем у пациентов со скрытой формой ДПЖС. Следовательно, частота пароксизмов ФП при манифестирующей форме ДПЖС была больше, чем при скрытой форме. T. Hamada et al. [14] получили те же результаты и пришли к следующему заключению: если клиническая симптоматика ФП возвращается сразу после аблации, то в 71% случаев мы наблюдаем

рецидив проведения по ДПЖС. Частота восстановления по ДПЖС после эффективной РЧА составляет от 6% до 10% [15], а при множественных ДПЖС этот показатель еще выше.

Несмотря на высокую эффективность РЧА, в ряде случаев возникают определенные сложности. Наиболее частые причины неэффективности РЧА – ограниченность доступа, нестабильность катетера при анатомических особенностях (при локализации ДПЖС в правой АВ-борозде), невозможность доступа к ДПЖС, эпикардиальная локализация (8% случаев длительных и неудачных попыток аблации) [12, 15], неправильная постановка диагноза (ошибочная интерпретация электрофизиологических данных, неточное картирование), близость к жизненно важным структурам (таким как коронарная артерия), структурные аномалии (такие как аневризма коронарного синуса), низкая амплитуда, множественность механизмов тахикардии [15, 16].

При эпикардиальной локализации, наличии аневризмы коронарного синуса, неэффективности множественных РЧА показано решение вопроса о применении хирургического лечения ДПЖС в условиях искусственного кровообращения [7].

Заключение

По литературным данным, множественные проводящие пути при ВПУ регистрируются в 10–30% случаев. По данным НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, множественные пути встречаются в 10,4% случаев[1]. При наличии множественных проводящих путей клинически отмечается несколько видов тахиаритмий, а при ЭФИ и картировании – наличие нескольких зон прорывов волны возбуждения в области АВ-борозды. Как при одиночных, так и при множественных путях встречается ФП, которая обычно усугубляет течение заболевания и является одним из показаний к проведению РЧА. Иногда при развитии гемодинамически значимых эпизодов ФП с проведением по ДПЖС во время процедуры (как в данном исследовании) требуется применение двухэтапной операции после проведения курса антиаритмической терапии (кордарон).

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Давтян К.В. Электрофизиологическая диагностика и совершенствование методов нефармакологического лечения пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

Библиографический список [References]

1. Orczykowski M., Urbanek P., Bodalski R., Derejko P., Warmin′ski G., Łodyga M. et al. Risk factors of atrial fibrillation recurrence despite successful radiofrequency ablation of accessory pathway: at 11 years of follow-up. *Cardiol. J.* 2017; 24 (6): 597–603. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0055
2. Gertsch M. The Wolff-Parkinson-White Syndrome. In: The ECG: a two-step approach to diagnosis. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2004: 405–34.
3. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Филатов А.Г., Бокерия О.Л., Кабаев У.Т., Меликулов А.Х. и др. Электрофизиологические механизмы фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2004; 1 (1): 43–9.
[Bockeria L.A., Bazaev V.A., Filatov A.G., Bockeria O.L., Kabaev U.T., Melikulov A.H., Chumakov V.V., Gritsai A.N. Electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2004; 1 (1): 43–9 (in Russ.).]
4. Winchester D.E., Kaufmann M.R., McKillop M.S., Miles W.M. Pitfalls in the acute management of atrial fibrillation. In: Peacock W., Clark C.L. (Eds.) Short stay management of atrial fibrillation. Chapter 14. Springer International Publishing Switzerland; 2016: 157. DOI: 10.1007/978-3-319-31386-3_5
5. Josephson M.E. Preexitation syndromes. In: Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 339–445.
6. Warrell D., Cox T.M., Firth J.D., Dwight J. (Eds.) Oxford textbook of medicine: cardiovascular disorders. Oxford University Press; 2016.
7. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. *Анналы аритмологии*. 2015; 12 (1): 25–37.
[Bockeria O.L., Akhobekov A.A. Wolff–Parkinson–White syndrome. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2015; 12 (1): 25–37 (in Russ.).]
8. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М.: 2013.
[National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. Moscow: 2013 (in Russ.).]
9. Basso C., Corrado D., Rossi L., Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation*. 2001; 103 (2): 269–75. DOI: 10.1016/s1062-1458(01)00347-6
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
11. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 /AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2016; 13 (4): e92–135. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.09.018
12. Sternick E.B., Faustino M., Correa F.S., Pisani C., Scanavacca M.I. Percutaneous catheter ablation of epicardial accessory pathways. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev*. 2017; 6 (2): 80–4. DOI: 10.15420/aer.2017.6.2
13. Haissaguerre M., Fischer B., Labbé T., Lemétayer P., Montserrat P., d'Ivernois C. et al. Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathways. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69 (5): 493–7. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90992-8
14. Hamada T., Hiraki T., Ikeda H., Kubara I., Yoshida T., Ohga M., Imaizumi T. Mechanisms for atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13 (3): 223–9. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2002.00223.x
15. Centurion O.A. Atrial fibrillation in the Wolf-Parcinson-White syndrome. *J. Atr. Fibrillation*. 2011; 4 (1): 287. DOI: 10.4022/jafib.287
16. Petrellis B., Skanes A.C., Klein G.J., Krahn A.D., Yee R. Special problems in ablation of accessory pathways. In: Huang S.K., Miller J.M. (Eds.) Catheter ablation of cardiac arrhythmias. 3rd ed. Elsevier Saunders; 2015: 496–518.

Поступила 19.07.2018
Принята к печати 07.08.2018

Рубрика: неинвазивная аритмология

© С.И. СТУПАКОВ, Э.Х. ШАФИЕВ, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.12-008.64:616.12-089.8-78]-089.168
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.4

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ВРЕМЕННОЙ ТРЕХКАМЕРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Тип статьи: обзорная статья

С.И. Ступаков, Э.Х. Шафиев

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

Ступаков Сергей Игоревич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург;
Шафиев Эсан Хушкадамович, сердечно-сосудистый хирург, E-mail: cardio_33@mail.ru

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) под данным заболеванием понимают «нарушение структуры и функции сердечной мышцы, ведущее к неспособности переносить кислород в том количестве, которое необходимо для тканевого метаболизма, несмотря на наличие нормального давления заполнения». В рекомендациях Всероссийского научного общества аритмологов от 2013 г. приведены следующие цифры распространенности ХСН в России: насчитывается более 9,5 млн человек с четкими признаками ХСН, из которых около 3 млн имеют III–IV функциональный класс заболевания; число больных ХСН трудоспособного возраста составляет 43,5%; 1-летняя летальность при клинически выраженной сердечной недостаточности достигает 26–29%, то есть за 1 год в России умирают от 880 до 986 тыс. больных с ХСН. В лечении данной патологии особый интерес представляет электрическое ремоделирование сердца с хронической диссинхронией. В многочисленных исследованиях было достоверно показано, что сердечная ресинхронизирующая терапия улучшает качество жизни, а также снижает заболеваемость и смертность. Для оценки эффекта сердечной ресинхронизирующей терапии необходимо рассмотреть изменения на различных уровнях: молекулярном, генетическом, уровне острых гемодинамических реакций, а также хронического ремоделирования. Бивентрикулярная стимуляция способствует увеличению максимальной скорости нарастания артериального давления в левом желудочке, уменьшению электрической диссинхронии и улучшению общей работы миофибрилл желудочков. В ранние сроки при проведении сердечной ресинхронизирующей терапии отмечается улучшение центральной и периферической артериальной биомеханики, которое проявляется снижением артериальной эластичности и аортального импеданса и повышением артериальной растяжимости, а также снижением конечной систолической жесткости левого желудочка. Диссинхрония при ХСН может также ослабить нормальный коронарный кровоток, который опосредован обратной декомпрессионной волной в диастоле, из-за региональной асинхронной релаксации и сокращения. Предполагается, что сердечная ресинхронизирующая терапия увеличивает трансаортальный поток в стволе левой коронарной артерии путем усиления релаксации желудочков. Как показывает практика, это эффективный метод лечения пациентов с ХСН в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса. Он показал свою эффективность при постоянном применении у таких пациентов. Однако по-прежнему существует значительное число больных, не отвечающих на этот вид лечения, – по разным данным, доля нереспондеров составляет 20–30%. Одним из вариантов решения проблемы является поиск оптимального места стимуляции левого желудочка. Применение сердечной ресинхронизирующей терапии в раннем послеоперационном периоде у больных с исходно низкой фракцией выброса левого желудочка после операции на открытом сердце улучшает функцию левого желудочка, уменьшает количество койко-дней в реанимационном отделении и является более предпочтительной по сравнению с правожелудочковой стимуляцией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сердечная ресинхронизирующая терапия; блокада левой ножки пучка Гиса.

TREATMENT OF HEART FAILURE WITH TEMPORARY THREE-CHAMBER STIMULATION IN PATIENTS IN THE EARLY PERIOD AFTER CARDIAC SURGERY WITH BYPASS

S.I. Stupakov, E.Kh. Shafiev

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

Sergey I. Stupakov, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Cardiovascular Surgeon;
Esan Kh. Shafiev, Cardiovascular Surgeon, E-mail: cardio_33@mail.ru

In European recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (CHF) this pathology is defined as "abnormality of cardiac structure or function leading to failure of the heart to deliver oxygen at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues, despite normal filling pressures". The recommendations of the Russian scientific society of arrhythmologists from 2013 include the following figures of CHF prevalence in Russia: there are more than 9.5 million people with clear signs of CHF, of which about 3 million have III–IV NYHA functional class; the number of patients with CHF of working age is 43.5%; annual mortality of patients with clinically severe heart failure reaches 26–29%, that is, from 880 to 986 thousand patients with heart failure in Russia within 1 year. Of particular interest is the electrical remodeling of the heart with chronic dissociation. Numerous studies have shown that cardiac resynchronization therapy (CRT) improves quality of life and reduces morbidity and mortality. To assess the effect of CRT, it is necessary to consider changes at different levels: molecular, genetic, acute hemodynamic reactions, as well as chronic remodeling. Biventricular stimulation promotes an increase in dp/dt max of the left ventricle, reduction of electric dyssynchrony and increase of the overall work of the ventricular myofibrils. In the early stages of the CRT, there was an improvement in the central and peripheral arterial biomechanics, which is manifested by a decrease in arterial elasticity and aortic impedance and an increase in arterial extensibility, and a decrease in the end-systolic left ventricular stiffness. Chronic heart failure may also weaken normal coronary blood flow, which is mediated by the reverse decompression wave in diastole due to regional asynchronous relaxation and contraction. It is assumed that CRT increases the transaortic flow in the left main coronary artery by increasing ventricular relaxation. CRT is definitely an effective method of treatment for patients with CHF in combination with the left bundle branch block. This method is effective in continuous use in these patients, however, there is still a significant number of patients who do not respond to this treatment – according to various reports, the proportion of non-respondents is from 20 to 30%. One of the options for solving this problem is to find the optimal place for left ventricular stimulation. The use of CRT in the early postoperative period in patients who underwent the open heart surgery and have a low baseline ejection fraction of the left ventricle improves left ventricular function, reduces the number of patient days in the intensive care unit and is preferable compared to right ventricular pacing.

Keywords: chronic heart failure; cardiac resynchronization therapy; left bundle branch blockade.

Введение

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) под данным заболеванием понимают «нарушение структуры и функции сердечной мышцы, ведущее к неспособности переносить кислород в том количестве, которое необходимо для тканевого метаболизма, несмотря на наличие нормального давления заполнения» [1].

В рекомендациях Всероссийского научного общества аритмологов от 2013 г. приведены следующие цифры распространенности ХСН в России: насчитывается более 9,5 млн человек с четкими признаками ХСН, из которых около 3 млн имеют III–IV функциональный класс (ФК) заболевания; число больных с ХСН трудоспособного возраста составляет 43,5%; 1-летняя летальность при клинически выраженной сердечной недостаточности достигает 26–29%, то есть за 1 год в России умирают от 880 до 986 тыс. больных с сердечной недостаточностью [2].

В США сердечной недостаточностью страдают более 5 млн людей. Из них около половины имеют систолическую сердечную недостаточность с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40%, и около 30% пациентов имеют длительность *QRS* более 120 мс [3, 4]. Эти больные, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, подвержены высокому риску внезапной сердечно-сосудистой смерти, что частично обусловлено наличием диссинхронии в сокращении желудочков.

Патофизиология диссинхронии

Электрическое ремоделирование

Особый интерес представляет электрическое ремоделирование сердца с хронической диссин-

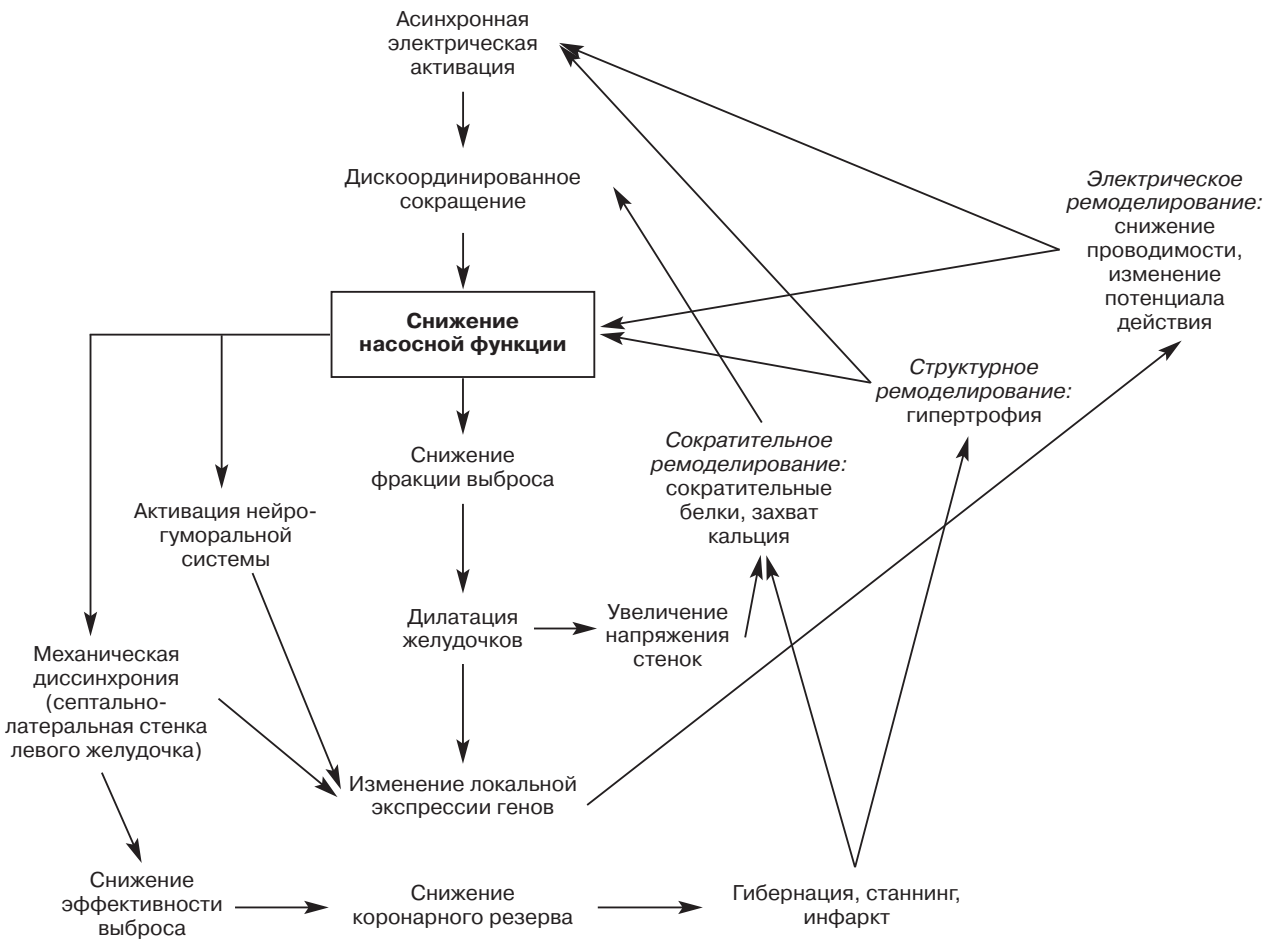
хронией. D.D. Spragg et al. показали, что через 4 нед блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), длительность потенциала действия (ПД) и рефрактерного периода уменьшились в стенке ЛЖ, которая активируется позже всего [5]. Несколько иные, но не менее интересные данные были получены D. Jeyaraj et al. [6], которые показали, что 4-недельная левожелудочковая стимуляция у собак вызвала бифазное пространственное распределение изменений ПД с удлинением потенциала действия в рано активируемых областях, укорочением в областях с мгновенным временем активации и значительное удлинение ПД в поздно активируемых зонах. Кроме вышеперечисленных изменений длительности ПД, необходимо отметить сокращение скорости проведения в поздно активируемых областях. Более того, нормальная разница в скорости проведения между эндокардом и эпикардом представляется искаженной в поздно активируемой латеральной стенке ЛЖ. В то время как общая экспрессия гена коннексина-43 оставалась неизменной в сердцах с БЛНПГ, его клеточная локализация изменилась: вместо вставочных дисков он обнаруживался в латеральной мембране кардиомиоцитов. Укорочение ПД в поздно активируемых областях сердца с БЛНПГ хотя бы частично компенсирует задержку активации, тем самым лимитируя разброс реполяризации, как показано на примере стимулируемого сердца кролика. D. Jeyaraj et al. доказали, что при левожелудочковой стимуляции сердца собаки электрическое ремоделирование связано с разницей в механической нагрузке («механоэлектрическая обратная связь») [6]. Подобное открытие было сделано группой E.A. Sosunov et al., изучающей «сердечную память» [7]. Ученые показали, что в изолированном сердце кролика существует закономерность: чем выраженнее изменение *T*-зубцов, тем выше левожелудочковое давление. Более того, им удалось вызвать формирование «памяти» *T*-зубцов всего лишь путем местного растяжения миокарда.

Механическое ремоделирование

Механическая диссинхрония, то есть разница во времени местного сокращения, является очевидным последствием стимуляции желудочка и нарушением желудочковой проводимости. Ранняя активация ведет к раннему, но еще не нагруженному сокращению, в то время как поздно активируемые зоны подвергаются растяжению во время ранней систолы, что выражается в усиленном систолическом сокращении. Последнее происходит благодаря местной активации механизма Франка–Старлинга. Как результат, систолическое региональное напряжение и деформация, так же как и внешняя работа желудочка, снижаются в первично активированных участках. Противоположные изменения длины во время систолы, видимо, тоже отвечают за снижение насосной функции. В конце концов механическая энергия, которая вырабатывается в сокращающихся участках, поглощается удлиняющимися участками, вместо того чтобы быть использованной на изгнание крови из сердца или на создание давления в полости желудочка. Из-за того что потребление кислорода тесно связано с объемным кровотоком коронарных артерий, а у пациентов коронарный резерв часто под угрозой, риск ишемической болезни сердца повышается. Разница в нагрузке и напряжении в ЛЖ у пациентов с диссинхронией, скорее всего, объясняет неоднородное ремоделирование в асинхронных желудочках (см. рисунок) [8–11].

Тканевые и ультраструктурные изменения при диссинхронии (ремоделирование)

Ремоделирование также проявляется на уровне генов, отвечающих за определенные характеристики миоцитов и/или межклеточного матрикса. Желудочковая электростимуляция (навязка ритма) сердца мыши в течение 1 нед привела к разнице в экспрессии 18 из 22 тыс. исследованных генов между перегородочной и латеральной областью ЛЖ. Семь из этих генов кодируют белки, отвечающие за ответ на растяжение, ремоделирование матрикса, дифференцировку клеток-предшественников в миоциты, а также дифференцировку волокон Пуркинье. Последние исследования на сердце собаки с БЛНПГ показали, что ускоренная бивентрикулярная стимуляция (БВС) сокращает интерстициальное ремоделирование, экспрессию гена TNF-α и апоптоз по сравнению с ускоренной стимуляцией предсердий. В пользу идеи о том, что сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) обращает вспять различные процессы ремоделирования, говорят последние публикации об исследованиях на пациентах, в которых отмечаются положительные изменения в экспрессии генов, регулирующих контрактильную функцию и патологическую гипертрофию через несколько месяцев после начала применения СРТ. После СРТ увеличился уровень мРНК для тяже-



Механизм ремоделирования желудочков при блокаде левой ножки пучка Гиса и стимуляции правого желудочка

лых цепей α-миозина, улучшилось соотношение тяжелых цепей α- и β-миозина, а также соотношение между фосфоламбаном и 2-α-кальциевой АТФазой саркоплазматического ретикулума [12, 13].

Сердечная ресинхронизирующая терапия

Патофизиологические механизмы

В многочисленных исследованиях было достоверно показано, что СРТ улучшает качество жизни, а также снижает заболеваемость и смертность.

Для оценки эффекта СРТ необходимо рассмотреть изменения на различных уровнях: молекулярном, генетическом, уровне гемодинамических реакций, а также хронического ремоделирования [14].

Проявление эффективности СРТ на молекулярном уровне было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на животных. Изменения фосфорилирования и чувствительности миофиламентов Ca^{2+} вовлечены в процесс прогрессирования ХСН. J.A. Kirk et al. показали, что гликоген-синтез-киназа-3β (GSK-3β) дезактивируется при ХСН из-за диссинхронии и заново активируется при СРТ [15]. Эффективность СРТ на молекулярном уровне была подтверждена другими исследованиями, в которых продемонстрировано ремоделирование трубчатой поперечной системы (Т-система) и пространственной ассоциации кластеров рианодиновых рецепторов (RYR). Считается, что прогрессирование дисфункции ЛЖ опосредовано через генетический полиморфизм с участием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности с участием гена, вовлеченного в продукцию альдостеронового сигнального пути (полиморфизмом гена NR3C2). Аналогичным образом полиморфизмы гена β-адренергических рецепторов (полиморфизм гена β-2 Gln27Glu ARs) были идентифицированы, и предполагается, что эти полиморфизмы могут влиять на ремоделирование сердца и ответ на СРТ [16–18].

Биохимические эффекты

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО-α), матричные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП) играют определенную роль в структурном ремоделировании ЛЖ. Уровни выше провоспалительных маркеров при сердечной недостаточности были независимо связаны с плохим прогнозом. Ответ на СРТ был связан с уменьшением уровня трансформирующего фактора роста β1, ИЛ-6 и ФНО-α, а положительное ремоделирование внеклеточного матрикса – с уменьшением уровня ММП-2 и увеличением ТИМП-2 [19–21]. Другое исследование, проведенное A. Rubaj et al., показало, что даже при коротких периодах прерывания СРТ отмечается увеличение уровней высокочувствительного С-реактивного белка, неоптерина и мозгового натрийуретического пептида [22].

Гемодинамические эффекты

Бивентрикулярная стимуляция способствует увеличению максимальной скорости нарастания артериального давления (dp/dt max) в ЛЖ, уменьшению электрической диссинхронии и улучшению общей работы миофибрилл желудочков. В ранние сроки при проведении СРТ наблюдается улучшение центральной и периферической артериальной биомеханики, которое проявляется снижением артериальной эластичности и аортального импеданса, а также повышением артериальной растяжимости и снижением конечной систолической жесткости ЛЖ. Диссинхрония при ХСН может также ослабить нормальный коронарный кровоток, который опосредован обратной декомпрессионной волной в диастоле из-за региональной асинхронной релаксации и сокращения. Предполагается, что СРТ увеличивает трансаортальный поток (VTI) в стволе левой коронарной артерии путем усиления релаксации желудочков, из-за чего растет разница в давлении между устьем левой коронарной артерии и дистальными отделами в диастоле, а значит, усиливается поток крови по сосудам, создается присасывающий эффект и увеличивается dp/dt max в ЛЖ [23].

Исследования в области сердечной ресинхронизирующей терапии

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было подтверждено, что применение СРТ у пациентов с ХСН III или IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ не более 35% и продолжительностью *QRS* от 120 до 140 мс приводит к уменьшению симптоматики, снижению количества госпитализаций по поводу ХСН, а также улучшению выживаемости. Польза СРТ в уменьшении симптоматики и смертности была четко продемонстрирована в РКИ, представленных W.T. Abraham и D.L. Hayes, а также другими авторами [14, 24, 25].

С тех пор показания к проведению СРТ были расширены на основании данных, полученных в других РКИ. В исследованиях REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic left Ventricular Dysfunction), MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy) и RAFT (Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial) [26–29] проведена оценка эффективности СРТ у больных с ХСН с широким комплексом *QRS* и I–II ФК по NYHA. Польза от СРТ, показанная в этих работах, согласуется с результатами исследований, в которых проводилась оценка эффективности у более тяжелых больных (III–IV ФК по NYHA).

REVERSE

Это исследование показало, что CRT улучшает структуру ЛЖ, его функции и клинику ХСН у больных с I–II ФК по NYHA и расширенным *QRS*. Шестистам десяти пациентам с ХСН I–II ФК по NYHA, шириной комплекса *QRS* более 120 мс и ФВ ЛЖ менее 40% было имплантировано ресинхронизирующее устройство с функцией дефибрилляции или без таковой. Больные были случайным образом распределены на две группы: группа активной СРТ ($n = 419$) и контрольная группа ($n = 191$). Продолжительность наблюдения составила 12 мес. У пациентов в группе активной СРТ отмечено значительное улучшение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ ($p < 0{,}0001$) и других характеристик обратного ремоделирования ЛЖ. Время до первой госпитализации по поводу ХСН в группе активной СРТ было статистически достоверно больше ($p = 0{,}03$) [26, 27].

MADIT-CRT

Это самое крупное исследование эффективности СРТ у больных с I–II ФК ХСН по NYHA, в котором продемонстрировано положительное влияние СРТ на течение ХСН и обратное ремоделирование. В исследование были включены

1820 пациентов с ФВ ЛЖ не более 30% и продолжительностью комплекса *QRS* 130 мс и более, из них 15% имели I ФК по NYHA, остальные 85% – II ФК. Больные были случайным образом распределены в группы СРТ с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (СРТ-Д) или только имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). По генезу ХСН больных с ишемической кардиомиопатией было 55%, с неишемической кардиомиопатией – 45%. Продолжительность наблюдения составила 29 мес. Было выявлено, что СРТ-Д приводит к снижению показателей первичной конечной точки (смерть от любых причин или нефатальные события, связанные с ХСН) по сравнению с ИКД (17% против 25%). Также было показано, что СРТ-Д способствует уменьшению частоты событий, связанных с ХСН (41% случаев). Данное снижение преимущественно наблюдалось у пациентов с длительностью комплекса QRS более 150 мс. В исследовании были определены предикторы ответа на СРТ. При ишемической болезни сердца предикторами ответа на СРТ в дополнение к ширине комплекса *QRS* более 150 мс были систолическое артериальное давление менее 115 мм рт. ст. или БЛНПГ, тогда как при неишемической кардиомиопатии в качестве предикторов выступали женский пол, сахарный диабет или БЛНПГ. Кроме того, пациенты с БПНПГ не получают пользы от СРТ-Д. При длительном наблюдении летальность также была ниже среди пациентов с БЛНПГ, рандомизированных в группу СРТ-Д [27, 28].

RAFT

В данном исследовании около 1800 пациентов с ФВ не более 30%, длительностью *QRS* 120 мс и более (или стимулированной *QRS* 200 мс и более) и ХСН II–III ФК по NYHA были рандомизированы на группы СРТ-Д и ИКД. У пациентов с СРТ-Д зарегистрировано значительное снижение показателей первичной конечной точки (смерть от любых причин или госпитализация) по сравнению с ИКД. Преимущество наблюдалось в первую очередь у больных с длительностью *QRS* более 150 мс. Однако не удалось продемонстрировать улучшение клинического исхода, несмотря на тенденцию к снижению частоты госпитализаций, связанных с ХСН. Отрицательный результат в этом исследовании был связан с неоптимальным проведением СРТ, так как только у 1/3 пациентов отмечалась 95%-ная БВС. Постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) была у 25–30% больных с СРТ, у которых максимальная оптимизация СРТ недостижима [27, 29].

PACE и BLOCK-HF

Приблизительно у 8–15% пациентов с ХСН имеются кардиостимуляторы, которые имплантируются в связи с симптомной брадикардией. У них отмечается диссинхронное сокращение желудочков, вызванное правожелудочковой стимуляцией, что приводит к повышенному риску смерти. Исследования PACE (Biventricular Pacing for AV Block to Prevent Cardiac Desynchronization) и BLOCK-HF (Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Patients with Left Ventricular Dysfunction and AV Block) показали эффективность БВС у этих больных [30, 31].

В проспективном двойном слепом многоцентровом исследовании PACE было изучено влияние БВС на кандидатов на имплантацию электрокардиостимулятора с нормальной ФВ ЛЖ (более 45%). Сто семьдесят семь пациентов с имплантированными БВС были рандомизированы на две группы: БВС ($n=89$) и правожелудочковой апикальной стимуляции ($n=88$). После 1 года наблюдения средняя ФВ была значительно ниже в группе правожелудочковой апикальной стимуляции с разницей 7,4% по сравнению с БВС, в то время как КСО ЛЖ был значительно ниже в группе БВС [30].

В исследовании BLOCK-HF [31] всем пациентам ($n=691$) с высокой степенью атриовентрикулярной блокады, ХСН I–III ФК по NYHA и ФВ не более 50% было имплантировано ресинхронизирующее устройство. Далее больные были рандомизированы в две группы: однокамерной правожелудочковой верхушечной стимуляции и БВС. По истечении 37 мес наблюдения основной результат (сочетание смерти от всех причин, экстренной госпитализации, требующей внутривенной терапии, или увеличение индекса КСО ЛЖ на 15% и более) достигался значительно в меньшей степени в группе БВС. Это изменение было в основном обусловлено снижением КСО ЛЖ. Данное исследование было построено на фактических данных исследований DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) и MOST (Mode Selection Trial), которые также показали, что правожелудочковая стимуляция ассоциирована с дисфункцией ЛЖ [32, 33]. В исследовании DAVID сравнивалась электрокардиостимуляция в одно- и двухкамерном режимах у пациентов с ИКД. Было отмече-

но, что постоянная (100%-ная) стимуляция правого желудочка (ПЖ) в режиме VVIR сочеталась с прогрессированием ХСН и ростом летальности [32].

Оптимизация параметров

Провести СРТ большому количеству нереспондеров нет возможности в связи с высокой стоимостью процедуры. Одним из путей решения данной проблемы является оптимизация параметров СРТ. Предполагалось, что имплантация левожелудочкового электрода в участок миокарда с максимальной задержкой активации и далеко от рубца даст лучший ответ на СРТ [34].

В исследование, проведенное F.Z. Khan et al., были включены 220 пациентов, запланированные на имплантацию СРТ. Больным проводили speckle-tracking 2D-эхокардиографию, далее они были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. В 1-й группе (TARGET – targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy) левожелудочковый электрод был имплантирован в зоне с максимальной задержкой пика сокращения и в свободном от рубца участке. Во 2-й группе (контрольной) БВС был установлен стандартным способом (без контроля ЭхоКГ). По расположению левожелудочкового электрода по отношению к оптимальной зоне пациенты были классифицированы следующим образом: совпадающее (в оптимальном месте), рядом (в пределах 1 сегмента) или удаленное (расстояние 2 сегмента и более). По истечении 6 мес наблюдения в группе TARGET доля респондеров была выше (70% против 55%, $p=0{,}031$) и абсолютная разница первичной конечной точки составила 15% (95% ДИ 2–28). По сравнению с контрольной группой больные группы TARGET имели более высокий клинический ответ (83% против 65%, $p=0{,}003$) и более низкие показатели комбинированной конечной точки (логарифмический ранговый тест, $p=0{,}031$) [35].

В дополнение к speckle tracking магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) может быть использована для определения оптимальной зоны имплантации левожелудочкового электрода, дабы избежать образования рубцовой ткани в области стимуляции ЛЖ. A.K. Shetty et al. с помощью МРТ определили три сегмента с поздней активацией и рубцовой тканью менее 50%. Исследование показало, что имплантация левожелудочкового электрода в зоне, выявленной с помощью МРТ, привело к улучшению как острой гемодинамической реакции, так и хронического ответа (уменьшение КСО ЛЖ через 6 мес на 15% и более) [36].

На базе НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева под руководством академика Л.А. Бокерия было проведено экспериментальное исследование, посвященное торакоскопическому картированию ЛЖ и имплантации эпикардиального электрода в оптимальной зоне для улучшения эффективности СРТ. Было показано, что с помощью электрофизиологического картирования возможно определить зону максимальной задержки электрической активации ЛЖ. Выявлено, что при стимуляции зоны с максимальной электрической задержкой активации ЛЖ достигается максимальное уменьшение ширины комплекса *QRS* [37].

J.P. Singh et al. провели исследование, включившее 71 пациента, которым проводилась имплантация ресинхронизирующего устройства. Был измерен интервал от начала комплекса *QRS* поверхностной ЭКГ до спайка на левожелудочковом электроде (интервал *Q–LV* на мониторе программатора) и рассчитано его отношение к ширине комплекса *QRS*. Авторы показали, что эффективность СРТ выше, если интервал *Q–LV* больше половины ширины *QRS* [38].

Временная бивентрикулярная стимуляция после операций на открытом сердце

В исследование T.M. Yau et al. вошли 20614 пациентов, которым было проведено изолированное вмешательство на коронарных сосудах. Авторы выявили, что дисфункция ЛЖ является независимым предиктором периоперационной летальности и синдрома низкого сердечного выброса. Летальность была низкой у больных с отсутствующей или минимальной желудочковой дисфункцией, но при этом она увеличивалась при ФВ ЛЖ от 20 до 40%, а у пациентов с ФВ ЛЖ менее 20% – более чем в 4 раза. Синдром низкого выброса редко встречался у больных с отсутствующей или минимальной дисфункцией ЛЖ. Его частота была в 2 раза выше при ФВ ЛЖ от 20% до 40% и в 3 раза выше при ФВ менее 20% [39].

Эффективность временной БВС после открытых операций на сердце изучалась в нескольких исследованиях. Однако их результаты противоречивы.

C. Schmidt et al. провели исследование о влиянии БВС на параметры гемодинамики после операций на открытом сердце. Двадцати шести пациентам с ФВ ЛЖ не более 35%, симптомной

сердечной недостаточностью, длительностью *QRS* более 120 мс, подвергшимся аортокоронарному шунтированию и вмешательству на клапанах сердца, в послеоперационном периоде была выполнена БВС. Оценка эффективности БВС проводилась в ОРИТ без инотропной поддержки. Больные с нестабильной гемодинамикой, которым требовалась постановка внутриаортального баллона, были исключены. В ходе исследования оценивали следующие показатели: ширина комплекса *QRS*, сердечный индекс, давление в правом предсердии (ПП), давление заклинивания в легочной артерии. Также пациентам проводилось тканевое доплеровское исследование. Показатели были оценены без стимуляции и при различных схемах стимуляции: ПП–ПЖ–ЛЖ, ПП–ЛЖ, ПП–ПЖ и ПП (режим AAI). Авторы не выявили значимого улучшения региональной или глобальной систолической функции ЛЖ при различных режимах стимуляции [40].

F. Straka et al. опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования с участием 36 пациентов, которым была показана операция в условиях искусственного кровообращения. У всех больных до операции регистрировался синусовый ритм, они имели II–IV ФК ХСН по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, ФВ ЛЖ составляла не более 35%, ширина комплекса *QRS* – более 120 мс. У всех больных была выявлена внутрижелудочковая диссинхрония. Пациенты были рандомизированы в две группы стимуляции в течение 72 ч после операции: в режимах ПП–ПЖ и ПП–ПЖ–ЛЖ. Левожелудочковый электрод имплантировали в зону максимальной задержки активации, которая была определена до операции по данным 3D-эхокардиографии. Правожелудочковый электрод устанавливали в нижнюю треть передней стенки ПЖ. Продолжительность пребывания в ОРИТ в группе ПП–ПЖ составила 4,0 ± 2,4 сут, а в группе ПП–ПЖ–ЛЖ – 3,0 ± 1,8 сут. Улучшения при БВС были статистически достоверны [41].

L. Shan et al. провели ретроспективный анализ данных 4844 пациентов, которым была выполнена открытая операция на сердце. У 380 (7,8%) из них было выявлено снижение функции ЛЖ (ФВ менее 30%). В случаях, когда восстановление функции ЛЖ казалось маловероятным, проводили профилактическую имплантацию левожелудочкового эпикардиального электрода. Электрод был имплантирован 95 (25%) больным, из них 29 (30,5%) в дальнейшем было установлено ресинхронизирующее устройство. Остальным пациентам со сниженной функцией ЛЖ (1,1%), но без левожелудочкового электрода было имплантировано ресинхронизирующее устройство. Среднее время до имплантации БВС – 30 сут (межквартильный диапазон от 5,5 до 145 сут). Авторы пришли к выводу, что значительному количеству больных со сниженной функцией ЛЖ, перенесших открытую операцию на сердце, можно рекомендовать профилактическую имплантацию левожелудочкового электрода. Эпикардиальная имплантация левожелудочкового электрода легко выполнима во время операций, но показания должны быть определены до нее [42].

B. García-Bengochea et al. проанализировали 50 плановых кардиохирургических операций. Изолированное вмешательство на клапанах провели 31 пациенту (62%), изолированную реваскуляризацию миокарда – 15 (30%), сочетанное вмешательство – 4 (8%). ФВ ЛЖ была сохранна у 50% больных, 36% имели умеренное снижение (ФВ 36–50%), а 14% – выраженное снижение (ФВ не более 35%). БЛНПГ зафиксирована у 18% пациентов. Перед операцией 84% больных имели синусовый ритм, 16% – ФП. В исследовании сравнивали результаты стимуляции ПП–ПЖ и ПП–ЛЖ на синусовом ритме. БВС применяли при ФП. Было выявлено, что после стимуляции ПП–ПЖ у всех больных значительно снизились среднее артериальное давление и сердечный выброс (2,3%). При режиме стимуляции ПП–ЛЖ регистрировалось увеличение среднего артериального давления и сердечного выброса у 79% пациентов. Увеличение сердечного выброса в подгруппе с низкой ФВ составило 7,5%, в подгруппе с БЛНПГ – 7,3%. У больных с ФП при стимуляции ЛЖ и БВС зарегистрировано значительное увеличение сердечного выброса – на 8,5% и 11,6% соответственно. Dp/dt max значительно возросла в обоих режимах ($p = 0{,}021$, $p = 0{,}028$). Отсюда следует, что стимуляция ПП–ПЖ приводит к неблагоприятным гемодинамическим изменениям. Стимуляция ПП–ЛЖ вызывает значительное улучшение сердечного выброса, особенно при сниженной функции ЛЖ и БЛНПГ. Однако в данном исследовании не использовали режим стимуляции ПП–ПЖ–ЛЖ с подбором атриовентрикулярной и межжелудочковой задержки [43].

В исследовании N. Madershahian et al. проведена оценка потока крови в аортокоронарном

шунте и коронарного сопротивления при разных режимах стимуляции: выводной отдел правого желудочка, свободная стенка ПЖ, левожелудочковая и бивентрикулярная стимуляция. В исследование вошли 43 пациента с ФП в возрасте 69,5 ± 1,3 года и ФВ ЛЖ 49 ± 2%. Самый высокий процент снижения коронарного сопротивления отмечен при БВС (17,5 ± 3,0%, $p < 0{,}001$), а затем в группе со стимуляцией выводного отдела правого желудочка (13,9 ± 3,9%). Соответственно, в группе БВС было достигнуто максимальное увеличение потока в шунте – в среднем на 21,6 ± 2,6% по сравнению с группой без стимуляции и на 16 ± 3,7% по сравнению с группой со стимуляцией ПЖ. Анализ пациентов в соответствии с предоперационной функцией ЛЖ (ФВ 50% и более, $n = 26$; ФВ менее 50%, $n = 17$) показал, что значительно большее ($p < 0{,}037$) снижение коронарного сопротивления и увеличения потока в шунте отмечается при БВС у больных с низкой предоперационной ФВ ЛЖ [44].

На базе НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева под руководством академика Л.А. Бокерия было проведено исследование, посвященное оценке эффективности БВС в коррекции дисфункции миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде. В него вошли 30 больных с исходно сниженной функцией ЛЖ, которым была выполнена операция в условиях искусственного кровообращения. Было показано, что после БВС достоверно увеличиваются сердечный выброс, сердечный индекс, также улучшаются показатели центральной гемодинамики. Кроме того, результаты данного исследования продемонстрировали, что применение стимуляции ПЖ у пациентов с исходной сердечной недостаточностью приводит к достоверному ухудшению параметров центральной гемодинамики и увеличению внутри- и межжелудочковой диссинхронии. БВС выполняли при межжелудочковой задержке 0 мс (одновременная стимуляция ПЖ и ЛЖ). Оптимизацию параметров межжелудочковой задержки для каждого пациента индивидуально не проводили [45].

Заключение

Сердечная ресинхронизирующая терапия, безусловно, является эффективным методом лечения пациентов с ХСН в сочетании с БЛНПГ. Однако по-прежнему существует значительное количество пациентов-нереспондеров, не отвечающих на этот вид лечения (20–30%). Одним из вариантов решения данной проблемы является поиск оптимального места стимуляции левого желудочка.

Применение СРТ в раннем послеоперационном периоде у больных с исходно низкой ФВ ЛЖ после операции на открытом сердце улучшает функцию ЛЖ, уменьшает количество койко-дней в реанимационном отделении и является более предпочтительным по сравнению с правожелудочковой стимуляцией.

Считается, что при проведении оптимальной БВС в раннем послеоперационном периоде пациентам с исходно низкой ФВ можно достичь еще большего улучшения функции ЛЖ и всего сердца.

Оптимизация параметров СРТ способна обеспечить наибольшую клиническую эффективность этого метода и уменьшение симптомов сердечной недостаточности, улучшить насосную и сократительную функцию сердца, а также повысить выживаемость таких больных.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 (8): 803–69. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105
2. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.; 2013.
[Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. Moscow; 2013 (in Russ.).]
3. Schoeller R., Andresen D., Büttner P., Oezcelik K., Vey G., Schröder R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71 (8): 720–6. DOI: 10.1016/0002-9149(93)91017-c
4. Wilensky R.L., Yudelman P., Cohen A.I., Fletcher R.D., Atkinson J., Virmani R., Roberts W.C. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62 (4): 276–83. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90225-1
5. Spragg D.D., Akar F.G., Helm R.H., Tunin R.S., Tomaselli G.F., Kass D.A. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovasc. Res.* 2005; 67 (1): 77–86. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.03.008
6. Jeyaraj D., Wilson L.D., Zhong J., Flask C., Saffitz J.E., Deschênes I. et al. Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation*. 2007; 115 (25): 3145–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688317
7. Sosunov E.A., Anyukhovsky E.P., Rosen M.R. Altered ventricular stretch contributes to initiation of cardiac memory. *Heart Rhythm*. 2008; 5 (1): 106–13. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.09.008
8. Bilchick K.C., Saha S.K., Mikolajczyk E., Cope L., Ferguson W.J., Yu W. et al. Differential regional gene expression

from cardiac dyssynchrony induced by chronic right ventricular free wall pacing in the mouse. *Physiol. Genomics*. 2006; 26 (2): 109–15. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00281.2005
9. Vernooy K., Verbeek X.A., Peschar M., Crijns H.J., Arts T., Cornelussen R.N., Prinzen F.W. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur. Heart J*. 2005; 26 (1): 91–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi008
10. Vernooy K., Cornelussen R.N., Verbeek X.A., Vanagt W.Y., van Hunnik A., Kuiper M. et al. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. *Eur. Heart J*. 2007; 28 (17): 2148–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm207
11. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Меликулов А.Х., Филатов А.Г., Какучая Т.Т. Механизмы электромеханического ремоделирования при хронической сердечной недостаточности. *Анналы аритмологии*. 2006; 3 (1): 5–10.
[Bockeria L.A., Bazaev V.A., Melikulov A.H., Filatov A.G., Kakuchaya T.T. Mechanisms of electromechanical remodeling in chronic heart failure. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2006; 3 (1): 5–10 (in Russ.).]
12. Zhang Q., Fung J.W., Auricchio A., Chan J.Y., Kum L.C., Wu L.W., Yu C.M. Differential change in left ventricular mass and regional wall thickness after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Eur. Heart J*. 2006; 27 (12): 1423–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi885
13. Chakir K., Daya S.K., Tunin R.S., Helm R.H., Byrne M.J., Dimaano V.L. et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation*. 2008; 117 (11): 1369–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706291
14. Iuliano S., Fisher S.G., Karasik P.E., Fletcher R.D., Singh S.N. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J*. 2002; 143 (6): 1085–91. DOI: 10.1067/mhj.2002.122516
15. Kirk J.A., Holewinski R.J., Kooij V., Agnetti G., Tunin R.S., Witayavanitkul N. et al. Cardiac resynchronization sensitizes the sarcomere to calcium by reactivating GSK-3 β. *J. Clin. Invest*. 2014; 124 (1): 129–39. DOI: 10.1172/JCI69253
16. Бокерия О.Л. Ресинхронизационная терапия при застойной сердечной недостаточности – мнение экспертов и предварительные результаты последних рандомизированных исследований. *Анналы аритмологии*. 2006; 3 (1): 11–21.
[Bockeria O.L. Cardiac resynchronization therapy – review of the experts' opinions and preliminary results of the latest randomized clinical trials. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2006; 3 (1): 11–21 (in Russ.).]
17. Sachse F.B., Torres N.S., Savio-Galimberti E., Aiba T., Kass D.A., Tomaselli G.F., Bridge J.H. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circ. Res*. 2012; 110 (4): 588–97. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.257428
18. De Maria R., Landolina M., Gasparini M., Schmitz B., Campolo J., Parolini M. et al. Genetic variants of the renin-angiotensin-aldosterone system and reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J. Card. Fail*. 2012; 18 (10): 762–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.07.008
19. Pezzali N., Curnis A., Specchia C., Carubelli V., Covolo L., Donato F. et al. Adrenergic receptor gene polymorphism and left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: preliminary results. *Europace*. 2013; 15 (10): 1475–81. DOI: 10.1093/europace/eut136
20. Osmancik P., Herman D., Stros P., Linkova H., Vondrak K., Paskova E. Changes and prognostic impact of apoptotic and inflammatory cytokines in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Cardiology*. 2013; 124 (3): 190–8. DOI: 10.1159/000346621
21. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M., Iorgulescu C., Vasile A.I., Dorobantu M. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. *Clin. Biochem*. 2013; 46 (3): 230–4. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.002
22. Rubaj A., Ruciński P., Oleszczak K., Trojnar M.K., Wójcik M., Wysokiński A., Kutarski A. Inflammatory activation following interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. *Heart Vessels*. 2012; 28 (5): 583–8. DOI: 10.1007/s00380-012-0285-y
23. Kyriacou A., Whinnett Z.I., Sen S., Pabari P.A., Wright I., Cornelussen R. et al. Improvement in coronary blood flow velocity with acute biventricular pacing is predominantly due to an increase in a diastolic backward-travelling decompression (suction) wave. *Circulation*. 2012; 126 (11): 1334–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075606
24. Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Мрикаев Д.В., Морелли О.Д. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология*. 2011; 5 (2): 5–18.
[Golukova E.Z., Mashina T.V., Kakuchaya T.T., Mrikaev D.V., Morelly O.D. Evaluating the effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Creative Cardiology*. 2011; 5 (2): 5–18 (in Russ.).]
25. Abraham W.T., Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*. 2003; 108 (21): 2596–603. DOI: 10.1161/01.CIR.0000096580.26969.9A
26. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R., St John Sutton M., Ghio S., Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52 (23): 1834–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.027
27. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Метаанализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения хронической ресинхронизирующей терапии. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (1): 44–55.
[Bockeria L.A., Bockeria O.L., Glushko L.A., Metaanalysis of contemporary clinical trials and longterm outcomes of chronic resynchronization therapy. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2012; 9 (1): 44–55 (in Russ.).]
28. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361 (14): 1329–38. DOI: 10.1056/NEJMoa0906431
29. Healey J.S., Hohnloser S.H., Exner D.V., Birnie D.H., Parkash R., Connolly S.J. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ. Heart. Fail*. 2012; 5 (5): 566–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968867
30. Yu C.M., Chan J.Y., Zhang Q., Omar R., Yip G.W., Hussin A. et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361 (22): 2123–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0907555
31. Curtis A.B., Worley S.J., Adamson P.B., Chung E.S., Niazi I., Sherfesee L. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368 (17): 1585–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1210356
32. Wilkoff B.L., Kudenchuk P.J., Buxton A.E., Sharma A., Cook J.R., Bhandari A.K. et al. The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53 (10): 872–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.057
33. Lamas G.A., Lee K., Sweeney M., Leon A., Yee R., Ellenbogen K. et al. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am. Heart J*. 2000; 140 (4): 541–51. DOI: 10.1067/mhj.2000.109652
34. Бокерия О.Л., Меликулов А.Х., Калысов К.А. Прогностическая роль ширины и морфологии *QRS* при сердечной ресинхронизирующей терапии. *Новости науки и техники. Серия: Медицина. Сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 3: 10–5.
[Bockeria O.L., Melikulov A.H., Kalysov K.A. Prognostic role of QRS width and morphology in cardiac resynchronization therapy. *Novosti Nauki i Tekhniki. Seriya: Meditsina. Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Science and Technology News. Series: Medicine. Cardiovascular surgery)*. 2013; 3: 10–5 (in Russ.).]
35. Khan F.Z., Virdee M.S., Palmer C.R., Pugh P.J., O'Halloran D., Elsik M. et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 59 (17): 1509–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.030
36. Shetty A.K., Duckett S.G., Ginks M.R., Ma Y., Sohal M., Bostock J. et al. Cardiac magnetic resonance-derived anatomy,

scar, and dyssynchrony fused with fluoroscopy to guide LV lead placement in cardiac resynchronization therapy: a comparison with acute haemodynamic measures and echocardiographic reverse remodelling. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 14 (7): 692–9. DOI: 10.1093/ehjci/jes270

37. Бокерия Л.А., Махалдиани З.Б., Калысов К.А. Методика торакоскопического картирования миокарда левого желудочка для определения оптимального участка стимуляции левого желудочка при проведении сердечной ресинхронизирующей терапии (экспериментальное исследование). *Анналы аритмологии*. 2011; 8 (2): 45–52.
[Bockeria L.A. Makhaldiani Z.B., Kalysov K.A. Thoracoscopic mapping technique of left ventricle myocardium to determine optimal site of left ventricle stimulation for cardiac resynchronized therapy (experimental study). *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2011; 8 (2): 45–52 (in Russ.).
38. Singh J.P., Fan D., Heist E.K., Alabiad C.R., Taub C., Reddy V. et al. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2006; 3 (11): 1285–92. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.07.034
39. Yau T.M., Fedak P.W., Weisel R.D., Teng C., Ivanov J. et al. Predictors of operative risk for coronary bypass operations in patients with left ventricular dysfunction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1999; 118 (6): 1006–13. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70094-2
40. Schmidt C., Frielingsdorf J., Debrunner M., Tavakoli R., Genoni M., Straumann E. et al. Acute biventricular pacing after cardiac surgery has no influence on regional and global left ventricular systolic function. *Europace*. 2007; 9 (6): 432–6. DOI: 10.1093/europace/eum042
41. Straka F., Pirk J., Pindak M., Marek T., Schornik D., Cihak R., Skibova J. A pilot study of systolic dyssynchrony index by real time three-dimensional echocardiography and Doppler tissue imaging parameters predicting the hemodynamic response to biventricular pacing in the early postoperative period after cardiac surgery. *Echocardiography*. 2012; 29 (7): 827–39. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2012.01694.x
42. Shan L., Buratto E., Conaglen P., Davis P., Yii M., Nixon I., Newcomb A. Prophylactic epicardial left ventricular lead implantation for biventricular pacing during operations. *Ann. Thorac. Surg*. 2014; 97 (2): 603–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.017
43. Garcia-Bengochea J.B., Fernández A.L., Calvelo D.S., Escudero J.A., Gude F., González Juanatey J.R. Temporary epicardial left ventricular and biventricular pacing improves cardiac output after cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Surg*. 2012; 7: 113. DOI: 10.1186/1749-8090-7-113
44. Madershahian N., Scherner M., Weber C., Kuhn E., Choi Y.H., Slottosch I., Wahlers T. Temporary biventricular pacing improves bypass graft flows in coronary artery bypass graft patients with permanent atrial fibrillation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2015; 21 (4): 435–40. DOI: 10.1093/icvts/ivv169
45. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. Применение временной бивентрикулярной стимуляции у пациентов с острой сердечной недостаточностью после кардиохирургических операций. *Анналы аритмологии*. 2006; 3 (6): 27–35.
[Bockeria L.A., Bockeria O.L., Kislitsina O.N. Temporary biventricular stimulation in patients with acute heart failure after open heart surgery. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2006; 3 (6): 27–36 (in Russ.).]

Поступила 13.08.2018
Принята к печати 29.08.2018

© Р.М. БАБУКОВ, О.В. ПОПЫЛЬКОВА, Ф.Л. БАРТОШ, С.С. ДУРМАНОВ, В.В. БАЗЫЛЕВ, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.126.42-085
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.5

ГЛУБИНА КОАПТАЦИИ СТВОРОК МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Тип статьи: оригинальная статья

Р.М. Бабуков, О.В. Попылькова, Ф.Л. Бартош, С.С. Дурманов, В.В. Базылев

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

Бабуков Руслан Медарисович, кардиолог, врач ультразвуковой диагностики;
Попылькова Оксана Васильевна, кардиолог, E-mail: popylkova@yandex.ru;
Бартош Федор Леонидович, канд. мед. наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики;
Дурманов Сергей Семенович, канд. мед. наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции;
Базылев Владлен Владленович, доктор мед. наук, профессор, главный врач

Введение. *Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования больных с хронической сердечной недостаточностью доказали эффект сердечной ресинхронизирующей терапии в отношении улучшения сердечных функций и повышения эффективности работы сердца, улучшения качества жизни, увеличения продолжительности жизни, снижения частоты госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности. Однако у 30% пациентов нет адекватного ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию.*

Цель. *Изучение эхокардиографических предикторов ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у больных с хронической сердечной недостаточностью.*

Материал и методы. *Проведено ретроспективное исследование 152 пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии. Больные были условно разделены на две группы: респондеры и нереспондеры. Основными критериями отбора пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию являлись наличие блокады левой ножки пучка Гиса, снижение фракции выброса (менее 35%), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, ширина комплекса QRS более 130 мс (класс показаний IB) или более 150 мс (класс показаний IA). Критериями исключения из исследования были наличие атеросклеротического поражения коронарных сосудов и отсутствие митральной регургитации. Выраженность регургитации на митральном клапане оценивали в соответствии с рекомендациями ASE. Статистический анализ данных проводили по методу множественной логистической регрессии.*

Результаты. *Достоверных отличий между пациентами по половому признаку, возрасту, наличию фибрилляции предсердий, гипертонической болезни и показателям лабораторных данных отмечено не было. Межгрупповых различий по объемным показателям сердца, а также по показателям выраженности митральной недостаточности также не выявлено ($p \geqslant 0,05$). Однако были зарегистрированы достоверные различия в геометрических показателях митрального клапана, а именно глубины коаптации створок ($p \leqslant 0,001$). Анализ регрессии выявил связь между глубиной коаптации створок митрального клапана и результатом ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию и показал, что при увеличении глубины коаптации створок на 1 мм шанс ответа пациента на сердечную ресинхронизирующую терапию уменьшается на 20% (ОШ 0,8; ДИ 0,1–0,9; $p = 0,03$).*

Заключение. *Глубина коаптации створок митрального клапана является прогностически значимым маркером ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. Имплантация устройств сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и глубиной створок митрального клапана 11 мм и более не приводит к регрессии митральной регургитации.*

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; сердечная недостаточность; глубина коаптации створок митрального клапана.

MITRAL LEAFLET COAPTATION DEPTH AS PREDICTOR OF RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONIZING THERAPY

R.M. Babukov, O.V. Popyl'kova, F.L. Bartosh, S.S. Durmanov, V.V. Bazylev

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

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

Background. *Numerous multicenter randomized studies of patients with chronic heart failure (CHF) have proven the effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) in improving cardiac function and efficiency of the heart, quality of life, increasing life expectancy, reducing the frequency of hospitalizations for CHF. However, 30% of patients do not have an adequate response to CRT.*

Objective. *To study echocardiographic predictors of response to CRT in patients with chronic heart failure.*

Material and methods. *We performed retrospective analysis of 152 cases of patients with CHF after CRT implantation. All patients were conventionally divided into two groups: responders and non-responders. The main selection criteria for CRT were heart failure with III–IV NYHA functional class, reduced ejection fraction of left ventricle (< 35%), complete right bundle branch block with QRS duration > 130 ms (IB class readings) or > 150 ms (IA class readings). Arterial sclerotic disease of coronary vessels and absence of mitral regurgitation were the criteria for exclusion. Severity of mitral regurgitation was assessed based on ASE 2013 recommendations. Statistical analysis was performed using multivariate logistic regression.*

Results. *There were no reliable variances in patients by sex, age, atrial fibrillation, hypertensive disease and laboratory data. Intergroup differences in cardiac output and expression of mitral insufficiency were not identified either ($p \geqslant 0.05$). However, there were reliable variances in geometric values of mitral valve, i.e. the mitral leaflet coaptation depth ($p \leqslant 0{,}001$). Regression analysis showed correlation between coaptation depth of mitral valve leaflets and response to CRT. Analysis revealed that 1 mm increase in coaptation depth of mitral valve leaflets leads to 20% decrease in a patient's chances to respond to CRT (OR 0.8; CI 0.1–0.9; $p = 0.03$).*

Conclusion. *The depth of mitral leaflet coaptation is a prognostic marker of significance for response to CRT. CRT implantation in patients with dilated cardiomyopathy and mitral leaflet coaptation depth 11 mm and more does not lead to regression of mitral regurgitation.*

Keywords: cardiac resynchronizing therapy; chronic heart failure; depth of mitral leaflet coaptation.

Введение

Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) доказали эффект сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в отношении улучшения сердечных функций и повышения эффективности работы сердца, улучшения качества жизни, увеличения продолжительности жизни, снижения частоты госпитализации по поводу ХСН. Однако у 30% пациентов нет адекватного ответа на СРТ [1–3]. Одной из основных причин является несовершенство критериев отбора больных на данную терапию [4]. Учитывая важность выявления предикторов ответа на СРТ, мы провели исследование для выявления эхокардиографических маркеров при отборе на СРТ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 152 пациентов с ХСН после имплантации устройств СРТ. Анализ данных больных выполняли до СРТ и через 1 год после проведения терапии, когда отмечается максимальный положительный эффект [5]. В зависимости от результатов все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – респондеры, 2-я группа – нереспондеры. Адекватность ответа на терапию констатировали по следующим критериям: снижение показателя конечного систолического объема (КСО) на 15% и более, значимое уменьшение показателей мозгового натрийуретического гормона (proBNP), увеличение дистанции при прохождении теста 6-минутной ходьбы и увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 5% [6].

Основными критериями отбора пациентов на СРТ являлись наличие блокады левой ножки пучка Гиса, снижение ФВ менее 35%, ХСН III–IV ФК по NYHA, ширина комплекса *QRS* более 130 мс (класс показаний IB) или более 150 мс (класс показаний IA) [7]. Важно отметить, что у всех больных была выявлена межже-

лудочковая и внутрижелудочковая диссинхрония (по методике 12 сегментов strain и strain rate). В 1-ю группу включены 122 пациента, из них 77 мужчин; средний возраст в группе составил 58,1 ± 9,4 года. Во 2-ю группу вошли 30 больных, из них 20 мужчин; средний возраст – 57,6 ± 7,9 года. Всем пациентам проводили комплекс диагностических предоперационных исследований: электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, магнитно-резонансная томография сердца, коронарография, кардиопульмональное тестирование, тест 6-минутной ходьбы, показатели proBNP, эхокардиография. Исходные характеристики исследуемой популяции представлены в таблицах 1 и 2.

Для оценки гемодинамических параметров использовали ультразвуковые диагностические системы Vivid 9 (General Electric) с изменяемой частотой датчиков – от 1,5/3 до 2,3/4,6 МГц (для трансторакальных исследований). Все измерения выполняли по стандартному протоколу Американского общества эхокардиографии (ASE) [8]. Были измерены следующие эхокардиографические показатели: конечный диастолический объем (КДО), КСО, ФВ ЛЖ, ударный объем ЛЖ, эффективный ударный объем ЛЖ, а также все их индексированные показатели, глубина коаптации створок митрального клапана (МК), размер фиброзного кольца МК, объем левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии.

Выраженность митральной регургитации оценивали в соответствии с рекомендациями ASE по следующим параметрам: объем митральной регургитации, площадь эффективного отверстия регургитации, *vena contracta*.

Все больные получали стандартную терапию при ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, антагонисты минералокортикоидых рецепторов, диуретики).

Критерии включения пациентов в исследование: ХСН III–IV ФК по NYHA после имплантации СРТ с умеренной или выраженной митральной регургитацией.

Критерии исключения: атеросклеротическое поражение коронарных артерий, постоянная форма фибрилляции предсердий, наличие рубцовых изменений в миокарде, митральная недостаточность в результате органического поражения створок ревматической, миксоматозной, инфекционной или врожденной этиологии, клапанная регургитация, обусловленная разрывом папиллярных мышц, отрывом или удлинением хорд.

Базу данных составляли в программе Microsoft Office Excel 2007. Обработку данных выполняли с помощью демоверсии программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Для определения достоверности изменений и межгрупповых различий использовали *t*-критерий Стьюдента и критерий χ^2. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде M ± SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Анализ данных проводили по методу множественной логистической регрессии с пошаговым включением независимых переменных. В качестве зависимой переменной использовали

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	1-я группа (респондеры, *n* = 122)	2-я группа (нереспондеры, *n* = 30)	*p*
Возраст, лет	58,1 ± 9,4	57,6 ± 7,9	0,077
Мужской пол, *n* (%)	77 (63)	20 (66)	0,983
Индекс массы тела, кг/м^2	29,68 ± 2,94	29,09 ± 3,32	0,450
Фибрилляция предсердий, *n* (%)	32 (32)	10 (33)	0,420
Длительность *QRS*, мс	166,1 ± 14,6	170,3 ± 19	0,400
Гипертоническая болезнь, *n* (%)	28 (23)	7 (23)	0,920
Сахарный диабет, *n* (%)	15 (15)	10 (18)	0,493
Ожирение, *n* (%)	17 (17)	9 (16)	0,798
III–IV ФК по NYHA, *n* (%)	122 (100)	30 (100)	0,942
EuroSCORE, баллов	5,48 ± 2,22	5,64 ± 2,45	0,227
Мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	2283,2 ± 900	2197,3 ± 867	0,320
Тест 6-минутной ходьбы, м	225,72 ± 58,31	231,4 ± 62,45	0,620

Таблица 2

Эхокардиографические характеристики пациентов

Параметр	1-я группа (респондеры, $n=122$)	2-я группа (нереспондеры, $n=30$)	p
Левый желудочек			
индекс КДО, мл/м^2	140 ± 41	135,2 ± 27,8	0,58
индекс КСО, мл/м^2	102 ± 39	99,6 ± 25,1	0,78
фракция выброса, %	26 ± 6	27 ± 6	0,51
эффективный ударный объем, мл	48,6 ± 14,1	43,5 ± 6,5	0,81
индекс эффективного ударного объема, мл/м^2	24 ± 7	21,4 ± 3	0,52
Митральный клапан			
степень регургитации	2,9 ± 0,6	3,0 ± 0,4	0,21
объем регургитации, мл	29,9 ± 7,7	30,0 ± 8,4	0,94
размер фиброзного кольца, мм	44 ± 2,5	44,9 ± 5,4	0,13
глубина коаптации створок, мм	9,5 ± 1,2	13,9 ± 3,4	0,001
площадь регургитирующего отверстия, см^2	0,3 ± 0,09	0,3 ± 0,08	0,92
vena contracta, мм	7 ± 2,0	7 ± 2,0	0,97
Объем левого предсердия, мл	141,9 ± 5,6	140,4 ± 3,9	0,11

Примечание. КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

бинарную величину – «респондер» и «нереспондер»; в качестве независимых переменных – индекс КДО, индекс КСО, ФВ ЛЖ, объем митральной регургитации, *vena contracta*, объем левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии, proBNP, наличие сахарного диабета, парокзимальной формы фибрилляции предсердий, гипертонической болезни, а также пол и возраст пациентов.

Для выявления пороговых значений глубины коаптации створок МК, после которого можно ожидать негативный ответ на СРТ, использовали метод регрессии Пуассона.

Результаты

При сравнении исходных характеристик в обеих группах достоверных различий по исследуемым данным выявлено не было ($p > 0,05$). Однако были зафиксированы значимые отличия в геометрических показателях МК, а именно глубине коаптации створок клапана ($p \leqslant 0,001$). При сравнении лабораторно-клинических и эхокардиографических показателей до имплантации устройства СРТ и через 1 год у пациентов 1-й группы (респондеров) отмечено достоверное уменьшение объемных показателей сердца, увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение выраженности митральной недостаточности, а также значений показателя proBNP, увеличение показателя теста 6-минутной ходьбы ($p > 0,05$). У больных 2-й группы (нереспондеров) ни по одному из анализируемых параметров улучшений выявлено не было ($p < 0,05$). Сравнение эхокардиографических показателей представлено в таблице 3.

В результате анализа по методу множественной логистической регрессии высоко достоверная связь обнаружена только между глубиной коаптации створок МК и результатом ответа на СРТ (ОШ 0,8; ДИ 0,1–0,9; $p = 0,03$) (табл. 4).

Анализ по методу регрессии Пуассона показал, что глубина коаптации створок 11 мм и более является маркером негативного ответа на СРТ.

Обсуждение

СРТ влияет на глобальное ремоделирование сердца за счет восстановления нормальной последовательности активации камер сердца и сегментов ЛЖ. Синхронизация работы стенок ЛЖ приводит к значительному увеличению ФВ ЛЖ, повышению эффективного ударного объема ЛЖ, уменьшению КДО и, как следствие, повышению толерантности к физическим нагрузкам и снижению функционального класса ХСН [9, 10]. Однако у пациентов со значительным натяжением створок МК увеличение ФВ ЛЖ после имплантации устройства СРТ не приводит к достаточной регрессии явлений ХСН. Вероятно, сохраняющаяся недостаточность на МК связана с недостаточным захлопыванием створок во время систолы ЛЖ вследствие их чрезмерного натяжения, что не приводит к уменьшению преднагрузки и постнагрузки у таких пациентов

Таблица 3

Сравнительная таблица показателей в группах до постановки устройств сердечной ресинхронизирующей терапии и через 1 год

Параметр	1-я группа (респондеры, $n = 122$)			2-я группа (нереспондеры, $n = 30$)		
	Исходно	Через 1 год	*p*	Исходно	Через 1 год	*p*
Мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	2283,2 ± 900	980,3 ± 567	0,001	2197,3 ± 867	2102 ± 848	0,9
Тест 6-минутной ходьбы, м	225,72 ± 58,3	345 ± 87	0,001	231,4 ± 62	228 ± 61	0,7
Левый желудочек						
КДО, мл	274 ± 83	209 ± 67	0,001	281 ± 64	291 ± 66	0,1
КСО, мл	204 ± 78	133 ± 63	0,001	198 ± 69	209 ± 64	0,2
индекс КДО, мл/м^2	140 ± 41	106 ± 34	0,001	145,2 ± 27,8	145 ± 33	0,1
индекс КСО, мл/м^2	102 ± 39	68 ± 32	0,001	99 ± 25,1	103 ± 22	0,1
фракция выброса, %	26 ± 6	37 ± 9	0,001	27 ± 6	26,6 ± 5	0,7
ударный объем, мл	73 ± 12	76 ± 11	0,1	72 ± 12,7	72,5 ± 15	0,9
эффективный ударный объем, мл	48 ± 14	63 ± 12	0,001	46,5 ± 6,5	48,5 ± 14	0,3
индекс ударного объема, мл/м^2	37 ± 6	40 ± 6	0,02	35,8 ± 6,4	36,0 ± 8	0,3
индекс эффективного ударного объема, мл/м^2	24 ± 7	32 ± 6,7	0,03	21,4 ± 3	24,0 ± 7	0,5
Митральный клапан						
глубина коаптации створок, мм	9,5 ± 1,2	7,6 ± 1,8	0,03	13 ± 3,2	13,9 ± 3,4	0,9
степень регургитации	2,9 ± 0,6	1,6 ± 0,6	0,001	3,0 ± 0,4	3,1 ± 0,4	0,6
размер фиброзного кольца, мм	44 ± 2,5	38 ± 2	0,03	44,9 ± 5,4	45,9 ± 5	0,9
объем регургитации, мл	29 ± 7	13 ± 4,5	0,001	30,0 ± 8,4	32,1 ± 9,6	0,6
площадь регургитирующего отверстия, см^2	0,3 ± 0,09	0,1 ± 0,05	0,001	0,3 ± 0,08	0,3 ± 1,0	0,9
vena contracta, мм	7 ± 2,0	2 ± 0,9	0,001	7 ± 2,0	7 ± 1,8	0,92
Объем левого предсердия, мл	141,9 ± 5,6	104 ± 7	0,001	140,4 ± 3,9	144 ± 5	0,5

Таблица 4

Результаты анализа по методу многофакторной логистической регрессии

Параметр	ОШ	95% ДИ	*p*
Возраст	1,0	0,94–1,2	0,2
Сахарный диабет	0,9	0,05–9	0,2
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	0,9	0,1–72	0,06
Гипертоническая болезнь	0,8	0,1–77	0,5
Мужской пол	0,8	0,5–44	0,5
Индекс массы тела	0,4	0,8–1,7	0,7
Мозговой натрийуретический пептид	0,7	09–1,0	0,3
Левый желудочек			
индекс КДО	0,8	0,8–1,1	0,7
индекс КСО	1,2	0,9–1,1	0,6
фракция выброса	0,9	0,5–1,7	0,9
индекс эффективного ударного объема	0,3	0,8–1,4	0,4
размер фиброзного кольца	0,7	0,6–0,9	0,07
Митральный клапан			
глубина коаптации створок	0,8	0,1–0,9	0,03
объем регургитации	0,9	0,4–1,0	0,5
Объем левого предсердия	0,4	0,7–1,1	0,2

и не позволяет регрессировать явлениям ХСН. Однако это всего лишь наше предположение, которое требует новых исследований в данной области.

Учитывая большой процент нереспондеров после имплантации устройства СРТ (до 30%) и высокую стоимость методики (примерно 6–8 тыс. долларов США), основная проблема, стоящая перед исследователями, заключается в выявлении прогностических маркеров ответа на СРТ [3]. На сегодняшний день доказаны несколько предикторов негативного ответа. В исследованиях COMPANION, CARE-HF продемонстрировано снижение количества госпитализаций и летальности у пациентов с комплексом *QRS* более 150 мс, более низкие значения не показали существенной разницы [11]. Наличие фибрилляции предсердий у пациента в анамнезе связано с более высоким риском отрицательного ответа на вмешательство и более высокой общей смертностью [5, 12]. Существуют данные о том, что у мужчин СРТ оказывает положительное влияние реже, чем у женщин [13]. Кроме того, большой объем рубцового поражения миокарда и низкий миокардиальный контрактильный резерв, неоптимальная позиция левожелудочкового электрода также являются негативными маркерами для СРТ [4, 14].

Недавно опубликованные данные метаанализа продемонстрировали высокую диагностическую эффективность трехмерной эхокардиографии в распознавании диссинхронии миокарда (до 98%) [15]. Однако, несмотря на столь хорошую диагностическую способность эхокардиографии выявлять диссинхронию, в исследовании PROSPECT не было продемонстрировано ее значимой роли в ответе на СРТ [6]. По этой причине вопросы об эхокардиографических критериях для имплантации устройства СРТ до сих пор остаются дискутабельными и не отражены в современных рекомендациях. Тем не менее большинство ученых сходятся в одном: реальную ценность эхокардиографических параметров еще предстоит оценить в крупных рандомизированных исследованиях [13].

В изученной нами литературе мы не нашли статей, указывающих на возможности использования показателя глубины коаптации створок МК в качестве предиктора ответа на СРТ. Однако, согласно современному хирургическому опыту, при значимой глубине коаптации створок МК совершенно очевидна невозможность самопроизвольной регрессии данного процесса, что может привести к быстрому прогрессированию явлений сердечной недостаточности. Согласно современным рекомендациям AHA/ACC и ESC/EACTS, при отсутствии положительного эффекта, несмотря на оптимальную терапию сердечной недостаточности, включая бивентрикулярную стимуляцию, реконструктивные операции на МК являются методом выбора у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (менее 30%). Это объясняется тем, что сохранение митрального аппарата приводит к лучшей послеоперационной функции ЛЖ, так как митральный аппарат является неотъемлемой частью ЛЖ, существенно поддерживающей его нормальные форму, объем и функцию. Это в конечном итоге оказывает положительное влияние на выживаемость пациентов в послеоперационном периоде [16, 17].

J. Kwan et al. определили, что при значимой глубине коаптации створок МК неизбежно прогрессирование митральной регургитации, что требует оперативного вмешательства. Кроме того, авторы утверждают, что показатели глубины коаптации и площади натяжения створок являются самым важным геометрическим предиктором тяжести митральной недостаточности [18].

Эти выводы подтвердили в своем исследовании и M.B. Srichai et al., сопоставив результаты эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии и указав, что данные показатели являются мощными качественными предикторами значимости митральной недостаточности и необходимости оперативного вмешательства [19].

По данным монографии Л.А. Бокерия и др., при увеличении глубины коаптации более 8,9 мм вероятность повышения степени митральной регургитации в отдаленном периоде после изолированного коронарного шунтирования возрастает до 100% [20].

В нашем исследовании у пациентов в группе нереспондеров минимальные показатели глубины коаптации створок МК составляли 9,5 мм, что сопоставимо с результатами вышеупомянутых авторов. При интерпретации полученных данных мы пришли к выводу, что при каждом увеличении показателя глубины коаптации на 1 мм шанс ответа на СРТ уменьшается на 20% (ОШ 0,8; ДИ 0,1–0,9; $p = 0{,}03$). Высокие значения глубины коаптации створок МК (по результатам нашего исследования 11 мм и выше) являются важным и высокочувствительным предиктором негативного прогноза при имплантации устройства СРТ. Учитывая все вышеизложенное,

перед назначением СРТ у таких пациентов необходимо ставить вопрос об изначальной хирургической коррекции клапанной патологии, хотя больные с ХСН III–IV ФК по NYHA подвержены высокому риску операционной и ближайшей послеоперационной летальности. Однако в силу небольшой выборки пациентов в нашем исследовании данный вопрос требует более масштабного анализа и дальнейшего изучения.

Заключение

Глубина коаптации створок МК является прогностически значимым маркером ответа на СРТ. Имплантация устройств СРТ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и глубиной коаптации створок МК 11 мм и более не приводит к регрессии митральной регургитации. Данная группа пациентов нуждается в предварительной хирургической коррекции митрального клапана.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Boriani G., Berti E., Belotti L.M., Biffi M., Carboni A., Bandini A. et al. Cardiac resynchronization therapy: implant rates, temporal trends and relationships with heart failure epidemiology. *J. Cardiovasc. Med.* 2014; 15 (2): 147–54. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283638d90
2. McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N., Rowe B., Spooner C., Crumley E. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141 (5): 381–90. DOI: 10.7326/0003-4819-141-5-200409070-00101
3. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., De Marco T. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (21): 2140–50. DOI: 10.1056/NEJMoa032423
4. Moonen M., Senechal M., Cosyns B., Melon P., Nellessen E., Pierard L., Lancellotti P. Impact of contractile reserve on acute response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2008; 6: 65. DOI: 10.1186/1476-7120-6-65
5. Gasparini M., Auricchio A., Regoli F., Fantoni C., Kawabata M., Galimberti P. et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (4): 734–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.056
6. Bax J., Gorsane J. 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictor of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (21): 1933–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.061
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O., Enriquez-Sarano M., Foster E., Grayburn P.A. et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017; 30 (4): 303–71. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.007
9. Eickholt C., Siekiera M., Kirmanoglou K., Rodenbeck A., Heussen N., Schauerte P. et al. Improvement of left ventricular function under cardiac resynchronization therapy goes along with a reduced incidence of ventricular arrhythmia. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e48926. DOI: 10.1371/journal.pone.0048926
10. Шнейдер Ю.А., Красноперов П.В., Рогачева Н.М. Сердечная ресинхронизирующая терапия: от истоков до наших дней. *Вестник аритмологии.* 2010; 59: 75–80.
[Schneider Yu.A., Krasnoperov P.V., Rogacheva N.M. Cardiac resynchronization therapy: from initio till present. *Vestnik Aritmologii (Journal of Arrhythmology).* 2010; 59: 75 (in Russ.).]
11. Dupont M., Rickard J., Baranowski B., Varma N., Dresing T., Gabi A. et al. Differential response to cardiac resynchronization therapy and clinical outcomes according to QRS morphology and QRS duration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (7): 592–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.059
12. Wilton S., Leung A.A., Ghali W.A., Faris P., Exner D.V. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2011; 8 (7): 1088–94. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.02.014
13. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A. et al. 2013 ESC Guidelines cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2013; 15 (8): 1070–118. DOI: 10.1093/europace/eut206
14. Gabe B., Martin J., Bax J.J. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (10): 1182–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm085
15. Kleijn S., Aly M.F., Knol D.L., Terwee C.B., Jansma E.P., Abd El-Hady Y.A. et al. A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *J. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 13 (9): 763–75. DOI: 10.1093/ehjci/jes041
16. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (22): 2438–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.537
17. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (36): 2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
18. Kwan J., Gillinov M.A., Thomas J.D., Shiota T. Geometric predictor of significant mitral regurgitation in patients with severe ischemic cardiomiopathy undergoing Dor procedure: a real-time 3D echocardiographic study. *J. Echocardiogr.* 2007; 8 (3): 95–203. DOI: 10.1016/j.euje.2006.03.002
19. Srichai M., Grimm R.A., Stillman A.E., Gillinov A.M., Rodriguez L.L., Lieber M.L. et al. Ischemic mitral regurgitation: impact of the left ventricle and mitral valve in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (1): 170–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.01.068
20. Бокерия Л.А., Орехова Е.Н. Ишемическая недостаточность атриовентрикулярных клапанов. М.: Медицина; 2011: 87–98.
[Bokeria L.A., Orekhova E.N. Ischemic failure of atrioventricular canals. Moscow: Meditsina; 2011: 87–98 (in Russ.).]

Поступила 19.07.2018
Принята к печати 07.08.2018

Рубрика: клиническая электрофизиология

© Е.В. ЛЮБКИНА, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, С.И. МИХАЙЛИЧЕНКО, Е.С. КОТАНОВА, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.125-008.313.2-089
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.6

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО УСТРАНЕНИЯ ЭКТОПИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ИЗ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

Тип статьи: клинический случай

Е.В. Любкина, С.Ю. Сергуладзе, С.И. Михайличенко, Е.С. Котанова

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

Любкина Елена Валентиновна, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения тахиаритмий, E-mail: eva.9.02@mail.ru;
Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, зам. заведующего отделением хирургического лечения тахиаритмий;
Михайличенко Сергей Игоревич, клинический ординатор;
Котанова Евгения Саввовна, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения хирургического лечения тахиаритмий

Фибрилляция предсердий является одним из наиболее частых видов нарушений ритма сердца. В развитии фибрилляции предсердий важную роль играет триггер, который вызывает и поддерживает аритмию. В большинстве случаев триггером являются измененные мышечные муфты в устьях легочных вен. Триггеры при фибрилляции предсердий могут иметь атипичное расположение (вне легочных вен), однако данная локализация является редкой. Частота нахождения эктопической зоны при фибрилляции предсердий в области верхней полой вены составляет до 30% от числа всех локализаций вне легочных вен. В статье приводится клинический случай успешного устранения эктопической формы фибрилляции предсердий из верхней полой вены у пациентки 61 года.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; триггеры; внелегочная локализация; верхняя полая вена; радиочастотная аблация.

SUCCESSFUL ELIMINATION OF ECTOPIC FORM OF ATRIAL FIBRILLATION FROM THE SUPERIOR VENA CAVA

E.V. Lyubkina, S.Yu. Serguladze, S.I. Mikhaylichenko, E.S. Kotanova

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

Elena V. Lyubkina, Cand. Med. Sc., Cardiovascular Surgeon;
Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Deputy Head of Department;
Sergey I. Mikhaylichenko, Clinical Resident Physician;
Evgeniya S. Kotanova, Cand. Med. Sc., Researcher

Atrial fibrillation is one of the most frequent cardiac arrhythmias. Triggers play the main role in the development and maintenance of atrial fibrillation. In most cases, modified muscle couplings in the ostium of the pulmonary veins are performing as triggers. Triggers may have atypical location (nonpulmonary localization), however, it is rare. The prevalence of ectopic areas in atrial fibrillation from the superior vena cava is up to 30% of all sites outside the pulmonary veins. We present a clinical case of successful elimination of ectopic form of atrial fibrillation from the superior vena cava in 61 years old patient.

Keywords: atrial fibrillation; triggers; extrapulmonary localization; superior vena cava; radiofrequency ablation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является одним из самых распространенных видов нарушений ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет около 1% и растет с увеличением возраста пациентов [1]. Кроме того, ФП представляет собой независимый фактор риска развития ишемического инсульта.

Электрофизиологические механизмы возникновения и поддержания ритма ФП до конца не определены. В работах M. Haïssaguerre et al. и H.S. Lim et al. подробно говорится о том, что в развитии ФП важную роль играет триггер, который вызывает и поддерживает аритмию [2, 3]. Триггеры при ФП – это участки миокардиальной ткани, характеризующиеся возможностью генерации как одиночных или множественных импульсов, так и залповой импульсации с длительностью цикла менее 170 мс [4]. По данным P. Jaïs, в 96–97% случаев триггером эктопической ФП становятся дегенеративно измененные мышечные муфты в устьях легочных вен [5]. Несмотря на то что заболеваемость ФП и ее распространенность зависят от пола, возраста и большого количества сопутствующих патологий, наиболее широко применяемым методом лечения симптомной, резистентной к антиаритмической терапии пароксизмальной формы ФП является радиочастотная аблация (РЧА) [6].

В представленном нами случае было проведено устранение эктопической формы ФП с локализацией триггера в области верхней полой вены (ВПВ) методом радиочастотной аблации с использованием флюороскопического контроля.

Клинический случай

Пациентка К., 61 год, была госпитализирована с жалобами на приступы неритмичного сердцебиения, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышение артериального давления.

Из анамнеза: больная длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением артериального давления до 200/100 мм рт. ст. В течение последних 3 лет стала отмечать появление приступов неритмичного сердцебиения, на фоне которых усиливались слабость, недомогание. На электрокардиографии (ЭКГ) зафиксированы пароксизмы ФП. Пациентка амбулаторно принимала антиаритмические препараты классов IC и III с относительным эффектом. Ухудшение самочувствия происходило в течение года, когда больная стала отмечать увеличение частоты приступов неритмичного сердцебиения до 3 раз в неделю с длительностью до 8 ч. Приступы купировались самостоятельно. Пациентка обратилась в Центр им. А.Н. Бакулева, госпитализирована в отделение хирургического лечения тахиаритмий.

Из объективных данных и инструментальных методов исследования отмечено алиментарно-конституциональное ожирение 1 ст. (индекс массы тела 32 кг/м^2). На ЭКГ фиксировался ритм непрерывно рецидивирующей ФП с частотой желудочковых сокращений 120–180 уд/мин с единичными синусовыми комплексами. Частая предсердная экстрасистолия. По данным ЭхоКГ: умеренное увеличение полости левого предсердия (ЛП). Асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка. Митральная регургитация 1 ст. Фракция выброса левого желудочка 55%.

Пациентке было проведено электрофизиологическое исследование и РЧА устья легочных вен (ЛВ) и эктопической зоны ВПВ.

Больная доставлена в рентгенооперационную на ритме ФП с частотой желудочковых сокращений 120–130 уд/мин. Под комбинированной анестезией по методике Сельдингера пунктированы правая бедренная (дважды) и левая подключичная вены. В коронарный синус проведен 10-полюсный диагностический электрод. Под флюороскопическим контролем выполнена транссептальная пункция. Интродьюсеры Шварца через два пункционных отверстия в правой бедренной вене проведены в ЛП, через них доставлены управляемый аблационный орошаемый электрод TermoCool (Biosense Webster, США) и катетер Lasso 25/15. При контрастировании легочных вен выявлен вестибюль ЛВ слева, впадение отдельным устьем верхнедолевой ЛВ справа в крышу ЛП. Объем ЛП 97 мл. Электрофизиологическое исследование проводилось на 64-канальном комплексе Prucka Cardiolab 4.0 (General Electric, США). Выполнена циркулярная изоляция ЛВ с исчезновением спайковой активности при температуре 39–42 °С и мощности 30–34 Вт. После электрической изоляции легочных вен сохранялась и спонтанно возникала предсердная тахиаритмия. При картировании на старте аритмии в левых ЛВ ранних зон не выявлено. В правых ЛВ – низкоамплитудные потенциалы с опережением 55 мс от предсердного спайка на коронарном синусе.

Аблационный электрод проведен в ВПВ, где на запуске ФП отмечалось раннее время актива-

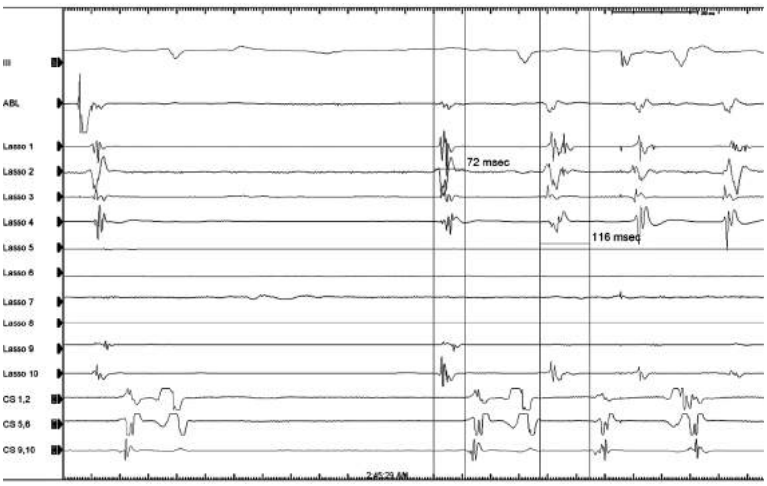


Рис. 1. Эндограмма: старт фибрилляции предсердий в верхней полой вене

ции. Пунктирована левая бедренная вена. Интродьюсер Шварца проведен в ПП, через который в ВПВ установлен катетер Lasso. При старте ФП определялось раннее время активации по заднелатеральному периметру ВПВ с опережением 116 мс от предсердного спайка на коронарном синусе (рис. 1).

Проведены контрастирование ВПВ и стимуляционный тест правого диафрагмального нерва для исключения повреждения последнего. Выполнена сегментарная РЧА в данной зоне при температуре 40 °С, мощности 30 Вт и сопротивлении 126 Ом (рис. 2).

После электрической изоляции мышечной муфты в ВПВ восстановился устойчивый синусовый ритм. Остаточной спайковой активности не зафиксировано (рис. 3).

Частой и сверхчастой стимуляцией коронарного синуса аритмия не индуцировалась.

Рис. 2. Рентгенограмма: положение электродов во время радиочастотной аблации фибрилляции предсердий

Процедура на этом завершена. Время флюороскопии составило 53 мин (доза ионизирующего облучения – 2 мЗв). Время РЧА в антральных отделах ЛВ – 58 мин, в ВПВ – 15 мин. Выполнены деканюляция, гемостаз, наложены асептические повязки. Больная на синусовом ритме с редкой предсердной экстрасистолией была переведена в отделение.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на синусовом ритме. При выписке рекомендовано: продолжать прием антиаритмических препаратов класса 1С и антикоагулянтов с последующей отменой через 3 мес в случае сохранения синусового ритма. Через 6 и 12 мес при холтеровском мониторировании ЭКГ нарушений ритма не зарегистрировано. Срок наблюдения составил 12 мес. Рецидивов ФП не зарегистрировано, сохраняется стабильный синусовый ритм без приема антиаритмических препаратов.

Обсуждение

После описания M. Haïssaguerre et al. техники РЧА ФП [2, 3] данный вид лечения продолжает оставаться одним из самых эффективных в большинстве случаев пароксизмальной формы ФП. Триггеры при ФП могут иметь атипичное расположение (вне легочных вен), однако данная локализация редка. Внелегочная локализация триггеров при эктопической форме ФП встречается в 26–28% случаев. А распространенность эктопической зоны при ФП в области ВПВ составляет до 30% от числа всех локализаций вне легочных вен [7].

Механизм аритмогенеза из области ВПВ в настоящее время окончательно не ясен. Высказываются мнения о роли в запуске тахиаритмий ганглионарных сплетений, которые распо-

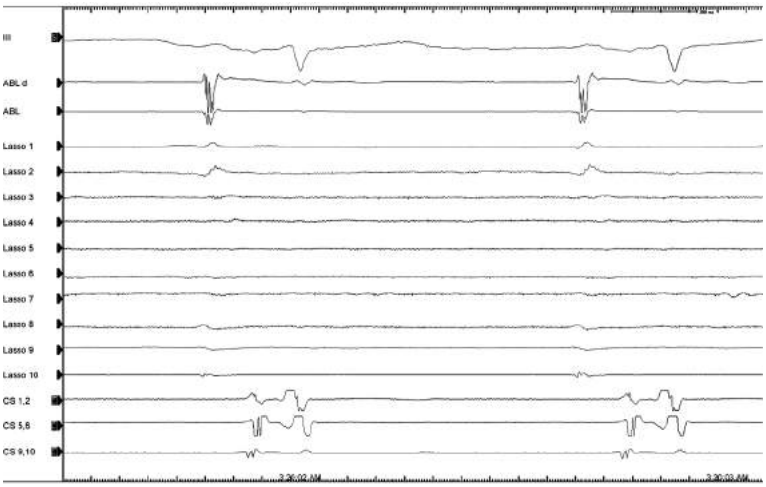


Рис. 3. Эндограмма: синусовый ритм, изоляция в области верхней полой вены

лагаются в области медиальной стенки ВПВ и корня аорты [8]. Также существует точка зрения о растяжении мышечных муфт в области ВПВ как субстрата в поддержании триггера при эктопической форме ФП [9].

Описанный в статье клинический случай показывает высокую эффективность лечения эктопической формы ФП из ВПВ методом РЧА. Одно из первых сообщений об эффективном устранении эктопических нарушений ритма из области ВПВ принадлежит K.C. Chang et al. [10]. Успешное устранение эктопического фокуса в ВПВ позволяет добиться в большом проценте случаев исчезновения приступов ФП в отдаленные сроки наблюдения без приема антиаритмических препаратов [11]. Однако при проведении радиочастотных воздействий в области ВПВ необходимо помнить о возможных осложнениях, таких как стеноз ВПВ, повреждение синусного узла и парез правого диафрагмального нерва. РЧА в ВПВ следует выполнять только после ответа на вопрос о том, является ли данная зона аритмогенной.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Бокерия Л.А., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Булаева Н.И., Голухова Е.З. Фибрилляция предсердий, дилатация левых камер сердца: пусковые механизмы развития когнитивных нарушений у кардиологических пациентов. *Креативная кардиология*. 2015; 9 (1): 38–45. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.01.04
[Bockeria L.A., Polunina A.G., Lefterova N.P., Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Atrium fibrillation and enlargement of left heart chambers: pathological mechanisms of cognitive dysfunction in cardiologic patients. *Creative Cardiology*. 2015; 9 (1): 38–45 (in Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.01.04]
2. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med*. 1998; 339 (10): 659–66. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003
3. Lim H.S., Hocini M., Dubois R., Denis A., Derval N., Zellerhoff S. et al. Complexity and distribution of drivers in relation to duration of persistent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017; 69 (10): 1257–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.014
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2017; 70 (1): 50. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033
5. Jaïs P., Weerasooriya R., Shah D.C., Hocini M., Macle L., Choi K.J. et al. Ablation therapy for atrial fibrillation (AF): past, present and future. *Cardiovasc. Res*. 2002; 54 (2): 337–46. DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00263-8
6. Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Рзаев Ф.Г., Мустапаева З.В., Котанова Е.С. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (1): 46–53. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.6
[Revishvili A.Sh., Nardaya Sh.G., Rzaev F.G., Mustapaeva Z.V., Katanova E.S. Electrophysiological and clinical predictors of effectiveness of radiofrequency ablation in the pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2014; 11 (1): 46–53 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.6]
7. Higuchi K., Yamauchi Y., Hirao K. Superior vena cava isolation in ablation of atrial fibrillation. *J. Atr. Fibrillation*. 2014; 7 (1): 1032. DOI: 10.4022/jafib.1032
8. Chiou C.W., Eble J.N., Zipes D.P. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation*. 1997; 95 (11): 2573–84. DOI: 10.1161/01.CIR.95.11.2573
9. Higuchi K., Yamauchi Y., Hirao K., Marrouche N.F. The importance of superior vena cava isolation in ablation strategy for atrial fibrillation. *Curr. Opin. Cardiol*. 2013; 28 (1): 2–6. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32835b099b
10. Chang K.C., Lin Y.C., Chen J.Y., Chou H.T., Hung J.S. Electrophysiological characteristics and radiofrequency ablation of focal atrial tachycardia originating from the superior vena cava. *Jpn. Circ. J*. 2001; 65 (12): 1034–40. DOI: 10.1253/jcj.65.1034
11. Chang H.Y., Lo L.W., Lin Y.J., Chang S.L., Hu Y.F., Feng A.N. et al. Long-term outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation originating from the superior vena cava. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2012; 23 (9): 955–61. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02337.x

Поступила 03.09.2018
Принята к печати 12.09.2018

Рубрика: кардиостимуляция

© А.С. ПОСТОЛ, Н.М. НЕМИНУЩИЙ, А.В. ИВАНЧЕНКО, А.Б. ВЫГОВСКИЙ, Ю.А. ШНЕЙДЕР, 2018
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2018

УДК 616.12-008.46-085:615.837
DOI: 10.15275/annaritmol.2018.3.7

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ПРОГРАММИРОВАНИЯ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Тип статьи: клинический случай

А.С. Постол[1], Н.М. Неминущий[2], А.В. Иванченко[1], А.Б. Выговский[1], Ю.А. Шнейдер[1]

[1] ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» (гл. врач – доктор мед. наук, профессор Ю.А. Шнейдер) Минздрава России (г. Калининград), Калининградское ш., 4, Калининградская обл., Гурьевский р-н, пос. Родники, 236035, Российская Федерация;
[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119048, Российская Федерация

Постол Анжелика Сергеевна, кардиолог, E-mail: postol-75@mail.ru;
Неминущий Николай Михайлович, доктор мед. наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии;
Иванченко Андрей Владимирович, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, рентгенэндоваскулярный хирург;
Выговский Александр Борисович, зам. гл. врача по медицинской части;
Шнейдер Юрий Александрович, доктор мед. наук, профессор, гл. врач

В статье изложены сведения по проблеме эффективности проведения кардиоресинхронизирующей терапии. Основными причинами отсутствия положительного действия метода являются неоптимальное положение электродов для стимуляции и неадекватные параметры программирования аппаратов. При этом определены факторы, вклад которых недостаточно изучен. Главные из таковых: положение электрода для стимуляции правого желудочка и программирование кардиоресинхронизирующих устройств при нетипичном положении электрода для стимуляции правого желудочка. Изучен вопрос об альтернативной возможности программирования при положении правожелудочкового электрода в межжелудочковой перегородке. При предложенном варианте программирования (триггер на собственные сокращения, воспринятые с электрода правого желудочка, стимуляция только левого желудочка) достигнуты все целевые значения по ресинхронизирующей терапии. Отмечены положительная динамика показателей фракции выброса левого желудочка, морфологии и длительности комплекса QRS, а также позитивные изменения в клиническом статусе пациента, устранение межжелудочковой диссинхронии миокарда. Кроме того, метод позволяет минимизировать правожелудочковую стимуляцию, снижая вероятность фибрилляции предсердий. В результате проведенного анализа клинического случая выдвинуто предположение о том, что указанный тип программирования может являться альтернативным и эффективным при рассмотрении вариантов программирования кардиоресинхронизирующих устройств в сравнении с рутинным методом подбора атриовентрикулярных и межжелудочковых задержек.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; альтернативный способ программирования.

ALTERNATIVE METHOD OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION DEVICE PROGRAMMING FOR EFFECTIVE THERAPY

A.S. Postol[1], N.M. Neminushchiy[2], A.V. Ivanchenko[1], A.B. Vygovskiy[1], Yu.A. Shneider[1]

[1] Federal Center of High Medical Technologies, Kaliningradskoe shosse, 4, Kaliningrad Region, Gur'ev District, Rodniki, 236035, Russian Federation;
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119048, Russian Federation

Anzhelika S. Postol, Cardiologist, E-mail: postol-75@mail;
Nikolay M. Neminushchiy, Dr. Med. Sc., Professor;
Andrey V. Ivanchenko, Head of Department, Endovascular Surgeon;
Aleksandr B. Vygovskiy, Deputy Chief Physician;
Yuriy A. Shneider, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Physician

This report provides information on the problems of the cardiac resynchronization therapy effectiveness. The main reasons for the lack of positive effect of the method are non-optimal position of electrodes and inadequate parameters of devices programming. Some factors are also offered whose contribution has been insufficiently studied yet. The main ones are the position of the electrode for the right ventricular stimulation and cardiac resynchronization device programming with atypical position of the electrode for the right ventricular stimulation. The question of alternative programming with the position of the right ventricular electrode in the interventricular septum is studied. All the target figures for resynchronization therapy were achieved in the proposed way of programming (trigger on own contractions received from the right ventricular electrode, stimulation of the left ventricle only). Positive dynamics in the left ventricular fraction ejection, morphology and duration of the QRS complex, as well as improvment of the patient's clinical status, elimination of the interventricular dyssynchrony were registered. Furthermore, the method allows to minimize right ventricular stimulation and to reduce the likelihood of atrial fibrillation. In summary, the analysis of the clinical case assumes that this type of programming can be alternative and effective while considering programming options for cardiac resynchronization devices compared to the routine selection of atrioventricular and interventricular delays.

Keywords: cardiac resynchronization therapy; alternative way of programming.

Введение

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), несомненно, эффективна у резистентных к медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и широким комплексом *QRS* [1]. СРТ улучшает качество жизни больных, способствует обратному ремоделированию сердца, уменьшает количество госпитализаций по причине ухудшения в течении хронической сердечной недостаточности, снижает уровень смертности в этой категории пациентов [2, 3]. Однако даже у «идеального» с точки зрения показаний больного ресинхронизирующая стимуляция левого желудочка (ЛЖ) не всегда результативна [4]. Несмотря на накопленный опыт имплантаций, современные электроды и алгоритмы оптимизации стимуляции, по-прежнему около 30% пациентов не отвечают на кардиоресинхронизирующую терапию [5, 6]. Неоптимальное расположение электродов для стимуляции и неадекватные параметры программирования – главные причины, формирующие отсутствие ответа на СРТ [6, 7].

Бесспорно, основным предметом дискуссии врачей о возможности повышения эффективности кардиоресинхронизирующей терапии является выбор места имплантации электрода для стимуляции левого желудочка как зоны наиболее выраженной диссинхронии или как участка самой большой электрической задержки в миокарде [8].

Распространение фронта возбуждения в миокарде при проведении ресинхронизирующей стимуляции связано с положением левожелудочкового электрода. Для эффективного устранения межжелудочковой диссинхронии электрод левого желудочка должен быть имплантирован в область левого желудочка с наиболее поздней активацией [9]. Чаще это средняя часть латеральной или заднелатеральной стенки. Кроме того, известно, что изменение взаимной ориентации электродов (межэлектродное расстояние) может значимо влиять на процесс возбуждения миокарда [10].

Роль положения правожелудочкового электрода при СРТ изучена недостаточно. При этом основная известная информация по электроду правого желудочка (ПЖ) относится к его участию в проведении эффективной бивентрикулярной стимуляции миокарда. Возможность использования правожелудочкового электрода как воспринимающей и передающей части большого процесса ресинхронизации миокарда – вопрос, исследование которого, вероятно, будет продолжено. При этом актуальными факторами эффективного вклада правожелудочкового электрода в процесс устранения межжелудочковой диссинхронии могут быть положение правожелудочкового электрода в миокарде и оптимизация процесса программирования кардиоресинхронизирующих устройств. Способ программирования, альтернативный рутинному подбору атриовентрикулярной (АВ) и межжелудочковой (МЖ) задержек и примененный при нетипичных

положении и функции электрода правого желудочка, вероятно, способен повысить эффективность кардиоресинхронизирующей терапии.

За период с 2014 г. по май 2018 г. в Федеральном центре высоких медицинских технологий города Калининграда было имплантировано 85 кардиоресинхронизирующих систем. По положению левожелудочкового электрода: 72 (подавляющее большинство) традиционные трансвенозные имплантации, 7 эпикардиальных, 6 транссептальных. Правожелудочковый электрод в большинстве случаев располагался в верхушке, 12 пациентам он был имплантирован в межжелудочковую перегородку. Среди этих 12 больных у 3 при указанном положении правожелудочкового электрода и «целевой» позиции электрода для левожелудочковой стимуляции традиционно используемый тип программирования СРТ-устройства не устранял диссинхронии миокарда, сохранялись низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ и клинические симптомы сердечной недостаточности.

Ретроспективно оценены 3 больных, получающие кардиоресинхронизирующую терапию. Эффективность СРТ-терапии оценивали по ширине *QRS*-комплекса, динамике ФВ ЛЖ, выраженности электромеханической диссинхронии и динамике клинического статуса пациентов. Анализ одного клинического случая представлен ниже.

Клинический случай

Пациент Б., 52 года. Диагноз: дилатационная кардиомиопатия; полная блокада левой ножки пучка Гиса (*QRS* исходно 180 мс). Интеграл линейной скорости потока 12 см/с, ФВ ЛЖ 22%, конечный диастолический объем (КДО) 280 мл, электромеханическая МЖ-задержка 80 мс. Результат теста 6-минутной ходьбы 240 м. В мае 2015 г. имплантировано кардиоресинхронизирующее устройство Protecta.

Положение электродов (рис. 1): предсердный – типично, ушко правого предсердия; правожелудочковый – межжелудочковая перегородка; левожелудочковый – эпикардиально, бессосудистая зона левого желудочка.

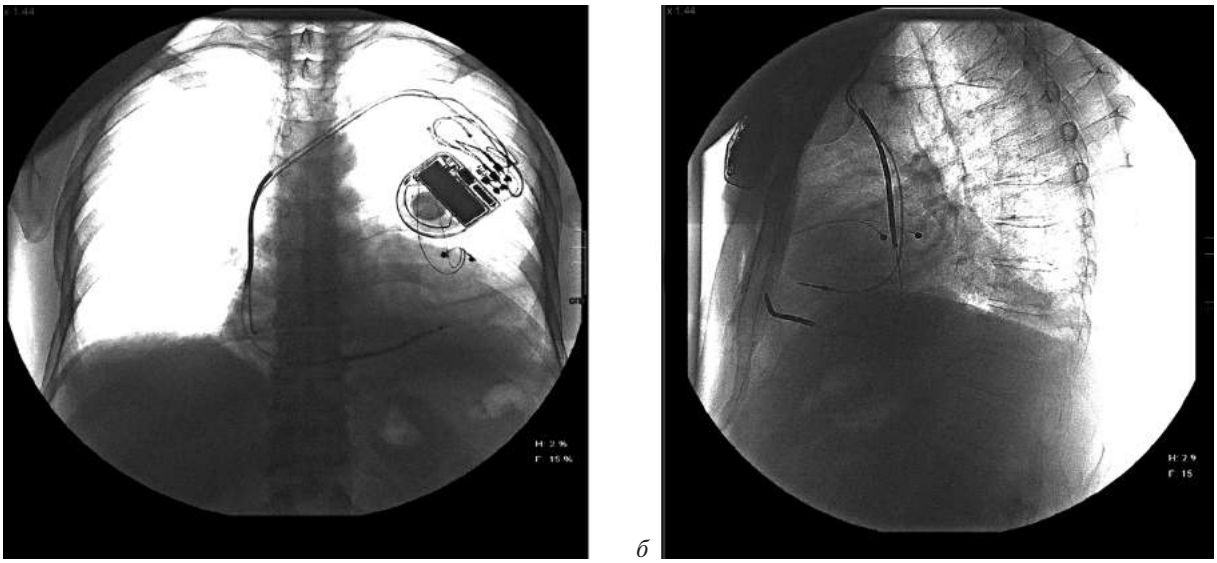
Традиционное программирование устройства: ЛЖ → ПЖ, АВ-задержка 120–90 мс (тщательный подбор АВ-задержки не влияет на устранение диссинхронии), МЖ-задержка 0 мс.

Показатели при традиционном программировании: *QRS* 168 мс (рис. 2), ФВ ЛЖ 25%, КДО 260 мл, электромеханическая МЖ-задержка 65 мс, интеграл линейной скорости потока 13 см/с. Результат теста 6-минутной ходьбы 280 м.

Таким образом, при данном способе программирования не устранены явления диссинхронии, СРТ неэффективна. Срок наблюдения 10 мес.

С учетом положения правожелудочкового электрода высоко в межжелудочковой перегородке и левожелудочкового электрода в целевой зоне предпринята попытка программирования по типу триггерной стимуляции только левого желудочка (функция доступна у моделей Protecta XT).

Программирование: ПЖ → ЛЖ, режим триггерной стимуляции только ЛЖ, с учетом устрой-



а *б*

Рис. 1. Положение электродов в представленном клиническом случае:
а – прямая проекция; *б* – левая боковая проекция

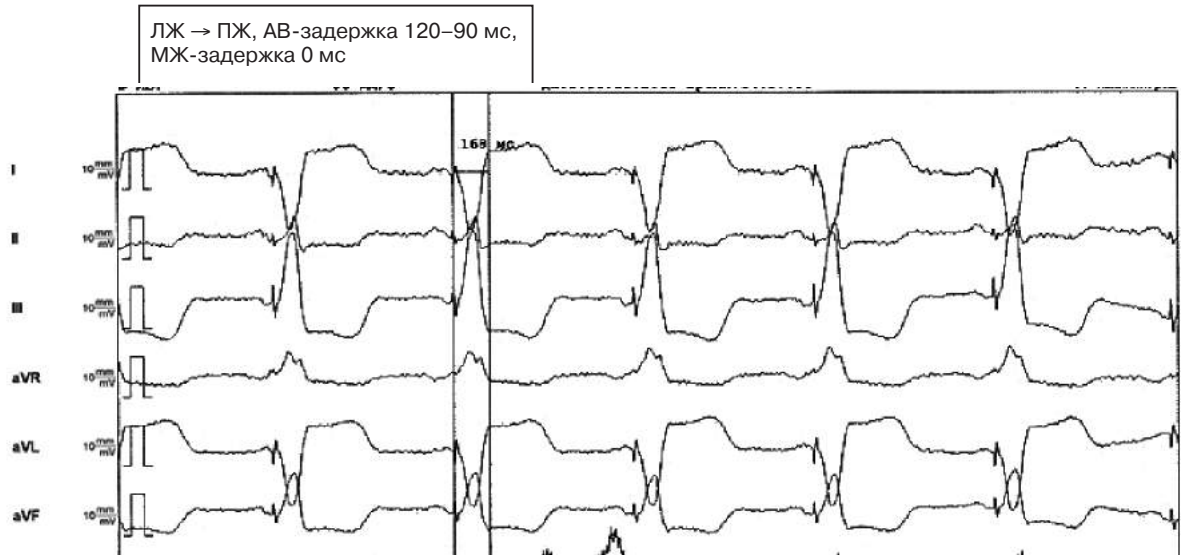


Рис. 2. Длительность и морфология комплекса *QRS* при бивентрикулярной стимуляции. Атриовентрикулярная задержка: стимулированная 120 мс, воспринятая 90 мс. Первым стимулируется левый желудочек, затем последовательно правый. Межжелудочковая задержка менее 10 мс (принимаемая в устройстве 0 мс). Длительность *QRS* 168 мс

ства Protecta CPT-режим получен путем программирования АВ-задержки 12–200 мс, МЖ-задержки 0 мс.

При таком программировании: *QRS* 115 мс, ФВ ЛЖ 45%, КДО 220 мл, электромеханическая МЖ-задержка 60 мс, интеграл линейной скорости потока 19 см/с. Результат теста 6-минутной ходьбы 510 м (рис. 3).

При наблюдении сроком 1 год – удерживание целевых показателей по кардиоресинхронизирующей терапии.

Предложенное программирование использует правожелудочковый электрод только для сенсинга, триггер на спонтанные сокращения, атриовентрикулярное проведение – собственное, ненарушенное, в данном случае 160 мс. ЛЖ сти-

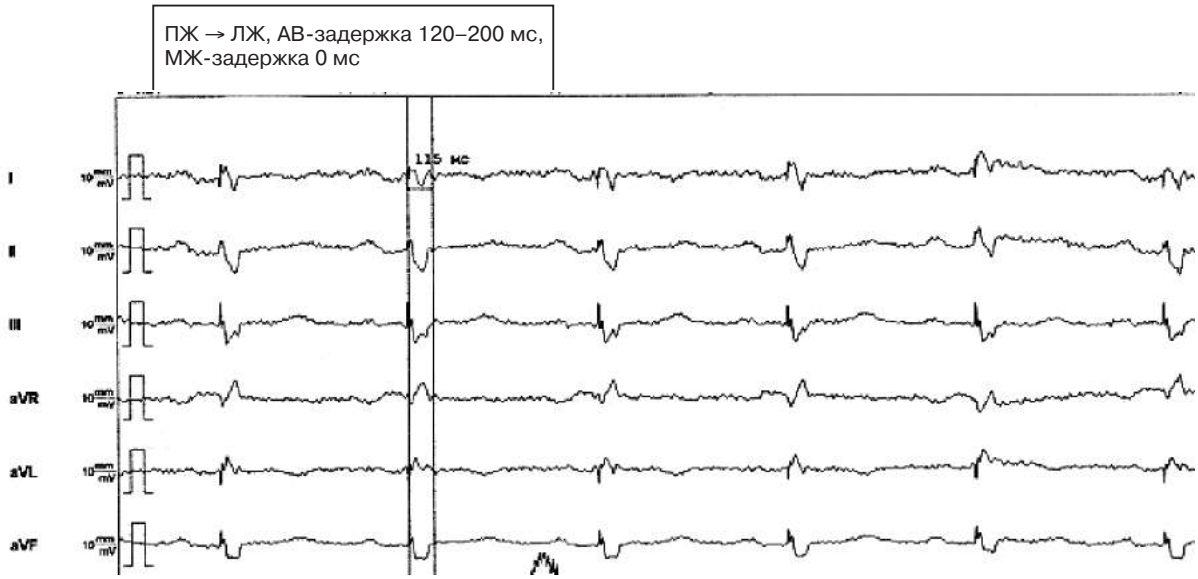


Рис. 3. Длительность и морфология комплекса *QRS* при триггерном программировании. Стимуляция только левого желудочка. Достигнута программированием атриовентрикулярной задержки (воспринятая 200 мс). Межжелудочковая задержка менее 10 мс (в устройстве принимаемая 0 мс). Длительность *QRS* 115 мс

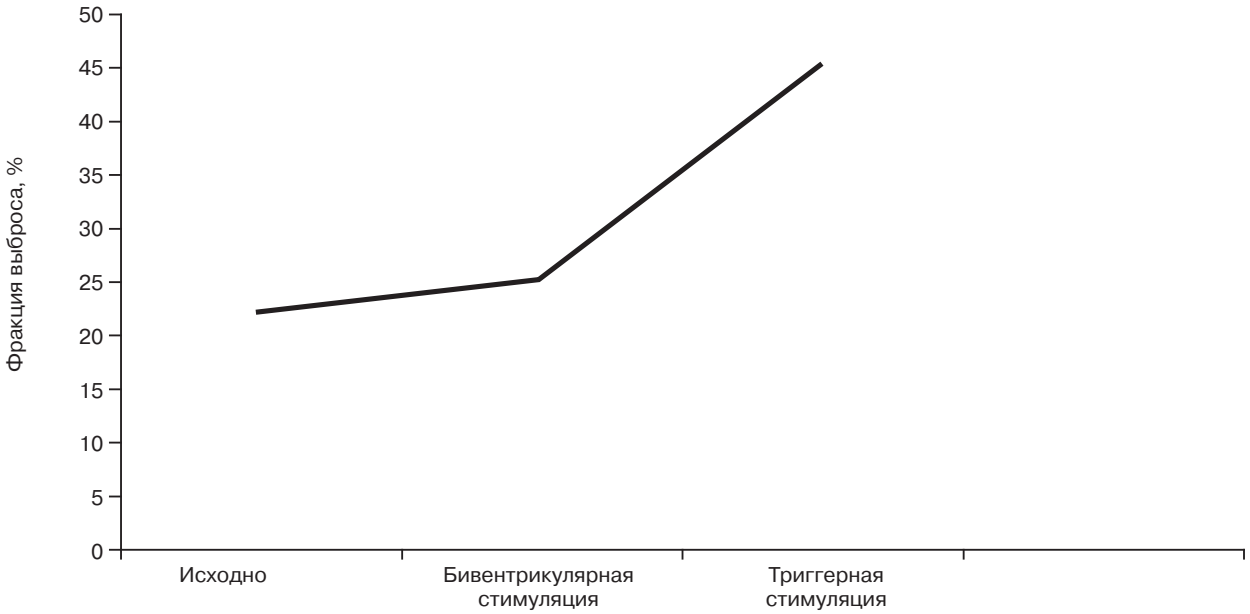


Рис. 4. Показатели фракции выброса левого желудочка исходно и при различных типах программирования

мулируется сразу с приходом импульса в перегородку, проводится стимуляция только ЛЖ. Определяется значимая динамика всех целевых показателей по кардиоресинхронизирующей терапии (рис. 4). В качестве положительного полюса при стимуляции использована спираль. Площадь стимуляции значительная.

Эффект негативного действия анодной стимуляции отсутствует.

Обсуждение

Недостатки программирования в режиме триггерной стимуляции левого желудочка:

– программирование возможно при собственном ненарушенном атриовентрикулярном проведении, при очередных процедурах follow-up (программирование устройств) требуется мониторинг атриовентрикулярного проведения;

– неточный подсчет процента бивентрикулярной стимуляции, фактически имеющаяся стимуляция левого желудочка маркируется устройством как воспринятая часть.

Однако возможность не только проводить эффективную кардиоресинхронизирующую терапию, но и минимизировать правожелудочковую стимуляцию привлекает внимание к триггерной стимуляции левого желудочка. Известно, что отсутствие или уменьшение стимуляции правого желудочка позитивно влияет на риски возникновения у пациентов фибрилляции предсердий [11, 12]. Таким образом, больные, у которых применяется триггерный тип программирования, получают только полезную левожелудочковую стимуляцию, а правый желудочек возбуждается по собственной проводящей системе, при наличии блокады левой ножки пучка Гиса, обычно ненарушенной.

В данном наблюдении при положении правожелудочкового электрода в межжелудочковой перегородке программирование СРТ-устройства в режиме триггерной стимуляции левого желудочка позволило достичь целевых показателей по терапии, пациенты ответили на кардиоресинхронизирующую стимуляцию (положительная динамика ФВ ЛЖ, регресс электромеханической диссинхронии миокарда, улучшение клинического статуса).

Заключение

Представленный метод триггерного программирования кардиоресинхронизирующих устройств может являться альтернативой традиционной бивентрикулярной стимуляции с подбором атриовентрикулярной и межжелудочковой задержек, особенно при положении правожелудочкового электрода в области межжелудочковой перегородки.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список [References]

1. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и при-

менению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва; 2017.
[Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation, and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow; 2017 (in Russ.).]
2. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trail. *Circulation*. 2008; 117 (20): 2608–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120
3. Linde C., Leclercq C., Rex S., Garrigue S., Lavergne T., Cazeau S. et al. Long-term benefits of biventricular pasing in congestive heart failure: results from the MUltistime STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (1): 111–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01932-0
4. Abraham W.T., Ficher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R., Loh E. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (24): 1845–53. DOI: 10.1056/NEJMoa013168
5. Wilton S.B., Exner D.V., Healey J.S., Birnie D., Arnold M.O., Sapp J.L. et al. Left ventricular lead position and outcomes in the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (4): 413–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.10.009
6. Bleeker G.B., Schalij M.J., Van Der Wall E.E., Bax J.J. Posterolateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiavasc. Electrophysiol.* 2006; 17 (8): 899–901. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00499.x
7. Birnie D., Lemke B., Aonuma K., Krum H., Lee KL., Gasparini M. et al. Clinical outcomes with synchronized left ventricular pacing: analysis of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2013; 10 (9): 1368–74. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.07.007
8. Van Deursen C.J., Wecke L., van Everdingen W.M., Ståhlberg M., Janssen M.H., Braunschweig F. et al. Vectorcardiography for optimization of stimulation intervals in cardiac resynchronization therapy. *J. Cardiovasc. Med.* 2015; 8 (2): 128–37. DOI: 10.1007/s12265-015-9615-7
9. Магомедова С.М., Сопов О.В., Ломидзе Н.Н., Проничева И.В., Котанова Е.С., Сергуладзе С.Ю. Роль неинвазивного поверхностного ЭКГ-картирования в оптимизации работы сердечных ресинхронизирующих устройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анналы аритмологии*. 2017; 14 (4): 199–210. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.4.3
[Magomedova S.M., Sopov O.V., Lomidze N.N., Pronicheva I.V., Kotanova E.S., Serguladze S.Yu. The role of noninvasive surface ecg-mapping in optimization of work of cardioresynchronizing devices in patients with chronic heart failure. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2017; 14 (4): 199–210 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2017.4.3]
10. Blendea D., Singh J.P. Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev*. 2011; 16 (3): 291–303. DOI: 10.1007/s10741-010-9212-4
11. Sweeney M.O., Bank A.J., Nsah E., Koullick M., Zeng Q.C., Hettrick D. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (10): 1000–8. DOI: 10.1056/NEJMoa071880
12. Birnie D., Hudnall H., Lemke B., Aonuma K., Lee K.L., Gasparini M. et al. Continuous optimization of cardiac resynchronization therapy reduces atrial fibrillation in heart failure patients: Results of the Adaptive Cardiac Resynchronization Therapy Trial. *Heart Rhythm*. 2017; 14 (12): 1820–5. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.08.017

Поступила 31.07.2018
Принята к печати 14.08.2018

ОФОРМЛЕНИЕ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Примеры оформления блока ***«Литература»***

Статья из журнала:

Бузаев И.В., Плечев В.В., Николаева И.Е. Принятие решения о виде реваскуляризации при стабильной ишемической болезни сердца в сложных клинических случаях. *Эндоваскулярная хирургия*. 2017; 4 (2): 112–24. DOI: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-112-124

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2012; 1: 45–8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminas deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (5): 447–58. DOI: 10.1056/NEJMoa0805817

Ortiz H., Wibe A., Ciga M.A., Biondo S. Impact of a multidisciplinary team training programme on rectal cancer outcomes in Spain. *Colorect. Dis.* 2013; 15 (5): 544–51. DOI: 10.1111/codi.12141

Статья из электронного журнала:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am. J. Nurs.* 2002; 102 (6). http://nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm (дата обращения 17.10.2013).

Интернет-ресурс:

Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Республики Коми в 2009 году». http://www.minzdrav.rkomi.ru/ left/doc/docminzdr (дата обращения 22.03.2011).

APA Style (2011). Available at: http://apastyle.org/apa-style-help.aspx (accessed February 5, 2011).

Книга (монография, сборник):

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003.

Воробьев А.И. (ред.) Руководство по гематологии. 3-е изд. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005.

Beck S., Klobes F., Scherrer C. Surviving globalization? Perspective for the German economic model. Berlin: Springer; 2005.

Michelson A.D. (Ed.) Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.

Mestecky J., Lamm M.E., Strober W. (Eds.) Mucosal immunology. 3rd ed. New York: Academic Press; 2005.

Глава из книги:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л. (ред.) Демографическое развитие России в XXI веке. М.: Экон-Информ; 2009: 110–31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R. (Eds.). Maternal-fetal medicine: Principles and practices. 5th edn. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89–109.

Материалы научных конференций:

Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции. 8 июля 2009 г. Санкт-Петербург. СПб.; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000: 516–9.

European meeting on hypertension. Milan, June 15–19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G. (Eds.) Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, Sept. 13–15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Примеры оформления блока ***References***

Статья из журнала:

Buzaev I.V., Plechev V.V., Nikolaeva I.E. Clinical decision making support for stable ischemic heart disease revascularization strategy in complex cases. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya (Russian Journal of Endovascular Surgery)*. 2017; 4 (2): 112–24 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-112-124

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. Technical and economic optimization of hydrofracturing design. *Neftyanoe Khozyaystvo (Oil Industry)*. 2008; 11: 54–7 (in Russ.).

Статья из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P. Browsers or buyers in cyberspace? An investigation of electronic factors influencing electronic exchange. *JCMC*. 1999; 5 (2). Available at: http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/ (accessed April 28, 2011).

Интернет-ресурс:

State report "On the state of health of the Komi Republic population in 2009". Available at: http://www.minzdrav.rkomi.ru/left/doc/docminzdr (accessed March 22, 2011) (in Russ.).

Книга (монография, сборник):

Medik V.A. Population morbidity: history, current status and methodology of study. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russ.).

Vorob'ev A.I. (Ed.) Guide on hematology. 3rd ed. Vol. 3. Moscow: N'yudiamed; 2005 (in Russ.).

Глава из книги:

Ivanova A.E. Tendencies and courses of Russian population's death. In: Osipov V.G., Rybakovskiy L.L. (Eds.) The demograghic development of Russia in XXI century. Moscow: Econ-Inform; 2009: 110–31 (in Russ.).

Материалы научных конференций:

Actual issues of hematology and transfusiology: proceedings of scientific and practical conference. July 8, 2009. Saint Petersburg; 2009 (in Russ.).

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics for fetal death. In: Proceedings of the 4th Russian Forum "Mother and Child". Moscow; 2000: 516–9 (in Russ.).

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.