

# Анналы Аритмологии

2022 • Т. 19 • № 1

# Annaly Aritmologii

2022 • Vol. 19 • No. 1



Основан в 2004 г.  
Established in 2004

Рецензируемый научно-практический журнал  
Peer-reviewed scientific journal

Выходит один раз в три месяца  
Publication frequency: quarterly

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней 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



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**

Ле Т.Г.

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

**Лит. редакторы, корректоры**

Головина Е.В.  
Измайлова И.Х.  
Кириленко А.М.

**Техн. редактор электронной  
версии журнала**

Шварц В.А.

**Компьютерная верстка  
и обработка графического  
материала**

Непогодина М.В.  
Тарасова М.А.

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

Номер подписан в печать 29.03.2022

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. 6,6

Печать офсетная

Тираж 500 экз.

Анналы аритмологии  
2022. Т. 19. № 1. 1–60

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

**Главный редактор**

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

**Зам. главного редактора**

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

**Ответственный секретарь**

Ле Т.Г. (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)  
Сох 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)  
Ревিশвили 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. (США)  
Ковалев С.А., д. м. н., профессор  
(Россия, Воронеж)  
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,  
США)  
Неминуций 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)  
Шварц В.А., д. 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**

Le T.G., MD (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 (USA)  
Kovalev S.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor  
(Russia, Voronezh)  
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,  
USA)  
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)  
Shvartz V.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Russia, Moscow)  
Shvartz Yu.G., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor  
(Russia, Saratov)  
Shkol'nikova M.A., MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor  
(Russia, Moscow)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

*Хирургическая аритмология**Surgical arrhythmology*

**Канаметов Т.Н., Пасхалов И.Д., Бокерия Л.А.** Послеоперационная фибрилляция предсердий при внесердечных и кардиохирургических вмешательствах

**4 Kanametov T.N., Paskhalov I.D., Bockeria L.A.** Postoperative atrial fibrillation in extra-cardiac and cardiac surgery

**Бокерия Л.А., Радин В.В., Фатулаев З.Ф., Климчук И.Я., Кудзоева З.Ф., Мироненко М.Ю.** Хирургическое лечение критического аортального стеноза, тромбоза левого предсердия и фибрилляции предсердий у пациентки со сниженной фракцией выброса левого желудочка

**14 Bockeria L.A., Radin V.V., Fatulaev Z.F., Klimchuk I.Ya., Kudzoeva Z.F., Mironenko M.Yu.** Surgical treatment of critical aortic stenosis, thrombosis of left atrium and atrial fibrillation within low ejection fraction of left ventricle

*Кардиостимуляция**Pacing*

**Шафиев Э.Х., Горячев В.А., Алациев Т.Д., Гукешева З.Р., Темирбулатов И.А.** Успешная имплантация постоянного электрокардиостимулятора у пациента в возрасте 101 года с синдромом слабости синусного узла

**19 Shafiev E.Kh., Goryachev V.A., Alatsiev T.D., Gukeshева Z.R., Temirbulatov I.A.** Successful implantation of a permanent pacemaker in a 101-year-old patient with sick sinus syndrome

*Клиническая электрофизиология**Clinical electrophysiology*

**Аванесян Г.А., Филатов А.Г.** Биофизические аспекты аблации миокардиальной ткани при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий

**23 Avanesyan G.A., Filatov A.G.** Biophysical aspects of myocardial tissue ablation in the treatment of patients with atrial fibrillation

**Артюхина Е.А., Сатинбаев З.И.** Катетерная аблация с использованием технологии «индекс аблации»

**32 Artyukhina E.A., Satinbaev Z.I.** Catheter ablation using “ablation index” technology

*Неинвазивная аритмология**Non-invasive arrhythmology*

**Хубулова Л.Н., Климчук И.Я., Бокерия О.Л.** Действительно ли инсульты у женщин с фибрилляцией предсердий происходят чаще и протекают опаснее?

**39 Khubulova L.N., Klimchuk I.Ya., Bockeria O.L.** Are strokes in women with atrial fibrillation more common and dangerous?

**Джобавва Е.Р., Пацоева И.М.** Частота и риски развития аритмии у онкологических пациентов, получающих химиотерапию

**47 Dzhobava E.R., Patsoeva I.M.** Frequency and risk of arrhythmias in cancer patients receiving chemotherapy

Правила для авторов

**58 Rules for authors**

*Рубрика: хирургическая аритмология*

© Т.Н. КАНАМЕТОВ, И.Д. ПАСХАЛОВ, Л.А. БОКЕРИЯ, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.12-089.168:616.12-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.1

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ И КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

*Тип статьи: обзорная статья*

*Т.Н. Канаметов, И.Д. Пасхалов, Л.А. Бокерия*

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

Канаметов Теймураз Нартшаевич, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., врач-кардиолог;  
orcid.org/0000-0003-0259-0326

Пасхалов Иракий Дмитриевич, аспирант, сердечно-сосудистый хирург;  
orcid.org/0000-0002-8258-0795, e-mail: greece-apsny@mail.ru

Бокерия Лео Антонович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент;  
orcid.org/0000-0002-6180-2619

*Подобно послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) после внесердечной операции лечение ФП после кардиохирургического вмешательства основывается на клинических симптомах и гемодинамической стабильности. Если отмечается гемодинамическая нестабильность, электрическая кардиоверсия должна быть выполнена немедленно (класс I-ESC). Для тех пациентов, у которых нет гемодинамической нестабильности, предпочтителен контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) (класс I-ESC).*

*Бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция или амиодарон – в этом порядке можно использовать для контроля ЧСС (класс I-CCS). Пропафенон, флекаинид, ибутилид, амиодарон и вернакалант, вероятно, являются эффективными агентами в медикаментозной кардиоверсии, но мало доказательств, чтобы сделать выбор в пользу того или иного антиаритмического агента при ПОФП после операции на сердце; однако было показано, что вернакалант превосходит амиодарон.*

*Вернакалант – это новый предсердно-селективный антиаритмический препарат, который был специально изучен в условиях ПОФП после кардиохирургических вмешательств (класс Ib-ESC). Проаритмические эффекты, вызванные лекарственными препаратами, следует учитывать до контроля ритма, – у пожилых пациентов, пациентов с инфарктом миокарда, уменьшенной фракцией выброса отмечается особенно высокий риск.*

*Как и во внесердечной хирургии, при назначении антикоагулянтов следует учитывать риск инсульта и периоперационного кровотечения.*

*Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, внесердечная хирургия, хирургия сердца*

## POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION IN EXTRA-CARDIAC AND CARDIAC SURGERY

*T.N. Kanametov, I.D. Paskhalov, L.A. Bockeria*

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

Teymuraz N. Kamanetov, Cand. Med. Sc., Junior Research Associate, Cardiologist;  
orcid.org/0000-0003-0259-0326

Irakliy D. Paskhalov, Postgraduate, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-8258-0795,  
e-mail: greece-apsny@mail.ru

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President;  
orcid.org/0000-0002-6180-2619

*Similar to postoperative atrial fibrillation after extracardial surgery, treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery is based on clinical symptoms and hemodynamic stability. If hemodynamic instability exists, electrical cardioversion should be performed immediately (Class I-ESC). For those who do not have hemodynamic instability, heart rate monitoring (Class I-ESC) is preferred. Beta-blockers, non – dihydropyridine calcium antagonist or amiodarone. In this order, it can be used to control the heart rate (Class I-CCS). Propafenone, flecainide, ibutilide, amiodarone, and vernacalyant appear to be effective agents in drug-induced cardioversion – there is little evidence to guide the choice of an antiarrhythmic agent in postoperative atrial fibrillation after heart surgery; however, vernacalant has been shown to be superior to amiodarone. Vernacalant is a new atrial-selective antiarrhythmic drug that has been specifically studied in postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery (class IIb-ESC). Proarrhythmic effects caused by drugs should be considered before rhythm control – elderly patients, previous myocardial infarctions, with reduced ejection fractions have a particularly high risk. Similar to non-cardiac surgery, the administration of anticoagulants should be weighed in the context of stroke risk with the risk of perioperative bleeding.*

*Keywords: postoperative atrial fibrillation, extra-cardiac, cardiac surgery*

## Введение

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – наиболее распространенная периоперационная аритмия сердца. Основные факторы риска при ПОФП – пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертония, заболевания бронхолегочной системы, ожирение). После хирургических вмешательств важно контролировать обратимые процессы, например, дисбаланс электролитов, что позволит предотвратить возникновение ПОФП. После операции на сердце ПОФП возникает у 40–60% пациентов. В дополнение к другим факторам риска клапанная хирургия несет наибольший риск развития новой ФП. Контроль ритма сердца и частоты сердечных сокращений (ЧСС) является основной терапией у этих пациентов. Прогнозирование, профилактика и лечение ПОФП должны быть изучены дополнительно.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в хирургических стационарах. Частота возникновения ПОФП варьирует в зависимости от типа операции. Фибрилляция предсердий развивается у 3% пациентов в возрасте 45 лет и старше, перенесших хирургическое вмешательство, но она намного выше (30%) в грудной хирургии [1–5]. Этот показатель становится еще более значительным после кардиохирургического вмешательства и достигает 40% [1]. Причины развития ФП в послеоперационном периоде различны и зависят от типа перенесенной операции.

Фибрилляция предсердий оказывает множественное влияние на сердечно-легочную гемодинамику, наиболее частым ее проявлением яв-

ляется тахикардия. Быстрая нерегулярная частота желудочковых сокращений может привести к недостаточному коронарному кровообращению, что приводит к ишемии миокарда. Кроме того, уменьшенное время диастолического наполнения и сердечный выброс – важные физиологические последствия тахикардий [2]. Реже ФП проявляется брадикардией, которая может привести к снижению сердечного выброса у пациентов с фиксированным ударным объемом. Наконец, потеря предсердного сокращения, главным образом у пациентов с артериальной гипертонией и диастолической дисфункцией, повышает давление в легочной артерии [2].

Все эти воздействия на сердечно-легочную гемодинамику могут привести к артериальной гипотонии, сердечной недостаточности и инфаркту миокарда. Соответственно, ФП после операции связана с худшими исходами, включая повышенный риск инсульта, смертности и продолжительности пребывания пациента в стационаре.

В этой статье мы рассмотрим заболеваемость, патофизиологию, прогнозирование, профилактику и лечение ПОФП в хирургии и кардиохирургии [1, 3].

## Послеоперационная фибрилляция предсердий после внесердечной хирургии

### *Заболеваемость и патофизиология*

Впервые ПОФП встречается примерно у 3% в данной категории пациентов [4]. Однако этот показатель, скорее всего, занижен, и связано это с тем, что только у малой части пациентов проводится контроль ритма сердца после внесер-

дечной хирургии. Патофизиология, лежащая в основе развития ПОФП при внесердечной хирургии, не совсем понятна. Считают, что в большинстве случаев ФП вызвана сочетанием множества механизмов и факторов, в основном активацией симпатической системы из-за хирургического стресса, которая увеличивает ЧСС и выброс катехоламинов. Кроме того, такие клинические обстоятельства, как гиповолемия, интраоперационная гипотензия, анемия, травма и боль, также могут влиять на симпатическую активность. Другими механизмами, которые могут вызывать аритмию, являются электрофизиологические нарушения и метаболический дисбаланс (например, гипогликемия или нарушение концентрации электролитов). Гипоксия также может привести к аритмии из-за вазоконстрикции легочных вен и увеличению давления в правом желудочке и растяжению правого предсердия. Кроме того, гипоксия может вызвать ишемию клеток предсердия миокарда, изменяя систему сердечной проводимости. Другим механизмом, способствующим развитию ФП, является гиперволемия. Гиперволемия увеличивает внутрисосудистый объем, что вызывает растяжение правого предсердия [5]. Наконец, в кардиохирургии ПОФП коррелировала с повышенными маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок, лейкоциты, интерлейкины [4]. Подобный процесс может происходить и при внесердечных вмешательствах.

### Прогноз

У большинства пациентов, у которых развивается ПОФП, сердечный ритм самопроизвольно становится синусовым. Поэтому многие врачи ставят под сомнение необходимость диагностики и лечения этой, вероятно, самоограниченной аритмии, которая не всегда приводит к нарушению гемодинамики и смерти. Однако данные, полученные в 1980-х гг., дают основание предполагать, что у ПОФП плохой прогноз, который связан с повышенным риском послеоперационных осложнений.

В рандомизированное контролируемое исследование POISE были включены 8351 пациент с бета-адреноблокатором и пациенты с плацебо, перенесшие внесердечную операцию. У пациентов с новой клинически значимой периоперационной ФП отмечался более высокий риск развития инсульта в течение 30 дней после операции [4]. После поправки на периоперационные факторы риск ПОФП оставался независимым пре-

диктором инсульта в течение 30 дней после операции (отношение шансов (ОШ) 3,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,45–8,52). Кроме того, в большинстве случаев инсульт приводил к смерти пациентов, или же пациенты оставались нетрудоспособными, или имели серьезные ограничения в повседневной деятельности.

Долгосрочный риск осложнений также присутствует при ПОФП [6]. Недавнее когортное исследование оценило долгосрочный риск инсульта у более чем 1,6 млн пациентов, перенесших внесердечную операцию, после которой у 0,78% пациентов развилась ПОФП во время госпитализации (средний период наблюдения составил 2,1 года). Среди пациентов, у которых развилась ПОФП, совокупный риск инсульта через 1 год после выписки составил 1,47% по сравнению с 0,36% у пациентов без ФП (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,7–2,3). Чем выше балл по шкале CHADS<sub>2</sub>, тем выше годовая кумулятивная частота инсульта.

Помимо инсульта у пациентов с ПОФП отмечается более высокий риск развития других осложнений, таких как застойная сердечная недостаточность (относительный риск [ОР] 3,9; 95% ДИ 2,9–5,3), инфаркт миокарда (ОР 4,2; 95% ДИ 2,7–6,6), остановка сердца (ОР 8,0; 95% ДИ 3,9–16), бактериальная пневмония (ОР 7,4; 95% ДИ 5,5–9,9) и увеличение продолжительности пребывания в стационаре (увеличение на 2,5 дня; 95% ДИ 1,9–3,1).

После внесердечного хирургического вмешательства ПОФП обычно возникает в течение первых 4 дней. Многочисленные исследования пытались выявить возможные факторы риска развития ПОФП после внесердечных вмешательств. В 2004 г. А.А. Varogciyan et al. провели одномерный и многомерный анализы 2588 пациентов, перенесших грудную операцию [6]. Факторы, идентифицированные как предикторы ПОФП, включали: пожилой возраст 60–69 лет (ОР 4,49; 95% ДИ 2,79–7,22), возраст 70 лет и старше (ОР 5,30; 95% ДИ 3,28–8,59), мужской пол (ОР 1,72; 95% ДИ 1,29–2,28), анамнез застойной сердечной недостаточности (ОР 2,51; 95% ДИ 1,06–6,24) и аритмию в анамнезе (ОР 1,92; 95% ДИ 1,22–3,02). Наиболее прогностической переменной стала пневмонэктомия (ОР 8,91; 95% ДИ 5,59–17,28). Совсем недавно проведено аналогичное исследование, в котором приняли участие более 13 000 пациентов, перенесших операцию по поводу рака легких. Многофакторная логистическая регрессия продемонстрировала,

что пожилой возраст, увеличение объема операции, мужской пол и стадия II или более высокая были предикторами развития ПОФП.

Учеными был разработан прогнозируемый балл для оценки ФП после крупных внесердечных операций. Четыре независимых предиктора были включены в прогностический балл: мужской пол (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,16–3,30) (1 балл), возраст 55–74 года (ОШ 4,88; 95% ДИ 1,69–14,13) (3 балла), возраст 75 лет и старше (ОШ 9,31; 95% ДИ 3,01–29,50) (4 балла) и предоперационная ЧСС 72 уд./мин и более (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,15–3,13) (1 балл). Оценка по 6 категориям и соответствующему риску варьирует от 0 до 54,6%. Модель считали подходящей для всех подтипов хирургии, и ее статистика варьировала от 0,65 до 0,73. Тем не менее оценка разработана с использованием данных только 856 пациентов из одного центра и требует дальнейшей проверки.

В недавнем систематическом обзоре исследователи пытались выяснить, являются ли предоперационные измерения натрийуретического пептида В-типа (BNP) независимым предиктором развития ПОФП после операции на грудной клетке. Более 700 пациентов из 5 обсервационных исследований были включены в метаанализ. Повышенное предоперационное измерение BNP было связано с повышением риска развития ПОФП (ОР 3,13; 95% ДИ 1,38–7,12).

### *Профилактика*

Любое клиническое состояние, которое вызывает ПОФП, следует рассматривать как потенциальную цель лечения. Следовательно, предотвращение электролитного дисбаланса, гиперволемии, гиповолемии, гипотонии, анемии и боли может помочь предотвратить развитие этой аритмии.

В качестве потенциальных агентов для предотвращения развития периоперационной ФП представлено мало лекарственных препаратов. Было проведено большое рандомизированное контролируемое исследование POISE [7], в котором приняли участие более 8000 пациентов, перенесших серьезные хирургические вмешательства. Пациенты были рандомизированы на получавших метопролол сукцинат или плацебо. Первичной конечной точкой был совокупный исход сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатальной остановки сердца через 30 дней после операции. Клинически значимые новые случаи ПОФП

были зарегистрированы в группе метопролола у 2,2% пациентов, в группе плацебо – у 2,9% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,58–0,99). Хотя это наблюдение предполагает, что предоперационное введение метопролола может предотвратить развитие ПОФП, эти данные не следует рассматривать изолированно, так как это вмешательство также увеличило риск смертности и инсульта.

Статины, помимо своих гиполипидемических свойств, также оказывают противовоспалительное действие. L. Fauchier et al. было высказано предположение об их роли в профилактике ПОФП [8]. В недавнем систематическом обзоре терапия статинами предотвращала ПОФП (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,94). Однако из 16 включенных исследований только 4 исследования не были связаны с операцией на сердце [9]. Таким образом, при имеющихся данных неясно, могут ли статины предотвращать ПОФП у пациентов, перенесших серьезные операции на сердце.

Колхицин – противовоспалительное лекарственное средство, вопрос о перспективности которого в профилактике ПОФП в кардиохирургии рассматривается [10]. Цель применения колхицина для профилактики периоперационной ФП у пациентов после торакальной операции заключается в том, чтобы определить целесообразность сравнения колхицина с плацебо для профилактики новой мерцательной аритмии у пациентов и заложить основу для большого многоцентрового клинического исследования.

### *Лечение*

Фундаментальный шаг в лечении ПОФП – определение первопричины этой аритмии. У пациентов с персистирующей ПОФП контроль ЧСС является основой терапии. Предыдущие исследования сравнивали контроль ЧСС с контролем ритма сердца у пациентов с недавно диагностированной ПОФП. В 2002 г. исследование AFFIRM продемонстрировало, что у контроля ЧСС было меньше неблагоприятных результатов, и он предпочтительнее контроля над ритмом [11]. Исследования, посвященные этому клиническому вопросу, исключали периоперационную ФП [5]. В любой момент, если у пациента отмечается симптоматическая или гемодинамическая нестабильность, необходимо учитывать электрическую или фармакологическую кардиоверсию. Внутривенное введение амиодарона может быть использовано для кардиоверсии, и врачи могут использовать дигоксин,

метопролол или дилтиазем для контроля ЧСС. Пациентам без клинических симптомов рекомендуют пероральный прием метопролола, дилтиазема или дигоксина [5]. Пациентам с основным заболеванием коронарной артерии или с низкой фракцией выброса предпочтительно назначать бета-адреноблокаторы. Частота сердечных сокращений должна составлять от 80 до 100 уд./мин.

Начинать антикоагуляцию в периоперационном периоде следует с осторожностью. Большинство руководств рекомендуют рассмотреть антикоагуляцию, если ПОФП сохраняется в течение 48 ч [12–14]. Предлагается использовать показатель  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  для оценки риска инсульта (и необходимости антикоагуляции) и показатель HAS-BLED для определения риска кровотечения [14], хотя ни один из этих показателей не изучен у пациентов с ПОФП [5].

Рекомендуется рассмотреть терапевтическую антикоагуляцию, если показатель  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  равен 2 и более. Оценка риска кровотечения также имеет решающее значение. Если риск тромбэмболии превышает риск кровотечения, у этих пациентов рекомендуется антикоагуляция [3]. Если риск кровотечения является значительным и показатель  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  составляет 2 и более, тогда может быть показано применение ацетилсалициловой кислоты. Все эти рекомендации основаны на фактических данных низкого качества.

## Послеоперационная фибрилляция предсердий после операции на сердце

### *Заболеваемость и патофизиология*

Послеоперационная фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией, которая возникает после кардиохирургической операции [15]. В зависимости от типа процедуры заболеваемость имеет частоту от 20 до 40%, с более высокой частотой после операции на клапане – 30–50% [16–18]. Комбинированная операция по шунтированию коронарной артерии и клапанная хирургия имеют самый высокий риск развития ПОФП – 60–80% [19]. Различия в показателях заболеваемости, вероятно, связаны с популяциями пациентов, ранее выявленными сопутствующими заболеваниями, а также с различными хирургическими стрессорами. Кроме того, разнообразные методы диагностики, наблюдения и методологии исследования также способствуют изменчивости.

По частоте возникновения ПОФП предполагают, что самый высокий риск наступает сразу после операции, а второе увеличение риска – через 48 ч после операции. Несмотря на то что подавляющее большинство случаев начала заболевания происходит в течение первой недели после операции, ПОФП с поздним началом недооценивается, встречается у 4% пациентов после выписки из больницы [20].

Клинические проявления ПОФП, по-видимому, не отличаются в зависимости от причин возникновения. Нестабильность гемодинамики, снижение сердечного выброса и гипотония – все это признаки ПОФП после операции на сердце. Тем не менее диагноз ставят относительно быстро, потому что пациенты после хирургического вмешательства на сердце находятся под телеметрическим контролем или им проводят серийные электрокардиограммы в ближайший послеоперационный период.

Патофизиологические пути развития ПОФП после операции на сердце продолжают оставаться активной областью исследований, и, вероятно, ее развитие является многофакторным и зависит от особенностей пациента, хирургического вмешательства, анестезии и послеоперационного периода. Кардиохирургия связана с обширными физиологическими нарушениями, такими как вазоплегия, системное воспаление, чрезмерное выделение катехоламинов, изменения симпатического и парасимпатического тонуса, большие сдвиги жидкости и нейрогуморальная активация – все потенциальные стимулы для аритмии [16, 21]. Таким образом, ишемия предсердий как таковая может быть дополнительным фактором, влияющим на патофизиологию ПОФП. Прямое повреждение предсердия в результате хирургических разрезов и манипуляций может способствовать аномальным нарушениям проводимости предсердий и рефрактерности [1].

### *Прогноз*

Прямые последствия ПОФП включают сердечную недостаточность, артериальную гипотензию, отек легких и возможное применение электрокардиостимулятора [22]. Осложнения, такие как острое повреждение почек, сердечная недостаточность, использование внутриаортального баллонного насоса, а также энцефалопатия, глубокие и поверхностные раневые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, эндокардит, медиастинит и сепсис, также,



по-видимому, связаны с ПОФП, хотя многие из этих ассоциаций, скорее всего, являются простыми корреляциями, а не причинами [18, 19, 23–25]. Тем не менее ПОФП напрямую связана с удвоением продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и увеличением продолжительности пребывания в стационаре на 5 дней [19, 26]. Даже когда пациенты с ПОФП выписываются из стационара, у них повышается частота госпитализации [27]. Смертность также увеличивается при ПОФП [24, 28]: в когорте, включавшей 1832 пациентов, перенесших коронарное шунтирование, время госпитализации было увеличено (0,5–3,3%) [29], и в долгосрочной перспективе – смертность [19, 29].

В многочисленных исследованиях предпринята попытка выяснить факторы риска развития ПОФП после операции на сердце. Увеличение возраста пациента является доминирующим предрасполагающим фактором для всех типов коронарного шунтирования, клапанных и комбинированных кардиохирургических операций [18, 23, 26, 28, 30]. Другие факторы риска – раса, мужской пол, ожирение и метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, высокий рейтинг EuroSCORE, предоперационное применение дигоксина, болезнь митрального клапана, увеличение левого предсердия, отмена бета-адреноблокатора или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента после операции, анамнез ФП – тоже имели большое значение [16, 17, 19, 23, 26, 28, 31].

Кроме того, несколько периоперационных исследований продемонстрировали прогностические возможности для выявления лиц, подверженных риску развития ПОФП. Такие изменения электролитного баланса в крови, как гипокалиемия и гипوماгнемия, а также послеоперационный лейкоцитоз, связаны с развитием ПОФП [32–34]. Предоперационный уровень мозгового натрийуретического пептида является в качестве предиктора ПОФП с ОР 3,8 (95% ДИ 1,45–10,38) [35]. Менее отрицательная Р-волна в отведении aVR и более положительная или более отрицательная Р-волна в отведении V<sub>1</sub> являются прогностическими признаками на электрокардиограмме. Диастолическая дисфункция левого желудочка на эхокардиограмме или ангиографические признаки стеноза правой коронарной артерии также являются предикторами ПОФП [36, 37].

## *Профилактика*

### *Бета-адренергические блокаторы*

Применение бета-адренергических блокаторов – наиболее изученный метод для профилактики ПОФП после операции на сердце. Преимущество предоперационной бета-блокады, вероятно, связано с ослаблением симпатического тонуса, который напрямую влияет на рефрактерность предсердий и инициацию аритмии [28]. Недавний Кокрановский систематический обзор, выполненный К.А. Arsenault et al., включил 33 исследования (4698 пациентов), которые продемонстрировали значительное снижение развития ПОФП с использованием бета-адреноблокаторов (16,3%) по сравнению с плацебо (31,7%) (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,26–0,43) [38]. В то время как при использовании бета-адреноблокаторов обнаружено значительное снижение ПОФП, пациенты в контрольных группах отменяли прием бета-адреноблокаторов. Это могло привести к эффекту абстиненции, который, по-видимому, является независимым предиктором развития ПОФП [23]. Тем не менее предоперационное использование бета-адреноблокаторов было предложено в качестве рекомендации класса I (ACC/AHA/ESC) для профилактики ПОФП после операции на сердце [39].

### *Блокаторы кальциевых каналов без дигидропиридина*

Использование блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда рекомендуется в качестве альтернативы, если бета-адреноблокаторы плохо переносятся пациентами или противопоказаны. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих использование блокаторов кальциевых каналов для уменьшения суправентрикулярных аритмий после операции на сердце, показал, что прием препаратов недигидропиридинового ряда, антагонистов кальция был связан со значительным снижением суправентрикулярных аритмий (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,41–0,93) [40]. Использование антагонистов кальция, не относящихся к дигидропиридину, также получило рекомендацию класса I для лечения ПОФП в канадских руководствах [41].

### *Амиодарон*

Ученые объединили 33 исследования (5402 пациента) и обнаружили заметное снижение развития ПОФП (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,34–0,54) при

использовании амиодарона [38]. Была обнаружена значительная гетерогенность, которая, вероятно, связана с различными режимами дозирования, использованием нагрузочных доз, пероральным или внутривенным введением, а также предоперационным или послеоперационным использованием. Амиодарон, вероятно, также уменьшает возникновение других предсердных тахикардий. Рандомизированное исследование, в которое был включен 601 пациент, показало, что пероральный режим применения амиодарона, начатый за 6 дней до операции на сердце и продолжающийся после нее, был связан со значительным снижением всех предсердных тахикардий (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34–0,69) [42]. Кроме того, использование амиодарона также подавляло развитие желудочковых аритмий (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,29–0,69) [38]. Однако во многие из этих исследований были включены пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы периоперационно, таким образом, эффекты амиодарона без сопутствующего использования бета-адреноблокаторов не изучены полностью. Кроме того, применение амиодарона, по-видимому, связано с большим количеством эпизодов брадикардии (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,73–2,47). Дооперационный прием амиодарона получил рекомендацию класса IIa (ACC/ANA/ESC) для профилактики ПОФП после операции на сердце [39].

#### *Соталол*

Соталол – это антиаритмический препарат, который был оценен на предмет снижения ПОФП в нескольких клинических испытаниях. Проанализировано 11 исследований, которые показали преимущество соталола в профилактике ПОФП (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,26–0,43) [38]. Авторы описывают, что большинство пациентов (54,5%) получали соталол после операции. Предыдущий метаанализ 14 исследований соталола показал аналогичную общую оценку (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,29–0,48) [43]. Тем не менее во многих испытаниях, включенных в этот метаанализ, пациенты в контрольной группе принимали бета-адреноблокаторы вместо плацебо. Анализ исследований, сравнивающих эффективность соталола и бета-адреноблокаторов, показал, что соталол обеспечивает дополнительное преимущество по сравнению с приемом только бета-адреноблокаторов (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,26–0,65). В рекомендациях ACC/ANA/ESC (класс IIb) предлагается использовать соталол для профилактики ПОФП после операции на сердце [39].

#### *Колхицин*

Колхицин – противовоспалительное лекарственное средство, которое продемонстрировало многообещающие результаты в профилактике ПОФП. В исследовании COPPS колхицин значительно снижал частоту периоперационной ФП по сравнению с плацебо (12,0% против 22,0%; относительное снижение риска 45%; 95% ДИ 34,0–94,0). Колхицин также приводил к более быстрому переходу к синусовому ритму (в среднем продолжительность периоперационной ФП составила  $3 \pm 1,2$  против  $8 \pm 2,5$  сут).

#### *Магний*

Частое возникновение гипомagneмии после операции на сердце побуждает применять магний для профилактики ПОФП после кардиохирургического вмешательства [34]. Проведено 21 исследование действия магния, в которых было продемонстрировано комбинированное снижение ПОФП (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,41–0,73) [39]. Несмотря на эту объединенную оценку, между исследованиями существует значительная гетерогенность. Дифференциальные режимы дозирования, сроки, а также одновременный прием с другими лекарственными средствами могут объяснить эту неоднородность – в 57 отдельных исследованиях, в которых применяли только один магний (ОШ 0,05; 95% ДИ 0,02–0,16), обнаружен меньший эффект при назначении магния с сопутствующим бета-адреноблокатором (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,60–1,16).

#### *Предсердная кардиостимуляция*

Предсердная стимуляция выше собственной ЧСС пациента, по-видимому, уменьшает события ПОФП, предотвращая иницирующие причины, такие как преждевременные сокращения предсердия или рефрактерность предсердий [44]. Было показано значительное снижение ПОФП с предсердной стимуляцией (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,36–0,61) [38]. Однако между исследованиями была обнаружена значительная гетерогенность, вероятно, из-за различных типов стимуляции предсердий (например, стимуляция правого предсердия, левого предсердия, биатриальная, области пучка Бахмана). Правая предсердная стимуляция, возможно, является наиболее эффективным методом, в то время как эпикардиальная стимуляция может носить проаритмический характер [44, 45]. Потенциал для

проаритмической активности и трудности для широкого применения, учитывая технические сложности, ограничивают использование предсердной стимуляции. Прежде чем можно будет рекомендовать предсердную стимуляцию, необходимы дальнейшие большие рандомизированные исследования для обеспечения эффективности и безопасности.

#### Другие профилактические препараты

Несколько других лекарств были оценены для предотвращения ПОФП. Применение аторвастатина, назначенного за 7 дней до операции на сердце с проведением искусственного кровообращения, было связано с относительным снижением риска на 39% в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 200 пациентов [46]. Метаанализ 31 рандомизированного контролируемого исследования, в которые были включены 1974 пациента, выявил значительное снижение риска развития ПОФП при применении стероидов (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,44–0,72), которые рекомендованы для профилактики ПОФП в кардиохирургии в европейских руководствах (класс IIb) [12]. Результаты исследования стероидов в кардиохирургии (SIRS) предоставили дополнительные данные об использовании стероидов в этой области хирургии [47, 48]. Хотя недигидропиридины значительно уменьшают суправентрикулярную тахикардию после операции на сердце (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,41–0,93), их применение было связано с увеличением атриовентрикулярных блоков и синдромом низкого выхода [16]. Кроме того, по-прежнему существуют противоречивые данные об эффективности полиненасыщенных жирных кислот в предотвращении ПОФП [49, 50].

#### Заключение

Подобно ПОФП после внесердечного хирургического вмешательства, лечение ФП после кардиохирургического вмешательства основывается на клинических симптомах и гемодинамической стабильности. Если гемодинамическая нестабильность существует, электрическая кардиоверсия должна быть выполнена немедленно (класс I-ESC) [12]. Для тех пациентов, у которых нет гемодинамической нестабильности, предпочтителен контроль желудочковой частоты (класс I-ESC) [12]. Бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновый антагонист кальция или амиодарон – в этом порядке могут использоваться для контроля ЧСС (класс I-CCS). Про-

пафенон, флекаинид, ибутилид, амиодарон и вернакалант, по-видимому, являются эффективными агентами в медикаментозной кардиоверсии – существует мало доказательств, чтобы направлять выбор антиаритмического агента при ПОФП после операции на сердце; однако было показано, что эффективность вернакаланта превосходит эффективность амиодарона [51–55]. Вернакалант – это новый предсердно-селективный антиаритмический препарат, который был специально изучен при ПОФП после кардиохирургических вмешательств (класс IIb-ESC) [12, 56]. Проаритмические эффекты, вызванные лекарственными препаратами, следует учитывать до контроля ритма сердца у пожилых пациентов, пациентов с предыдущими инфарктами миокарда, уменьшенной фракцией выброса, имеющих особенно высокий риск [22]. Как и при назначении внесердечной операции, решение о применении антикоагулянтов должно быть взвешенным в контексте риска инсульта и периперационного кровотечения.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

#### Библиографический список [References]

1. Maisel W.H., Rawn J.D., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 1061–73. DOI: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010
2. Heintz K.M., Hollenberg S.M. Perioperative cardiac issues: postoperative arrhythmias. *Surg. Clin. N. Am.* 2005; 85: 1103–14, viii. DOI: 10.1016/j.suc.2005.09.003
3. Джioева О.Н., Шварц В.А., Драпкина О.М., Орлов Д.О., Абдурозиков Э.Э., Киселев А.Р. Эхографические и лабораторные показатели, ассоциированные с периперационной фибрилляцией предсердий при внесердечных абдоминальных хирургических вмешательствах. *Анналы аритмологии.* 2020; 17 (2): 126–34. DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.6 [Dzhioeva O.N., Shvartz V.A., Drapkina O.M., Orlov D.O., Abdurozikov E.E., Kiselev A.R. Echocardiography and laboratory parameters associated with perioperative atrial fibrillation in non-cardiac surgery. *Annaly aritmologii.* 2020; 17 (2): 126–34 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.6]
4. Bhave P.D., Goldman L.E., Vittinghoff E., Maselli J., Auerbach A. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am. Heart. J.* 2012; 164: 918–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.09.004
5. Джioева О.Н., Драпкина О.М., Безкоровайный П.Н., Абдурозиков Э.Э., Шварц В.А. Особенности клинических и эхокардиографических показателей у пациентов с периперационной фибрилляцией предсердий при абдоминальных хирургических вмешательствах. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2020; 16 (3): 718–24. [Dzhioeva O.N., Drapkina O.M., Bezkorovayniy P.N., Abdurozikov E.E., Shvartz V.A. Features of clinical and echocardiographic parameters in patients with perioperative atrial fibrillation in abdominal surgery. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2020; 16 (3): 718–24 (in Russ.).]
6. Vaporiyan A.A., Correa A.M., Rice D.C., Roth J.A., Smythe W.R., Swisher S.G. et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 779–86. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.011

7. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 1839–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7
8. Fauchier L., Clementy N., Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr. Opin. Cardiol*. 2013; 28: 7–18. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32835b0956
9. Chopra V., Wesorick D.H., Sussman J.B., Greene T., Rogers M., Froehlich J.B. et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Surg*. 2012; 147: 181–9. DOI: 10.1001/archsurg.2011.897
10. Devereaux P.J. Colchicine for prevention of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing thoracic surgery pilot study (COP-AF Pilot). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01985425?term=COP-AF&rank=1> (дата обращения 20.12.2021/ accessed December 20, 2021).
11. Management AIAFF\_uIoR. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am. Heart J*. 2002; 143: 991–1001. DOI: 10.1067/mhj.2002.122875
12. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010; 12: 1360–420. DOI: 10.1093/europace/euq350
13. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm*. 2011; 2011 (8): 157–76. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.11.047
14. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64: e1–76.
15. Asher C.R., Miller D.P., Grimm R.A., Cosgrove D.M. 3rd, Chung M.K. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am. J. Cardiol*. 1998; 82: 892–5. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00498-6
16. Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 51: 793–801. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.043
17. Zaman A.G., Archbold R.A., Helft G., Paul E.A., Curzen N.P., Mills P.G. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*. 2000; 101: 1403–8. DOI: 10.1161/01.cir.101.12.1403
18. Almassi G.H., Schowalter T., Nicolosi A.C., Aggarwal A., Moritz T.E., Henderson W.G. et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann. Surg*. 1997; 226: 501–11, discussion 11–3. DOI: 10.1097/0000658-199710000-00011
19. Helgadottir S., Sigurdsson M.I., Ingvarsdottir I.L., Arnar D.O., Gudbjartsson T. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J. Cardiothorac. Surg*. 2012; 7: 87. DOI: 10.1186/1749-8090-7-87
20. Ambrosetti M., Tramarin R., Griffo R., De Feo S., Fattiolli F., Vestri A. et al.; ISYDE and ICAROS Investigators of the Italian Society for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology (IACPR-GICR). Late postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a national survey within the cardiac rehabilitation setting. *J. Cardiovasc. Med*. 2011; 12: 390–5. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328346a6d3
21. Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2005; 48: 57–78. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.06.004
22. Maisel W.H., Kuntz K.M., Reimold S.C., Lee T.H., Antman E.M., Friedman P.L., Stevenson W.G. Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann. Intern. Med*. 1997; 127: 281–4. DOI: 10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00004
23. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., Ramsay J., Duke P., Mazer C.D. et al.; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291: 1720–9. DOI: 10.1001/jama.291.14.1720
24. Ahlsson A., Bodin L., Fengsrud E., Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand. Cardiovasc. J*. 2009; 43: 330–6. DOI: 10.1080/14017430802702291
25. Kaireviciute D., Aidietis A., Lip G.Y. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventative strategies. *Eur. Heart. J*. 2009; 30: 410–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn609
26. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H., Rizzo R.J., Couper G.S., Vander Vliet M. et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996; 94: 390–7. DOI: 10.1161/01.cir.94.3.390
27. Lahey S.J., Campos C.T., Jennings B., Pawlow P., Stokes T., Levitsky S. Hospital readmission after cardiac surgery. Does “fast track” cardiac surgery result in cost saving or cost shifting? *Circulation*. 1998; 98: 1135–40.
28. Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C., Kar B., Lee V.V., Elayda M. et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 43: 742–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.023
29. Mariscalco G., Klersy C., Zanobini M., Banach M., Ferrarese S., Borsani P. et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008; 118: 1612–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.777789
30. Amar D., Zhang H., Leung D.H., Roistacher N., Kadish A.H. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *Anesthesiology*. 2002; 96: 352–6. DOI: 10.1097/0000542-200202000-00021
31. Rader F., van Wagoner D.R., Ellinor P.T., Gillinov A.M., Chung M.K., Costantini O., Blackstone E.H. Influence of race on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2011; 4: 644–52. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962670
32. Abdelhadi R.H., Gurm H.S., van Wagoner D.R., Chung M.K. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am. J. Cardiol*. 2004; 93: 1176–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.053
33. Wahr J.A., Parks R., Boisvert D., Comunale M., Fabian J., Ramsay J., Mangano D.T. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1999; 281: 2203–10. DOI: 10.1001/jama.281.23.2203
34. Aglio L.S., Stanford G.G., Maddi R., Boyd J.L. 3rd, Nussbaum S., Chernow B. Hypomagnesemia is common following cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 1991; 5: 201–8. DOI: 10.1016/1053-0770(91)90274-w
35. Hernandez-Leiva E., Dennis R., Isaza D., Umana J.P. Hemoglobin and B-type natriuretic peptide preoperative values but not inflammatory markers, are associated with postoperative morbidity in cardiac surgery: a prospective cohort analytic study. *J. Cardiothorac. Surg*. 2013; 8: 170. DOI: 10.1186/1749-8090-8-170
36. Melduni R.M., Suri R.M., Seward J.B., Bailey K.R., Ammass N.M., Oh J.K. et al. Diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: a pathophysiological mechanism underlying the initiation of new-onset post-operative atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58: 953–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.021
37. Mendes L.A., Connelly G.P., McKenney P.A., Podrid P.J., Cupples L.A., Shemin R.J. et al. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995; 25: 198–202. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00329-o
38. Arsenault K.A., Yusuf A.M., Crystal E., Healey J.S., Morillo C.A., Nair G.M., Whitlock R.P. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013; 1: CD003611. DOI: 10.1002/14651858.CD003611.pub3

39. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011; 123: e269–367. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214876d
40. Wijesundera D.N., Beattie W.S., Rao V., Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1496–505. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00191-8
41. Mitchell L.B., CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines. prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2010; 2011 (27): 91–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2010.11.005
42. Mitchell L.B., Exner D.V., Wyse D.G., Connolly C.J., Prys-tai G.D., Bayes A.J. et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revasculariza-tion, valve replacement, or repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 3093–100. DOI: 10.1001/jama.294.24.3093
43. Burgess D.C., Kilborn M.J., Keech A.C. Interventions for pre-vention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. Heart. J.* 2006; 27: 2846–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl272
44. Greenberg M.D., Katz N.M., Iuliano S., Tempesta B.J., Solomon A.J. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrilla-tion after cardiovascular surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1416–22. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00610-0
45. Chung M.K., Augostini R.S., Asher C.R., Pool D.P., Gra-dy T.A., Zikri M. et al. Ineffectiveness and potential proarrhyth-mia of atrial pacing for atrial fibrillation prevention after coro-nary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (4): 1057–63. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01338-7
46. Patti G., Chello M., Candura D., Pasceri V., D'Ambrosio A., Covino E., Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients underg-oring cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia after Cardiac Surgery) study. *Circulation*. 2006; 114: 1455–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621763
47. Halonen J., Halonen P., Jarvinen O., Taskinen P., Auvinen T., Tarkka M. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1562–7. DOI: 10.1001/jama.297.14.1562
48. Whitlock R. Steroids In Cardiac Surgery Trial (SIRS Trial). <https://clinicaltrials-lhc.nlm.nih.gov> (дата обращения 20.12.2021/ accessed December 20, 2021).
49. Costanzo S., di Niro V., Di Castelnuovo A., Gianfagna F., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. Prevention of post-operative atrial fibrillation in open heart surgery patients by pre-operative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146: 906–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.015
50. Mozaffarian D., Wu J.H., de Oliveira Otto M.C., Sandesa-ra C.M., Metcalf R.G., Latini R. et al. Fish oil and post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 2194–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.045
51. Campbell T.J., Gavaghan T.P., Morgan J.J. Intravenous sotalol for the treatment of atrial fibrillation and flutter after cardiopul-monary bypass. Comparison with disopyramide and digoxin in a randomised trial. *Br. Heart J.* 1985; 54: 86–90. DOI: 10.1136/hrt.54.1.86
52. Wafa S.S., Ward D.E., Parker D.J., Camm A.J. Efficacy of flec-ainide acetate for atrial arrhythmias following coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 1058–64. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90078-7
53. Connolly S.J., Mulji A.S., Hoffert D.L., Davis C., Shragge B.W. Randomized placebo-controlled trial of propafenone for treat-ment of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 1145–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(87)80359-5
54. McAlister H.F., Luke R.A., Whitlock R.M., Smith W.M. Intravenous amiodarone bolus versus oral quinidine for atrial flutter and fibrillation after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990; 99: 911–8.
55. Camm A.J., Capucci A., Hohnloser S.H., Torp-Pedersen C., van Gelder I.C., Mangal B., Beatch; AVRO Investigators. A ran-domized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibril-lation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 313–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.046
56. Kowey P.R., Dorian P., Mitchell L.B., Pratt C.M., Roy D., Schwartz P.J. et al.; Atrial Arrhythmia Conversion Trial I. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fib-rillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009; 2: 652–9. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.870204

Поступила 20.12.2021

Принята к печати 17.01.2022

© Л.А. БОКЕРИЯ, В.В. РАДИН, З.Ф. ФАТУЛАЕВ, И.Я. КЛИМЧУК, З.Ф. КУДЗОВА,  
М.Ю. МИРОНЕНКО, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.132-007.271-089:[616.125.2-005.6:616.12-008-313.2:616.124.2]  
DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.2

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КРИТИЧЕСКОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА, ТРОМБОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТКИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Тип статьи: клинический случай*

*Л.А. Бокерия, В.В. Радин, З.Ф. Фатулаев, И.Я. Климчук, З.Ф. Кудзоева, М.Ю. Мироненко*

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

Бокерия Лео Антонович, академик РАН; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Радин Владислав Вячеславович, сердечно-сосудистый хирург, аспирант; orcid.org/0000-0002-0927-9891,  
e-mail: vlradin@gmail.com

Фатулаев Замик Фахрудинович, сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук;  
orcid.org/0000-0001-9279-0596

Климчук Игорь Ярославович, сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук;  
orcid.org/0000-0003-2984-3311

Кудзоева Залина Фидаровна, кардиолог, канд. мед. наук; orcid.org/0000-0002-4377-8459

Мироненко Марина Юрьевна, врач ультразвуковой диагностики, заведующая отделением;  
orcid.org/0000-0002-9209-9102

*За последние 20 лет фибрилляция предсердий, ассоциированная с аортальным стенозом, стала встречаться все чаще. Наличие у пациента хотя бы одной из двух патологий уже достоверно повышает риск различных сердечно-сосудистых событий, уменьшает общую выживаемость и увеличивает отдаленную летальность, а их сочетание увеличивает эти показатели до 75%.*

*В настоящий момент появляются данные, которые показывают, что сочетанное лечение данной патологии не приводит к осложнениям, а отдаленные результаты показывают увеличение продолжительности жизни и снижение отдаленной летальности.*

*Представленный клинический случай – пример успешного хирургического лечения ФП и критического аортального стеноза.*

*Ключевые слова: аортальный стеноз, фибрилляция предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, криоабляция, «Лабиринт»*

## SURGICAL TREATMENT OF CRITICAL AORTIC STENOSIS, THROMBOSIS OF LEFT ATRIUM AND ATRIAL FIBRILLATION WITHIN LOW EJECTION FRACTION OF LEFT VENTRICLE

*L.A. Bockeria, V.V. Radin, Z.F. Fatulaev, I.Ya. Klimchuk, Z.F. Kudzoeva, M.Yu. Mironenko*

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

Leo A. Bockeria, Academician of the RAS; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Vladislav V. Radin, Postgraduate Researcher, Cardiovascular Surgeon, orcid.org/0000-0002-0927-9891,  
e-mail: vlradin@gmail.com

Zamik F. Fatulaev, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0001-9279-0596

Igor Ya. Klimchuk, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0003-2984-3311

Zalina F. Kudzoeva, Cand. Med. Sci., Cardiologist; orcid.org/0000-0002-4377-8459

Marina Yu. Mironenko, Head of Department; orcid.org/0000-0002-9209-9102

*Over the past 20 years, atrial fibrillation associated with aortic stenosis has become more common. The presence of at least one of the two pathologies by patient already significantly increases the risk of various cardiovascular events, causes decrease in overall survival and an increase in long-term mortality, and their combination increases these indicators to 75%.*

*Now day there are data that show that the combined treatment of this pathology does not lead to complications, and long-term results show an increase in life expectancy and reduce long-term mortality.*

*The presented clinical case demonstrates an example of successful surgical treatment of atrial fibrillation and critical aortic stenosis.*

*Keywords: aortic stenosis, atrial fibrillation, thrombosis of left atrium, cryo, Maze operation*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная разновидность наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в минуту, часто сопровождающая другие сердечно-сосудистые заболевания [1–6].

За последние 20 лет ФП, ассоциированная с аортальным стенозом, встречается все чаще. Наличие у пациента хотя бы одной из двух патологий уже достоверно повышает риск развития различных сердечно-сосудистых событий, снижение общей выживаемости, а их сочетание увеличивает эти показатели до 75% [7–9].

В настоящий момент появляются данные, которые показывают, что сочетанное лечение данной патологии не только не повышает риск осложнений, но и сопровождается увеличением продолжительности жизни [10, 11].

В исследованиях был отмечен положительный эффект сопутствующего хирургического лечения ФП в отношении свободы от ФП в отдаленном периоде [12].

В ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России накоплен опыт хирургического лечения ФП, в том числе в сочетании с коррекцией приобретенных и врожденных пороков сердца. Все чаще процедура применяется в сочетании с хирургическим лечением аортальных пороков сердца. Накопление данных по сочетанному хирургическому лечению аортальных пороков сердца и ФП крайне актуально; данных в мировой литературе недостаточно; факторы успешного проведения процедуры и снижения рисков развития осложнений процедуры четко не определены.

В рекомендациях по ведению пациентов с приобретенными пороками сердца (Рекомендации Европейского Общества кардиологов/Европейской Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов от 2021 г.) и по ведению пациентов с ФП (Рекомендации Европейского Общества кардиологов/Европейской Ассоциа-

ции сердечно-сосудистых хирургов от 2020 г.) есть одно указание (класс IIa, A): сочетанная абляция предполагается у пациентов, которым планируется хирургическое вмешательство для лечения приобретенных пороков сердца; перед хирургом стоит выбор между преимуществом в виде свободы от ФП при наличии дополнительного вмешательства и факторами риска возврата аритмии, такими как дилатация левого предсердия (ЛП), длительность ФП, дисфункция почек [6, 13].

Представленный клинический случай приведен как пример успешного хирургического лечения ФП и критического аортального стеноза.

## Описание случая

Женщина в возрасте 55 лет обратилась в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ с жалобами на выраженную одышку при умеренной физической нагрузке, отеки нижних конечностей. За 6 мес до этого перенесла COVID-19 с 75% поражением легочной ткани. Порок аортального клапана диагностирован впервые в 2016 г., манифестация клинических проявлений сердечной недостаточности отмечается с 2019 г., персистирующая форма ФП неизвестной давности.

С целью предоперационной подготовки в стационаре были выполнены следующие методы диагностики:

1. Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ), по результатам верифицирован тяжелый стеноз аортального клапана со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка и дилатацией полостей: площадь отверстия 0,47 см<sup>2</sup>, средний градиент давления 80 мм рт. ст. Объем ЛП составил 186 мл, тромбоз ушка левого предсердия. Недостаточность митрального клапана 3-й степени, перешеек регургитации – 8 мм, диаметр фиброзного кольца – 38 мм; недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени, перешеек регургитации – 8 мм, диаметр фиброзного кольца 40 мм. Объем правого предсердия – 140 мл. Конечный систолический объем (КСО) левого желудоч-

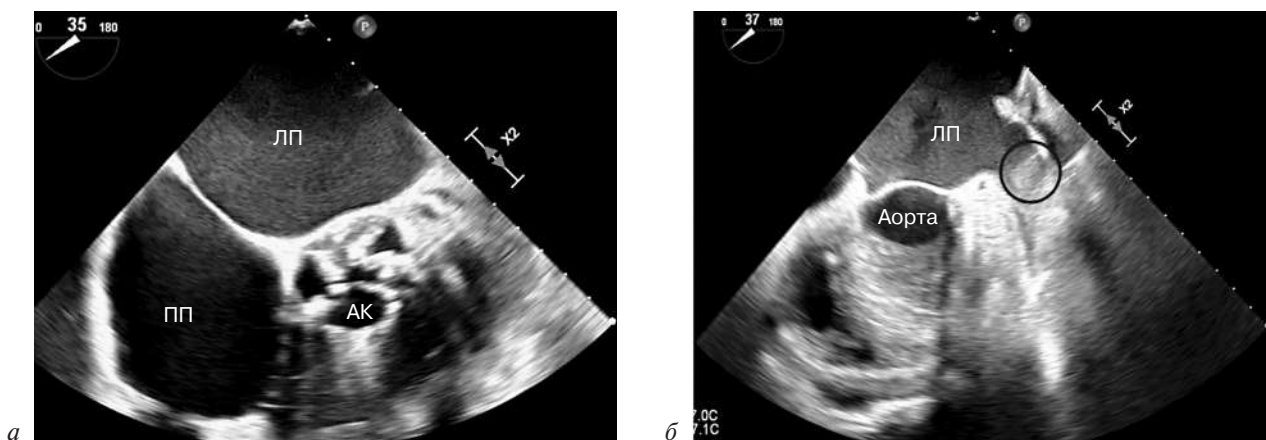


Рис. 1. Результаты ЭхоКГ:

*а* – трансторакальный доступ, критический стеноз аортального клапана; *б* – чреспищеводный доступ, тромбоз ушка ЛП (указан окружностью) 3,5 × 1,5 см

ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; АК – аортальный клапан

ка – 78 мл. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила 38–40% (рис. 1).

2. По данным КТ: выраженный кальциноз аортального клапана (рис. 2).

3. По данным ЭКГ у пациентки отмечается ФП с частотой желудочковых сокращений 90 уд/мин.

4. По данным коронарографии: коронарные артерии без гемодинамически значимых изменений.

Пациентке выполнено оперативное пособие: протезирование аортального клапана, операция «Лабиринт 3Б»\*, которая включает пластику митрального и трикуспидального клапанов, криоизоляцию устьев легочных вен и правого перешейка, тромбэктомия из ушка ЛП с перевязкой (рис. 3).

Время искусственного кровообращения составило 162 мин, время пережатия аорты 119 мин. Пациентка экстубирована спустя 12 ч, переведена в отделение на следующий день с минимальной кардиотонической поддержкой. В послеоперационном периоде по данным ЭКГ регистрировался предсердный ритм.

Пациентка выписана из стационара на 10-е сутки. По данным контрольной ЭхоКГ отмечается удовлетворительная функция протеза, восстановление сократительной способности миокарда левого желудочка и нормализация объемных показателей. Левый желудочек: КСО 40,0 мл, конечный диастолический объем – 91,0 мл, ФВ 55,5%. По данным ЭКГ, предсердный ритм

с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин. С целью предупреждения пароксизмов аритмии и контроля ЧСС назначена антиаритмическая терапия бета-адреноблокаторами.

### Обсуждение

Хирургическое лечение при такой сложной сочетанной патологии является операцией выбора. Сопутствующая эндокардиальная криоизоляция левого и правого предсердий может быть безопасна при сочетанных оперативных вмешательствах, так как время выполнения криоизоляции не превышает 5 мин, а дальнейшее удержание синусового ритма достоверно снижает долгосрочную летальность и частоту госпитализаций. Всем пациентам, которым проводят хирургическое лечение ФП в сочетании с коррекцией приобретенных пороков сердца, следует исключать ушко ЛП из кровотока путем его ушивания, перевязки клипсы и/или другими методами, доступными оперирующему хирургу, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений [1, 8, 14].

Длительно существующий порок аортального клапана приводит к перегрузке левого желудочка давлением и объемом. При отсутствии своевременного оперативного лечения и продолжающихся гемодинамических изменений происходит увеличение объемов ЛП и его фиброз, что является доказанным фактором риска развития ФП [15–17]. Наличие ФП ухудшает прогноз заболевания у пациентов с аортальным стенозом сердца в сравнении с пациентами с синусовым ритмом, из-за высоких рисков тромбоэмболических осложнений [18, 19]. Выполнение аблации



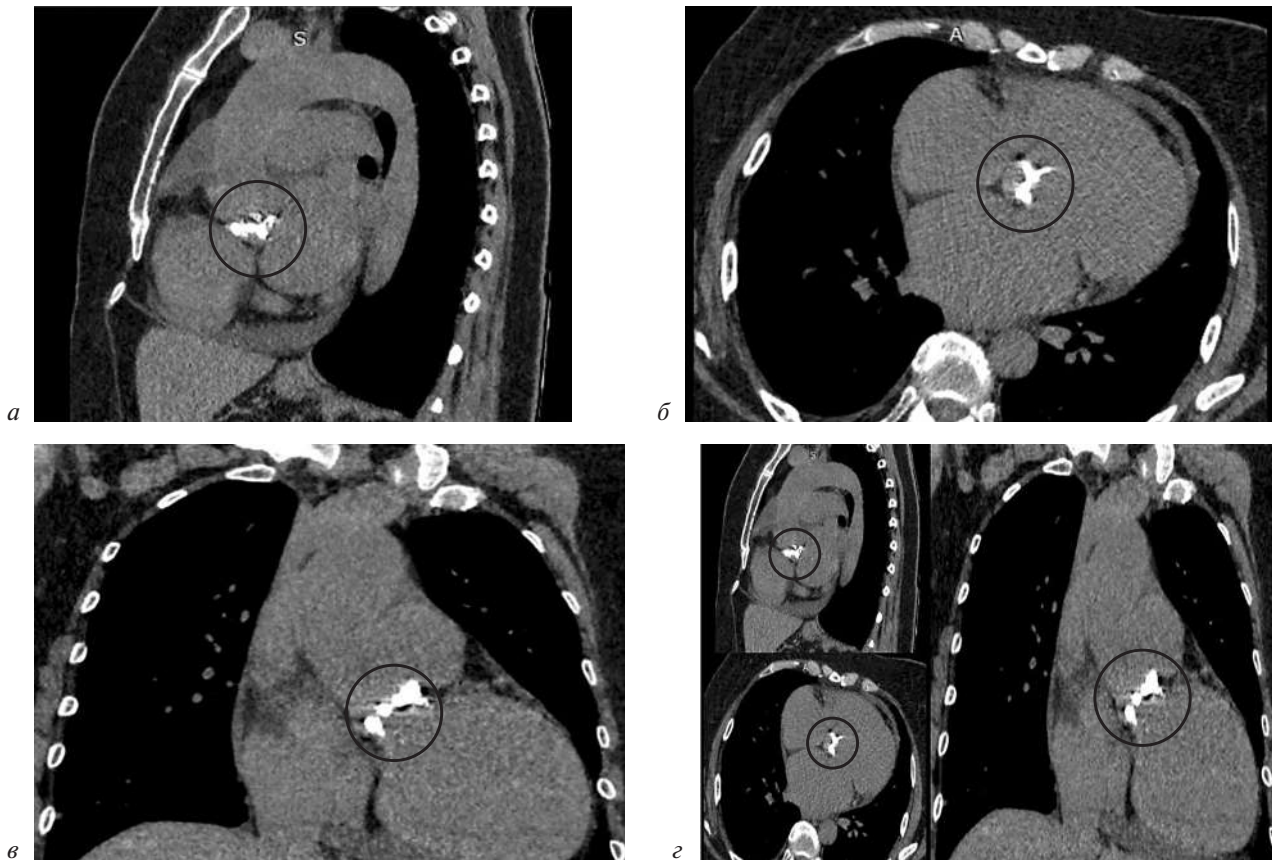


Рис. 2. Результаты КТ-исследования:

*a* – в сагиттальной; *б* – в аксиальной; *в* – во фронтальной плоскостях; *г* – мультипланарная реконструкция

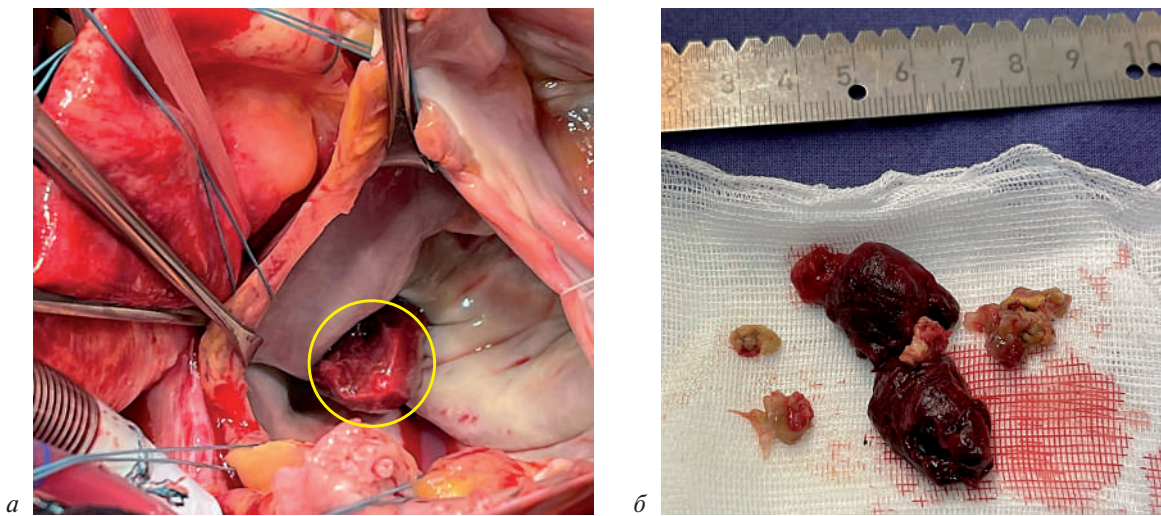


Рис. 3. Интраоперационные фото:

*a* – тромб в ушке ЛП; *б* – удаленный тромб

различными методами, в том числе с использованием разных источников энергии и локализации проводимого вмешательства, приводит к улучшению отдаленных результатов, в частности, снижению летальности и вероятности возникновения различных сердечно-сосудистых событий [1, 6, 7, 19–21]. Но достоверная информа-

ция о том, какой объем оперативного пособия и в какой последовательности считать необходимым для данной когорты пациентов, в настоящий момент отсутствует. Исходное снижение ФВ ЛЖ не является противопоказанием к выполнению сочетанного вмешательства. Выполнение сочетанных вмешательств при тяжелых аорталь-

ных стенозах со сниженной ФВ ЛЖ и сопутствующей ФП следует осуществлять в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт.

ФП, ассоциированная с аортальным стенозом, достоверно повышает риск возникновения различных сердечно-сосудистых событий, приводит к уменьшению общей выживаемости и увеличению отдаленной летальности [19, 20]. Сочетанное лечение не приводит к повышению риска развития осложнений, а отдаленные результаты свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни и свободе от сердечно-сосудистых событий [9, 10, 21].

### Заключение

Учитывая исходный клинический статус, отсутствие сочетанной патологии, достаточный опыт оперирующего хирурга, проведение вмешательства такого объема не увеличивает время самого вмешательства, снижает риски тромбэмболических осложнений, улучшает качество жизни и может являться операцией выбора для данных пациентов.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список [References]

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е. Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. М., 2020. Arakelyan M.G., Bokeriya L.A., Vasil'eva E.Yu., Golitsyn S.P., Goluhova E.Z., Gorev M.V. et al Guidelines For The Diagnosis And Management Of Atrial Fibrillation And Flutter. Moscow, 2020 (in Russ.). [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf)
2. Saxena A., Dinh D., Dimitriou J., Reid C., Smith J., Shardey G. et al. Preoperative atrial fibrillation is an independent risk factor for mid-term mortality after concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 16 (4): 488–94. DOI: 10.1093/icvts/ivs538
3. Fraga-Marques M., Miranda I., Martins D., Barroso I., Mendes C., Pereira-Neves A. et al. Atrial matrix remodeling in atrial fibrillation patients with aortic stenosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020; 20: 468. DOI: 10.1186/s12872-020-01754-0
4. Wanga M., Ramanathan T., Choi D., Gamble G., Ruygrok P. Preoperative atrial fibrillation predicts mortality and morbidity after aortic valve replacement. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 19: 218–22. DOI: 10.1093/icvts/ivu128
5. Chamberlain A., Gersh B., Alonso A., Chen L., Berardi C., Manemann M. et al. Decade-long Trends in Atrial Fibrillation Incidence and Survival: A Community Study. *Am. J. Med.* 2015; 128 (3): 260–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.030
6. Hindricks G., Tatjana T., Dagres N., Arbelo E., Bax J., Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2020; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
7. Otto C., Nishimura R.A., Bonow R., Carabello B., Erwin J. III, Gentile F. et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation.* 2021; 143: e72–e227. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000923
8. Levy F., Rusinaru D., Maréchaux S., Charles V., Peltier M., Tribouilloy C. Determinants and Prognosis of Atrial Fibrillation in Patients With Aortic Stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116 (10): 1541–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.08.018
9. Zhang H., El-Am E., Thaden J., Pislaru S., Scott C., Krittanawong C. et al. Atrial fibrillation is not an independent predictor of outcome in patients with aortic stenosis. *Heart* 2020; 106: 280–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314996
10. Khargi K., Hutten B., Lemke B., Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 258–65. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.11.003
11. Khargi K., Deneke T., Haardt H., Lemke B., Grewe P., Muller K-M. et al. Saline-irrigated, cooled-tip radiofrequency ablation is an effective technique to perform the maze procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72 (3): S1090–5. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02940-X
12. Badhwar V., Rankin S., Ad N., Grau-Sepulveda M., Damiano R., Gillinov M. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2017; 104: 493–50. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.016
13. Vahanian V., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2021; ehab395. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395
14. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии.* 2018; 92: 42–8. Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in russia: seven-year trends (2010–2017). *Journal of Arrhythmology.* 2018; 2: 42–8. DOI: 10.25760/VA-2018-92-42-48
15. Bang C., Dalsgaard M., Greve A., Kober L., Gohlke-Baerwolf C., Ray S. et al. Left atrial size and function as predictors of new-onset of atrial fibrillation in patients with asymptomatic aortic stenosis: The simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2322–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.060
16. Dalsgaard M., Egstrup K., Wachtell K., Gerds E., Cramariuc D., Kjaergaard J. et al. Left atrial volume in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis study). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 1030–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.048
17. Li D., Fareh S., Leung T.K., Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999; 100: 87–95. DOI: 10.1161/01.cir.100.1.87
18. Levy F., Debry N., Labescat A., Meimoun P., Malaquin D., Marechaux S. et al. Echocardiographic prediction of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement for aortic stenosis: a two-dimensional speckle tracking left ventricular longitudinal strain multicentre pilot study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012; 105: 499–506. DOI: 10.1016/j.acvd.2012.06.002
19. Bergeron J., Abelmann W.H., Vazquez-Milan H., Ellis L.B. Aortic stenosis; clinical manifestations and course of the disease; review of one hundred proved cases. *AMA Arch. Intern. Med.* 1954; 94: 911–24. DOI: 10.1001/archinte.1954.00250060045004
20. Rusinaru D., Bohbot Y., Kowalski C., Ringle A., Marechaux S., Tribouilloy C. Left atrial volume and mortality in patients with aortic stenosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: e006615. DOI: 10.1161/JAHA.117.006615
21. Schulenberg R., Antonitsis P., Stroebel A., Westaby S. Chronic atrial fibrillation is associated with reduced survival after aortic and double valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 738–44. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.12.023

Поступила 01.11.2021

Принята к печати 09.03.2022

*Рубрика: кардиостимуляция*

© Э.Х. ШАФИЕВ, В.А. ГОРЯЧЕВ, Т.Д. АЛАЦИЕВ, З.Р. ГУКЕПШЕВА, И.А. ТЕМИРБУЛАТОВ, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.125.4-008.64:615.844

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.3

## УСПЕШНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА У ПАЦИЕНТА В ВОЗРАСТЕ 101 ГОДА С СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСНОГО УЗЛА

*Тип статьи: клинический случай*

Э.Х. Шафиев<sup>1</sup>, В.А. Горячев<sup>1</sup>, Т.Д. Алациев<sup>1</sup>, З.Р. Гукепшева<sup>1</sup>, И.А. Темирбулатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» ДЗМ, ул. Лобненская, 10, Москва, 127644, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Шафиев Эсан Хушкадамович, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-4341-0224, e-mail: cardio\_33@mail.ru

Горячев Владислав Александрович, канд. мед. наук, заведующий отделением; orcid.org/0000-0002-5340-3693

Алациев Тагир Джалилович, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-4340-6209

Гукепшева Залина Радиковна, кардиолог; orcid.org/0000-0002-6948-4782

Темирбулатов Ибрагим Алиевич, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-9813-9021

*Синдром слабости синусного узла (СССУ), или дисфункция синусного узла (ДСУ), – это совокупность заболеваний, при которой нарушен механизм сердечной деятельности за счет несостоятельности функции автоматизма синусного узла. Клинически это проявляется в виде аритмий, которые могут включать синусовую брадикардию, остановку синусного узла, блокаду синоатриального выхода или чередующиеся брадиаритмии и тахикардии. Эти проявления могут привести к хронотропной некомпетентности, которая представляет собой неадекватную реакцию сердечного ритма на физическую нагрузку или стресс. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) является рутинным методом в хирургической аритмологии за последние 50 лет. На фоне увеличения ожидаемой продолжительности жизни и внедрения масштабных программ медицинской помощи отмечается как рост общего количества имплантаций ЭКС, так и количества процедур, выполняемых пациентам старшей возрастной группы, однако мало что известно о выживаемости в этой конкретной подгруппе и о возможных факторах риска, связанных с худшим прогнозом (повреждение стенки миокарда при имплантации эндокардиальных электродов). В связи с этим представляем случай из нашей клинической практики.*

*Ключевые слова: синдром слабости синусного узла, фибрилляция предсердий, пожилой возраст, электрокардиостимулятор*

## SUCCESSFUL IMPLANTATION OF A PERMANENT PACEMAKER IN A 101-YEAR-OLD PATIENT WITH SICK SINUS SYNDROME

E.Kh. Shafiev<sup>1</sup>, V.A. Goryachev<sup>1</sup>, T.D. Alatsiev<sup>1</sup>, Z.R. Gukepsheva<sup>1</sup>, I.A. Temirbulatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital named after V.V. Veresaeva, Moscow, 127644, Russian Federation

<sup>2</sup> Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Esan Kh. Shafiev, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-4341-0224, e-mail: cardio\_33@mail.ru

Vladislav A. Goryachev, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon, Head of Department; orcid.org/0000-0002-5340-3693

Tagir D. Alatsiev, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-4340-6209

Zalina R. Gukepsheva, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-6948-4782

Ibragim A. Temirbulatov, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-9813-9021

*Sick sinus syndrome or sinus node dysfunction is a set of diseases in which the mechanism of cardiac activity is impaired due to failure of sinus node automatism function. Clinically, this manifests as arrhythmias, which may include sinus bradycardia, sinus arrest, sinoatrial output block or alternating bradyarrhythmias and tachyarrhythmias. These manifestations can lead to chronotropic incompetence, which is an inadequate response of the heart rhythm to exercise or stress. The implantation of a permanent electrocardiac pacemaker (PM) has been a routine method in surgical arrhythmology for the past 50 years. Against the background of increased life expectancy and implementation of large-scale medical care programs, there has been an increase in both the total number of PM implantations and the number of procedures performed in elderly patients, but little is known about survival rate in this particular subgroup and possible risk factors associated with worse prognosis, myocardial wall damage especially in elderly individuals. Therefore, we present a case from our clinical practice.*

*Keywords: sick sinus syndrome, atrial fibrillation, the elderly, pacemaker*

## Введение

Синдром слабости синусового узла (СССУ), или дисфункция синусового узла (ДСУ), – это совокупность заболеваний, при которой нарушен механизм сердечной деятельности за счет несостоятельности функции автоматизма синусового узла [1]. Клинически это проявляется в виде аритмий, которые могут включать синусовую брадикардию, синус арест, блокаду синоатриального выхода или чередующиеся брадиаритмии и тахиаритмии. Эти проявления могут привести к хронотропной некомпетентности, которая представляет собой неадекватную реакцию сердечного ритма на физическую нагрузку или стресс. Впервые термин СССУ был предложен американским кардиологом В. Lown в 1967 г. Ежегодная заболеваемость СССУ у лиц 45 лет и старше составляет 1 на 1000. СССУ часто связан с фибрилляцией (ФП) и трепетанием предсердий (ТП), синдромом тахи-брадикардии. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) является рутинным методом в хирургической аритмологии за последние 50 лет. На фоне увеличения ожидаемой продолжительности жизни и внедрения масштабных программ медицинской помощи отмечается рост как общего количества имплантаций ЭКС, так и количества процедур, выполняемых пациентам старшей возрастной группы, однако мало что известно о выживаемости в этой конкретной подгруппе и о возможных факторах риска, связанных с худшим прогнозом (повреждение стенки миокарда при имплантации эндокардиальных электродов) [2–4]. В связи с этим представляем случай из нашей клинической практики.

## Описание случая

Пациентка П., 101 год, поступила в ГКБ имени В.В. Вересаева с диагнозом: СССУ. Остановка синусового узла с синдромом Морганьи–Адамса–Стокса. Пароксизмальная форма ФП. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертония (АГ) III степени, риск 4. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-6.

Жалобы при поступлении: приступы учащенного сердцебиения до 125–130 уд/мин, неритмичного сердцебиения, которые чередуются с урежением пульса до 30 уд/мин, сопровождаясь выраженной слабостью, головокружением, потерей сознания, повышения артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст. и эпизоды потери памяти, со слов родственников.

Из анамнеза: с 1998 г. страдает от гипертонической болезни с максимальными цифрами АД 180/90 мм рт. ст., на фоне регулярного приема бисопролола 5 мг/сут, лозартана 50 мг/сут, ранее принимала дигоксин 0,25 мг/сут (был отменен в связи с урежением частоты пульса до 30 уд/мин). С 2000 г. диагностируется ишемическая болезнь сердца (ИБС), пароксизмальная форма ФП. Настоящие ухудшения связаны с урежением ритма до 30 уд/мин и эпизодами потери сознания. Для определения дальнейшей тактики лечения было проведено обследование в кардиологическом отделении.

Показатели общеклинического и биохимического анализов крови в пределах нормы.

*Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ).* Данные регистрировалась в течение 22 ч 32 мин, зарегистрировано 52 972 кардиоцикла. Доминирующий ритм: синусовый со средней частотой 31 уд/мин. Пароксизмальные нарушения ритма: 2 эпизода ФП.

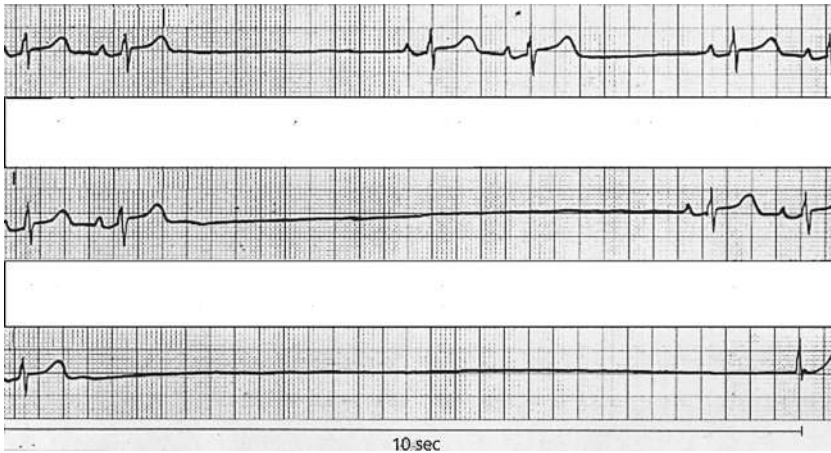


Рис. 1. Холтеровское мониторирование ЭКГ. Пауза более 9–10 с

1000 эпизодов суправентрикулярной и предсердной экстрасистолии. Нарушение проводимости: 157 эпизодов синоатриальной блокады II–III степеней с паузами более 8–10 с (рис. 1).

*Эхокардиограмма (ЭхоКГ):* увеличение полостей обоих предсердий. Сократимость миокарда левого снижена. Фракция выброса миокарда левого желудочка 48%. Выраженная асимметрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Незначительный аортальный стеноз. Аортальная регургитация 0–1 степени, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов II степени. Умеренная легочная гипертензия.

Учитывая жалобы и данные клинических исследований, пациентке была рекомендована имплантация двухкамерного частотно-адаптивного электрокардиостимулятора.

Пациентка подана в рентгеноперационную на синусовом ритме с частотой 48 уд/мин. Далее под местной анестезией и по стандартной методике выполнена дважды пункция левой подключичной вены. С помощью разрывных интродьюсеров в полость сердца проведены два эндокардиальных электрода. Правожелудочковый электрод с пассивной фиксацией (58 см) установлен в области верхушки сердца и пассивный правопредсердный электрод (52 см) в области ушка правого предсердия. При тестировании параметров: параметры оптимальные. Электроды фиксированы лигированием с прошиванием. В левой подключичной области подкожно сформировано ложе аппарата ЭКС. Аппарат подключен к электродам и погружен в ложе (рис. 2).

Контроль на гемостаз и инородные тела. Рана ушита отдельными узловыми швами. На кожу наложен косметический шов. Асептическая повязка. В процессе операции парамет-

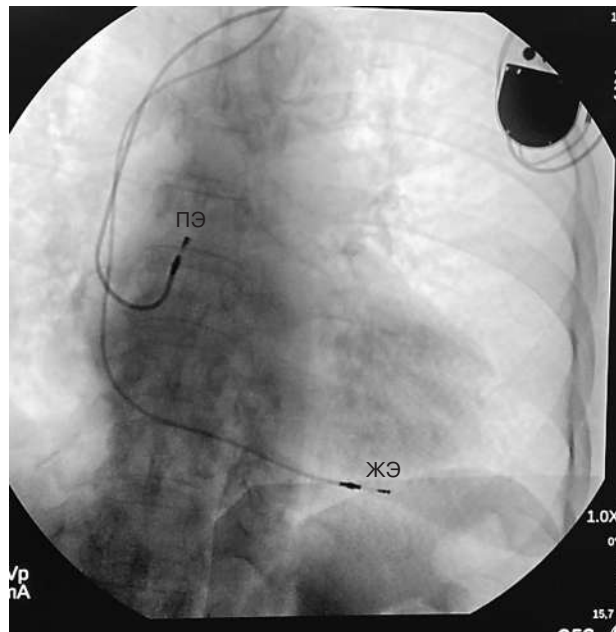


Рис. 2. Рентгенография сердца после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора.

ЖЭ – желудочковый электрод; ПЭ – предсердный электрод

ры гемодинамики были стабильные. Длительность операции 30 мин. Перед переводом в отделение выполнена трансторакальная ЭхоКГ: данных за выпот в полости перикарда не получено. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 3-и сутки после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства. На контрольных осмотрах через 3 и 6 мес данных, подтверждающих дисфункцию ЭКС, не получено, параметры электродов оптимальные. Качество жизни пациентки улучшилось, за период наблюдения пароксизмов ФП и синкопальных состояний не отмечалось, по данным ЭхоКГ фракция выброса выросла до 53%.

## Обсуждение

Число очень пожилых пациентов, получающих кардиостимуляторы, растет [5], однако данных о выживаемости таких больных и факторах неблагоприятного прогноза крайне мало. Д.С. Терехов и соавт. показали невысокую общую частоту осложнений и частоту формирования гематом после операций имплантации ЭКС у пациентов старше 75 лет, получающих плановую антикоагулянтную терапию в виде непрерывного приема варфарина или дабигатрана. При имплантации ЭКС пожилым пациентам в сравнении с более молодыми наблюдается большая частота развития пневмоторакса при сопоставимой частоте прочих осложнений. Дополнительными факторами риска этого осложнения были женский пол, низкая масса тела. Кроме того, большей частоте этого осложнения может способствовать кифоз, который часто наблюдается у пациентов пожилого возраста [6–8].

## Выводы

Пожилые пациенты с тяжелыми брадиаритмиями могут сохранить такую же продолжительность жизни, как и люди без брадиаритмий, благодаря имплантации постоянного ЭКС. Возраст старше 90 лет не должен быть препятствием для имплантации постоянного ЭКС при наличии показаний.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

## Библиографический список/References

1. Semelka M., Gera J., Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am. Fam. Physician.* 2013; 87: 691–6.
2. Marini M., Martin M., Saltori M. et al. Pacemaker therapy in very elderly patients: survival and prognostic parameters of single center experience. *J. Geriatr. Cardiol.* 2019; 16 (12): 880–4. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.12.010
3. Mandawat A., Curtis J.P., Mandawat A., Njike V.Y., Lampert R. Safety of pacemaker implantation in nonagenarians: an analysis of the healthcare cost and utilization project–nationwide inpatient sample. *Circulation.* 2013; 127 (14): 1453–65, 1465e1–2. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001434
4. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (4): 4448. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4448
5. 2020 Clinical practice guidelines for Bradyarrhythmias and conduction disorders. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26 (4): 4448 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4448
6. Chao T.-F., Liu C.-J., Tuan T.-C., Liao J.-N., Lin Y.-J., Chen T.-J. et al. Long-term prognosis of patients older than ninety years after permanent pacemaker implantations: does the procedure save the patients? *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (10): 1196–1201. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.04.010
7. Терехов Д.С., Масляков В.В., Агапов В.В., Самитин В.В. Имплантация электрокардиостимуляторов у пожилых пациентов: безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии. *Анналы аритмологии.* 2016; 13 (2): 103–10. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.6
8. Terekhov D.S., Maslyakov V.V., Agapov V.V., Samitin V.V. Pacemaker implantation in elderly patients: safety of different antithrombotic treatment regimes. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology).* 2016; 13 (2): 103–10 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.6
9. Kirkfeldt R.E., Johansen J.B., Nohr E.A., Moller M., Arnsbo P., Nielsen J.C. et al. Pneumothorax in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Europace.* 2012; 14 (8): 1132–8.
10. Guha A., Xiang X., Haddad D., Buck B., Gao X., Dunleavy M., Liu E. et al. Eleven-year trends of inpatient pacemaker implantation in patients diagnosed with sick sinus syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017; 28 (8): 933–43. DOI: 10.1111/jce.13248

Поступила 10.02.2022

Принята к печати 15.02.2022

**Рубрика: клиническая электрофизиология**

© Г.А. АВАНЕСЯН, А.Г. ФИЛАТОВ, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.125-008.313-073.43-089

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.4

**БИОФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АБЛАЦИИ  
МИОКАРДИАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ***Тип статьи: обзорная статья***Г.А. Аванесян, А.Г. Филатов**

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

Аванесян Грайр Араратович, аспирант; orcid.org/0000-0001-5367-8382, e-mail: grair707@mail.ru

Филатов Андрей Геннадьевич, доктор мед. наук, заведующий отделением; orcid.org/0000-0002-7026-7814

*Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом аритмий, от которой страдают более 30 млн человек во всем мире.*

*Хирургическая абляция ФП с использованием стандартных, малоинвазивных, интервенционных методов доступа стала доступна в большинстве крупных больниц по всему миру. На сегодняшний день катетерная абляция ФП стала еще более доступной и в настоящее время является наиболее часто выполняемой процедурой для лечения ФП.*

*Свобода от ФП при катетерной абляции в лечении ФП, даже в центрах с большим опытом таких операций, составляет примерно 70%. Сообщалось, что нетрансмуральные поражения в местах абляции являются частой причиной рецидивов ФП. Поиск идеального источника энергии привел к множеству вариантов выбора методов лечения для современного электрофизиолога. Основной целью этого обзора является ознакомление читателей с достижениями в области различных источников и биофизических аспектов применения различных энергий, которые могут быть использованы для абляции ФП.*

*Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, абляция импульсным полем, криобаллонная абляция, механизмы деструкции ткани*

**BIOPHYSICAL ASPECTS OF MYOCARDIAL TISSUE ABLATION  
IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION****G.A. Avanesyan, A.G. Filatov**

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

Grayr A. Avanesyan, postgraduate student; orcid.org/0000-0001-5367-8382, e-mail: grair707@mail.ru

Andrey G. Filatov, Dr. Med. Sci., Head of the Department; orcid.org/0000-0002-7026-7814

*Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmia, affecting more than 30 million people worldwide.*

*Surgical ablation of AF using standard, minimally invasive, interventional approaches has become available in most major hospitals around the world. Today, catheter ablation of AF has become even more affordable and is currently the most commonly performed procedure for the treatment of AF.*

*The success rate of catheter ablation in the treatment of AF, even in experienced centers, is approximately 70%. It has been reported that non-transmural lesions at ablation sites are a common cause of recurrent AF. The search for the ideal source of energy has led to many treatment options for the modern electrophysiologist. The main purpose of this review is to familiarize readers with advances in various sources and biophysical aspects of the use of various energies that can be used for AF ablation.*

*Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, pulsed field ablation, cryo-balloon ablation, mechanisms of tissue destruction*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом аритмий, от которой страдают более 30 млн человек во всем мире [1].

За последние 30 лет наблюдается стремительный рост числа пациентов с диагностированными или зарегистрированными приступами ФП. Наравне с повышением заболеваемости усиливается тенденция к усовершенствованию методов диагностики и лечения ФП. Ранее пациентов с ФП лечили только применением лекарственных средств. Однако лечение пациентов с ФП претерпело значительные изменения с появлением методов хирургической и радиочастотной абляции (РЧА) в качестве эффективных методов лечения ФП.

Основная цель данного сообщения – ознакомить читателей с достижениями современной электрофизиологии в области поиска различных источников и биофизических аспектов использования «повреждающих агентов», которые могут быть применены для абляции у пациентов с ФП [2].

### Радиочастотная абляция

#### *Предпосылки и биофизика*

В годы становления катетерной абляции в качестве источника энергии для выполнения вмешательства использовали постоянный ток и химическую энергию. Появление РЧА стало существенным достижением в этой области, и в настоящее время радиочастоты (РЧ) являются предпочтительным источником энергии в большинстве электрофизиологических лабораторий по всему миру. В полосе РЧ для абляции используют частоты от 30 до 30 000 кГц, при этом наиболее распространенной рабочей частотой является 550 кГц. РЧ-энергия подается переменным током через небольшой зонд, что увеличивает плотность тока. Ток проходит от наконечника электрода через корпус к дисперсионной заземляющей пластине, расположенной в области спины. Ткань разрушается благодаря термическому повреждению, точнее, резистивный нагрев, который относится к прямому нагреву, разрушает тонкую кромку прилегающей ткани глубиной до 1 мм. Более глубокие слои не нагреваются из-за явления рассеивания энергии с расстоянием. Механизм глубокого нагрева тканей заключается в пассивном проведении нагрева от поверхностных слоев. Проникающий

нагрев оказывает большее влияние на объем поражения, чем резистивный нагрев. Клиническая корреляционная сила контакта «contact force», или «сила контакта» (СК) и продолжительности, являются жизненно важными компонентами в РЧА. Сила приводит к эффективному резистивному нагреву, а от продолжительности зависит нагрев более глубоких слоев с помощью проникающего нагрева. На практике СК от 10 до 20 г в течение 30–60 с создает эффективные повреждения [3–6].

#### *Клеточные изменения во время абляции*

Ткань миокарда подвергается необратимому повреждению при температурах выше 50 °С, что приводит к коагуляции и разрушению клеточных структур. В острой фазе способность клетки поглощать кальций нарушается из-за нарушения саркоплазматического ретикулума. Рассеивание энергии происходит из-за конвективных эффектов крови на поверхности эндокарда, а также кровеносных сосудов в эпикарде, которые могут выступать в качестве поглотителей тепловой энергии. Со временем эта ткань заменяется коллагеновым рубцом и фибрином. Если температура клетки не достигает 45–50 °С, повреждение может быть обратимым и привести к рецидиву после первоначально успешной абляции [4].

При использовании неорошаемых (конвекционных) катетеров при достижении максимальной температуры контакта с электродом 100 °С сывороточные белки денатурируются и прилипают к наконечнику электрода, образуя изолирующее покрытие. Если это наблюдается, выходную мощность следует быстро уменьшить, чтобы избежать внезапного повышения импеданса, что может привести к обугливанию, прилипанию тканей и даже образованию тромбов.

#### *Факторы, определяющие размер поражения*

На размер поражения при РЧА может влиять множество факторов. Большая СК, большая продолжительность, более высокая мощность и температура электрода – все это приводит к более глубокому поражению. Большие электроды с большим диаметром источника могут пропорционально увеличить размер поражения. Более высокая мощность увеличивает размер поражения в результате как увеличения диаметра источника тепла, так и повышения температуры источника. Униполярная абляция хорошо контролируется, но для развития поражения мо-



жет потребоваться больше времени. Для получения повреждения глубиной от 3 до 6 мм требуется применение РЧ при 80 °С в течение 1 мин. Оператор должен соблюдать осторожность, поскольку максимальная температура ткани не возникает в точке контакта с катетером, это происходит непосредственно под контактной поверхностью, что создает риск термического повреждения соседних тканей, особенно в тонкостенных конструкциях. Конвективное охлаждение и сопротивление тканей могут служить барьером для эффективной абляции. Наука о РЧ была пересмотрена за последние 5 лет с появлением катетеров, чувствительных к СК. Установлено, что, хотя СК является критическим фактором при определении размера поражения, целью должно быть качество контакта с катетером. Качество учитывает пространственно-временную динамику, такую как стабильность катетера, частоту сердечных сокращений и дыхательных движений [5].

Для решения проблемы достижения эффективной температуры ткани без повышения импеданса и образования обугливания были изобретены системы орошаемых катетеров, которые сегодня являются основными электро-

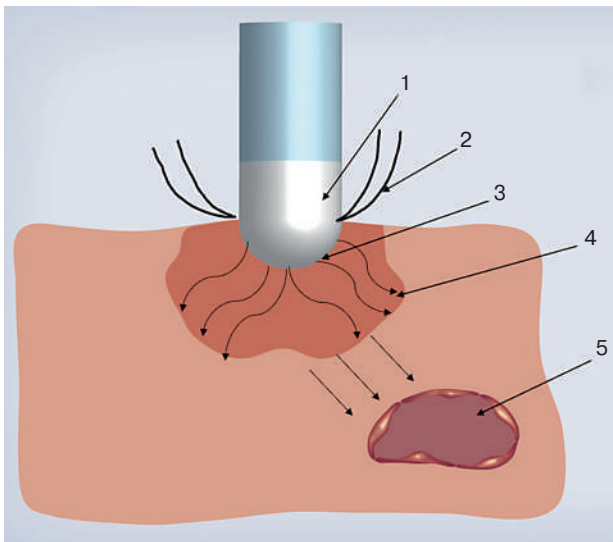


Рис. 1. Биофизика радиочастотного нагрева: показаны области резистивного и кондуктивного нагрева ткани и конвективных потерь тепла из ткани в пул циркулирующей крови и эпикардиальные коронарные артерии при подаче радиочастотного тока в эндокард с использованием обычного катетера с электродом с кончиком 4 мм

1 – абляционный электрод; 2 – конвективная потеря тепла в бассейн циркулирующей крови; 3 – резистивный (объемный) нагрев крови и ткани; 4 – кондуктивный теплообмен в ткани; 5 – конвективная потеря тепла в эпикардиальную коронарную

дами, используемыми для выполнения РЧА, особенно у пациентов с ФП. При орошаемой абляции эффект резистивного нагрева может быть достигнут на 3–4 мм ниже контактной поверхности. Но при использовании орошаемых катетеров температура наконечника электрода не является идеальным фактором, определяющим образование поражения. Обычные настройки для орошаемых катетеров включают 25 Вт, 50 мл/мин орошения физиологическим раствором с поражениями глубиной от 4 до 5 мм, которые могут быть созданы в течение 20 с [6].

Необходимо соблюдать осторожность, особенно при использовании орошаемых катетеров при оценке температуры тканей. Если температура превышает 100 °С, образуется внутримиокардиальный пар, что может привести к появлению паровых хлопков, рассечению вдоль мышечных плоскостей и перфорации или тампонаде (рис. 1).

#### *Усовершенствование в радиочастотной технологии*

Ввиду длительного времени процедуры при обычной точечной РЧА были разработаны кольцевые катетеры с несколькими электродами, которые одновременно могли создавать длинные непрерывные очаги поражения. Эти катетеры также были оснащены фазированием рабочего цикла, что позволяло чередовать однополярную и биполярную подачу энергии [8]. Несмотря на то что было отмечено уменьшение времени рентгеноскопии, были высказаны опасения по поводу большего риска бессимптомной эмболизации головного мозга с использованием неорошаемых многоэлектродных катетеров. Дальнейшее усовершенствование технологии катетеров привело к созданию катетера с алмазным наконечником для охлаждения поверхности и 6 перфорациями в кончике катетера, которые могут выполнять орошаемую РЧА с регулируемой температурой для изоляции легочных вен (ЛВ). Эти катетерные системы могут обеспечивать динамическую модуляцию мощности на основе контактных и точных температур наконечника для безопасного и эффективного поражения.

Обсуждение РЧА является неполным без упоминания о недавних стратегиях, которые бросают вызов традиционным соотношениям резистивного и проникающего нагрева. Мощная короткая абляция (90 Вт/с) является одним из таких методов создания более широкого

поражения, который является трансмуральным. Мощный кратковременный источник питания может быть возможным вариантом для абляции, но на данный период времени электроды с применением системы СК имеют приоритетное значение [9].

#### *Преимущества и недостатки метода*

РЧА – это простой и эффективный метод создания непрерывного и трансмурального повреждения тканей. Он был опробован и протестирован в течение многих лет клинического применения. Существует множество различных форм и конструкций катетеров, подходящих для различных анатомических особенностей и предпочтений хирурга. Недостатки использования РЧА связаны с термической задержкой тепловой энергии в миокарде и отсутствием тканевой специфичности. Поскольку нагрев определяет большую часть объема и глубину поражения, температура тканей продолжает повышаться даже после прекращения абляции. В связи с этим дальнейшая термическая травма может привести к разрушению прилегающих тканей.

Потенциальными осложнениями могут быть развитие стеноза ЛВ, предсердно-пищеводного свища и повреждение диафрагмального нерва. РЧА считают наиболее тромбогенным источником энергии. В результате сопутствующего обугливания тканей РЧА может привести к образованию внутрисердечного тромба и в дальнейшем к инсульту [12].

### **Криоабляция**

#### *Предпосылки и биофизика*

Криоабляция с использованием экстремального охлаждения вызывает некроз тканей мио-

карда. Первоначальное применение криоабляции было продемонстрировано в 1980 г. при хирургической абляции дополнительно предсердно-желудочкового соединения. Криоабляция получила одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в США до применения РЧА для лечения сердечных аритмий. Однако только в 2007 г. технология криобаллонов для абляции ФП была описана в технико-экономическом обосновании и впоследствии поддержана рандомизированными контролируруемыми испытаниями. На сегодняшний день криобаллонные катетеры имеют внутренний баллон, содержащий в себе жидкий хладагент – закись азота, который доставляется и подвергается фазовому переходу в охлаждение с помощью эффекта Джоуля–Томсона. Этот процесс приводит к падению температуры почти до  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , что контролируется термодатчиком, расположенным внутри баллона. Криобаллон имеет спиральный картографический катетер, проходящий через центральный просвет. Спиральный катетер снижает риск перфорации, безопасно направляя баллонный катетер в ЛВ и служит для регистрации их потенциалов [11].

Подобно РЧА, контакт необходим и для криоабляции. Методы визуализации, такие как внутрисердечная эхокардиография с цветным потоковым доплером, часто используют для подтверждения контакта криобаллона с устьем ЛВ (рис. 2).

#### *Клеточные изменения во время криоабляции*

Основным механизмом образования повреждения при криоабляции является прямое повреждение клеток. Криоабляция приводит к поэтапному разрушению тканей. В первой фазе

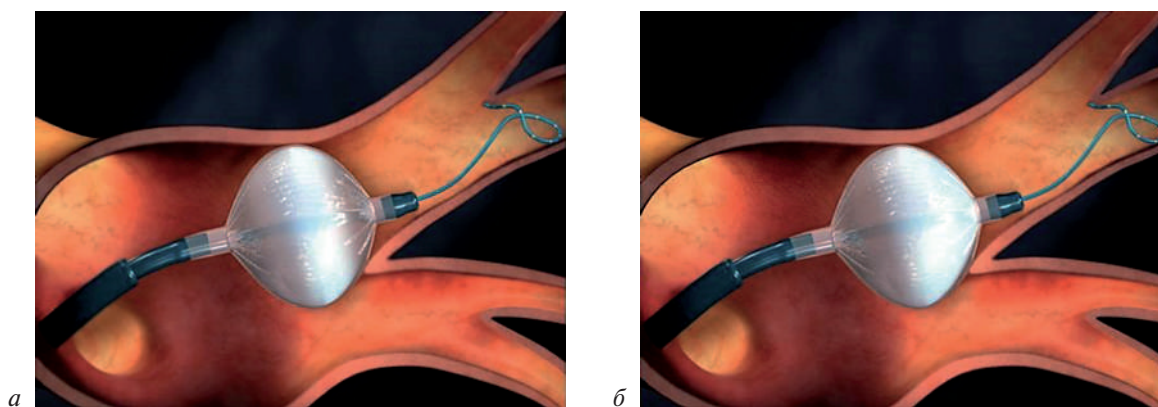


Рис. 2. По сравнению с криобаллоном первого поколения (а) криобаллон второго поколения (б) имеет однородную систему охлаждения в дистальном полушарии (фотографии использованы по согласованию с Medtronic, Миннеаполис, Миннесота, США)

замораживания происходит теплообмен между клеткой миокарда и криобаллоном, в результате чего происходит образование внеклеточных и внутриклеточных кристаллов льда. Кристаллы вызывают сжатие и осмотическое искажение клеточных мембран и внутриклеточных оргanelл в течение нескольких часов, что приводит к необратимым повреждениям. Примерно через 48 ч развитие воспаления и кровоизлияния, которое наступает во 2-й фазе воспаления, приводит к большому разрушению клеток посредством отека и апоптоза. Наступает 3-я фаза – инфильтрация тканей воспалительными клетками и фиброз в течение нескольких недель. Помимо этого, на повреждение активно влияет деструкция сосудов. В результате резкого снижения температуры происходит повреждение эндотелия сосуда, что приводит к микротромботической окклюзии и в результате к ишемическому некрозу [11–13].

Для образования внеклеточных кристаллов льда и в дальнейшем апоптоза требуются достижение определенных значений температур ( $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и определенная продолжительность воздействия. Оптимальным является дополнительное воздействие в течение 120 с после достижения температуры  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### *Факторы, определяющие размер поражения*

Как и ожидалось, применение более низких температур катетера приводит к более крупным и глубоким поражениям. Другие факторы, увеличивающие размер поражения, – быстрое охлаждение, более длительная продолжительность замораживания и большее количество пликаций. Использование повторной пликации замораживания, видимо, также уменьшает риск рецидива. Как и при РЧА, контакт с катетером является критически важным компонентом для успешной криоабляции [12].

#### *Усовершенствования в технологии криоабляции*

Криокатирование – новый практический метод, который был описан при криоабляции. Этот метод позволяет охлаждать ткань миокарда до  $-20\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , что позволяет избежать необратимых повреждений. С применением криокатирования оператор может наблюдать за краткими физиологическими изменениями. Если эти изменения включают сопутствующие повреждения, такие как повреждение диафрагмального нерва или повреждение коронарной артерии, полную криодеструкцию не выполняют [11].

Криобаллонные катетеры 2-го поколения оснащены несколькими струями закиси азота, которые охлаждают дистальную половину баллона [12]. Несмотря на то что эффективность пликации может быть улучшена по сравнению с криобаллонами 1-го поколения, вероятность повреждения окружающих структур также имеет тенденцию к росту. В исследовании «FIRE AND ICE» (Криобаллонная или радиочастотная абляция при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий) применение криобаллонов было признано более эффективным по сравнению с РЧА у пациентов с пароксизмальной формой ФП, рефрактерной к лекарственным препаратам. Также следует отметить, что, по последним данным реестра исследований, криоабляция может быть более эффективной, при ФП чем РЧА, из-за более низких показателей восстановления миокардиальной ткани [13].

#### *Преимущества и недостатки метода*

Основным преимуществом использования криоабляции по сравнению с РЧА является способность сохранять коллаген и таким образом не нарушать архитектуру тканей. Существует окно обратимости, которое позволяет избежать серьезных осложнений при отключении криоэнергии. Криокатирование, как объяснялось ранее, является подходящим дополнением. Наиболее важной особенностью криоабляции является стабильность контакта, обеспечиваемая образованием льда, что приводит к постоянному повреждению тканей. Сокращение времени процедуры – еще одно большое стратегическое преимущество криоабляции [11, 14–16].

Катетеры для криоабляции более жесткие, чем катетеры для РЧА, и это следует учитывать, чтобы избежать перфорации ЛВ и непреднамеренного повреждения окружающих структур.

#### *Абляция импульсным полем*

##### *Предпосылки и биофизика*

Применение сильного импульсного электрического поля может вызвать повышенную проницаемость клеточной мембраны (образование пор), что приведет к необратимой электропорации. В течение многих лет этот метод используют для удаления опухолей. Интерес многих ученых к абляции импульсным полем (АИП) вызван возможностями нетеплового способа повреждения клеток, специфичностью тканей, о которой сообщается, и относительно быстрой доставкой энергии по сравнению с другими источниками [17].

Конфигурация электрода играет критическую роль в производстве электрического поля и влиянии ткани. Было описано несколько конструкций электродов: игольчатые, эпикардиальные линейные, эндокардиальные баллонные, решетчатые и круговые катетеры. На сегодняшний день наиболее изучены игольчатые и решетчатые катетеры. Игольчатый катетер размером 12-F для АИП (Farawave, Farapulse) имеет 5 шлицев, каждый из которых содержит 4 электрода. Его можно развернуть в форме лепестков цветка (рис. 3). При полном раскрытии в виде цветка диаметр дистальной части составляет 31 мм, что позволяет более плотно обхватить устье ЛВ.

Электрическое поле обычно генерируется постоянным током высокого напряжения между 2 или более электродами, устанавливает заряд через билипидный слой. В зависимости от трансмембранного напряжения при достижении критического порога заряда происходит необратимая электропорация. Большинство протоколов АИП используют ультракороткие импульсы длительностью в наносекунды на низкой частоте, чтобы предотвратить выделение тепла из-за сопротивления. Следовательно, электропорацию можно считать нетепловым источником энергии, если учитывать методы, описанные ранее в статье. Доклинические исследования АИП продемонстрировали безопасность и эффективность аблации постоянным током антрального отдела ЛВ при ФП. Также был отмечен низкий уровень риска сопутствующего повреждения прилегающих к миокарду тканей при проведении электропорации [17–19].



Рис. 3. Мультиэлектродный катетер для аблации в импульсном поле

Прямое сравнение двух методик АИП и РЧА продемонстрировало более низкую частоту стеноза ЛВ при выполнении протокола АИП. Одиночный эксперимент по применению АИП у пациентов был проведен V. Reddy et al. у больных с пароксизмальной формой ФП [20]. В этом исследовании для подачи энергии высоковольтного импульсного поля по нескольким каналам использовали специальный генератор и 2 разных типа катетеров: с эндокардиальным и эпикардиальным доступами, через управляемый интродьюсер 13F (см. рис. 3). Было выполнено программирование с различными формами сигналов и вариантами сопряжения биполярных электродов. В этом исследовании приведены данные, что АИП можно использовать для безопасного и эффективного избирательного воздействия на ткани миокарда при сокращении сопутствующего ущерба для окружающих тканей [20].

#### *Клеточные изменения во время аблации*

После применения АИП в течение нескольких наносекунд образуются микроскопические поры размером примерно 10 нм. Молекулы воды, движимые локальным трансмембранным градиентом, проникают через клеточную мембрану, ускоряя образование пор. Многочисленные исследования показали, что глубокие поражения (более 1 см) могут быть достигнуты даже при однократном применении АИП высокого напряжения. Хотя V. Reddy et al. продемонстрировали, что электропорация может вызывать воспаление и разрушение волокон миокарда, но не коагуляционный некроз [20]. M. Stewart et al. описали хроническое воспаление, пролиферацию фибробластов и образование рубцов в очагах поражения [21]. Стоит отметить, что наблюдалась различная гистологическая картина при выполнении АИП в разных исследованиях [21–24].

#### *Факторы, определяющие размер поражения*

Тканевые эффекты АИП зависят от определенных характеристик приложенного электрического поля: напряжения, частоты, полярности и длительности импульса. Одним из ключевых выводов исследований электропорации является градуированный эффект от обратимого повреждения до необратимого апоптоза в зависимости от интенсивности приложенного электрического поля. Низкая энергия может вызвать обратимое образование пор, что было

полезно в системах доставки лекарств, но более высокая энергия может привести к необратимой электропорации, апоптозу и гибели клеток [22–24].

Поскольку АИП теоретически обладает большей селективностью к тканям, возможность формирования обратимого поражения может иметь не такое большое практическое значение, как мы видим при криокартировании или РЧА. Однако это может свести к минимуму абляции, выполняемые на здоровом миокарде.

#### *Преимущества и недостатки метода*

При нынешнем уровне применения АИП, по-видимому, существует множество благоприятных факторов, которые делают этот метод потенциально безопасным. Сообщаемые преимущества АИП по сравнению с традиционными источниками энергии включают селективность тканей и потенциал для сверхскоростной изоляции ЛВ. Несмотря на все эти положительные черты АИП, как и в любой новой технологии, необходимо проявлять осторожность в отношении того, что еще может быть неизвестно. В частности, это будет включать отсутствие клинических данных с более длительным наблюдением для оценки поздних осложнений; проблемы с оборудованием, такие как повсеместная доступность специальной системы кардиогенераторов; технические факторы с возможностью титрования энергетических полей при помощи доставки энергии, что делает стандартизацию во всех системах здравоохранения тяжелой задачей [18].

#### *Лазерная абляция*

Лазеры имеют оптическое соединительное волокно и излучающий наконечник, которые производят когерентные лучи высокой энергии. В современных катетерах для лазерной абляции используют диодный лазер с длиной волны 980 нм, который поглощается в основном внутриклеточной жидкостью в ткани, что приводит к диэлектрическому нагреву. В дополнение к прямому нагреву ткань также подвергается механическим повреждениям, вызванным ударными волнами.

V. Reddy et al. описали возможность использования баллона с изменяемым диаметром, совместимого с одновременной эндоскопической визуализацией легочных вен и диодным лазером для абляции [20]. Исследователи отметили, что эффективность лазерной катетерной абляции

была хорошей, но побочные эффекты включали тампонаду сердца, повреждение диафрагмального нерва и инсульт. Последующие рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали неэффективность лазерной баллонной абляции по сравнению с РЧА при пароксизмальной ФП.

Изменяемый диаметр и гибкость баллона обеспечивают доступ, несмотря на различия в анатомии ЛВ. В исследуемых статьях одним из недостатков лазерной абляции было отсутствие защитного механизма при высоких температурах, что имело черты сходства при образовании деструкции и при РЧА [26]. В результате высокая энергия может вызвать образование перфорации ткани [26].

#### *Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук*

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (ВСУ) в диапазоне от 20 кГц до 200 МГц вызывает разрушение тканей в результате локализованного гипертермического поражения. Ультразвуковые волны, проходящие через ткани, вызывают колебания в молекулах внутриклеточной жидкости. Полученная в результате кинетическая энергия преобразуется в тепловое повреждение. Соответственно, если мощность источника слишком высока, это может привести к избыточному сдвигу тканей и повреждению сопутствующих структур. Хотя сила прижатия не является необходимым условием для абляции, неспособность контролировать сегментарную окружающую энергию может привести к нежелательным результатам. K. Neven et al. разработали алгоритм безопасности для изоляции ЛВ на основе ВСУ, который оказался неудачным в предотвращении осложнений, таких как паралич диафрагмального нерва и предсердно-пищеводный свищ [25]. Клинические испытания с использованием абляции на основе катетера ВСУ были приостановлены из-за высокой частоты осложнений.

#### *Микроволновая абляция*

Подобно лазеру и ВСУ, микроволны могут вызывать колебания молекул внутриклеточной жидкости в миокарде, что приводит к нагреву диэлектрика без образования обугливания.

Микроволновая энергия производит нагревание, используя лучевую энергию; следовательно, возможна бесконтактная абляция. Микроволны могут обладать некоторой селективностью

к тканям из-за различий в содержании внутриклеточной жидкости, так что они проникают через ткани с низким содержанием воды, такие как жир, и поглощаются в миокарде с относительно более высоким содержанием воды, при этом происходит тепловыделение. Многообещающие результаты были получены в модели изоляции ЛВ антрального отдела *in vitro* [29, 30].

### Заключение

Несмотря на десятилетия работы ученых, лечение пациентов с ФП остается сложной задачей. В арсенале современного электрофизиолога имеется достаточно возможностей, когда речь идет об абляции. Существует много перспективных направлений, необходимы дальнейшие исследования для уточнения существующих источников энергии и определения того, обеспечивает ли какой-либо из них оптимальный путь к долгосрочному успеху. Исследования в этой области должны быть продолжены.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список [References]

- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129 (8): 837–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3 (1): 32–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.859116
- Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A. et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (13): 1261–74. DOI: 10.1001/jama.2019.0693
- Haines D.E. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1993; 16 (3 Pt 2): 586–91. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1993.tb01630.x
- Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018; 20 (1): e1–e160. DOI: 10.1093/europace/eux274
- Tilz R.R., Heeger C.H., Wick A. et al. Ten-year clinical outcome after circumferential pulmonary vein isolation utilizing the hamburg approach in patients with symptomatic drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2018; 11 (2): e005250. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005250
- Филатов А.Г., Шалов Р.З., Сабиров Ш.Н. Случай одномоментного эндокардиального и эпикардиального картирования левого предсердия при выполнении операции «Лабиринт ППБ». *Анналы аритмологии*. 2019; 16 (2): 96–102. DOI: 10.15275/annaritm.2019.2.67. Filatov A.G., Shalov R.Z., Sabirov Sh.N. A case of simultaneous endocardial and epicardial mapping of the left atrium during the operation "Labyrinth IIIB". *Annals of Arrhythmology*. 2019; 16 (2): 96–102 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2019.2.67
- Fredersdorf S., Weber S., Jilek C. et al. Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009; 20 (10): 1097–101. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01501.x
- Kotadia I.D., Williams S.E., O'Neill M. High-power, short-duration radiofrequency ablation for the treatment of AF. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2020; 8 (4): 265–72. DOI: 10.15420/aer.2019.09
- Chen Y.H., Lu Z.Y., Xiang Y. et al. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017; 19 (5): 784–94. DOI: 10.1093/europace/euw330
- Kowligi G.N., Kapa S. Advances in atrial fibrillation ablation: energy sources here to stay. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2020; 12 (2): 167–74. DOI: 10.1016/j.ccep.2020.02.005. PMID: 32451101.
- Knight B.P., Novak P.G., Sangrigoli R. et al. Long-Term Outcomes After Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon: Final Results from STOP AF post-approval study. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019; 5 (3): 306–14. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.11.006
- Kuck K.H., Brugada J., Schlüter M. et al. The FIRE AND ICE trial: what we know, what we can still learn, and what we need to address in the future. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (24): e010777. DOI: 10.1161/JAHA.118.010777
- Murray M.I., Arnold A., Younis M., Varghese S., Zeiger A.M. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (8): 658–69. DOI: 10.1007/s00392-018-1232-4
- Su W., Aryana A., Passman R. et al. Cryoballoon Best Practices II: Practical guide to procedural monitoring and dosing during atrial fibrillation ablation from the perspective of experienced users. *Heart Rhythm*. 2018; 15 (9): 1348–55. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.04.021
- Rubesch-Kutemeyer V., Fischbach T., Guckel D. et al. Long-term development of radiation exposure, fluoroscopy time and contrast media use in daily routine in cryoballoon ablations after implementation of intracardiac echocardiography and other radioprotective measures: experiences from a large single-centre cohort. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2020; 58 (2): 169–75. DOI: 10.1007/s10840-019-00564-5
- Аванесян Г.А., Сапарбаев А.А., Филатов А.Г., Ковалев А.С., Шалов Р.З. Абляция импульсным полем в лечении фибрилляции предсердий. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (3): 332–41. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341. Avanesyan G.A., Saparbaev A.A., Filatov A.G., Kovalev A.S., Shalov R.Z. Pulsed field ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (3): 332–41 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341
- Bradley C.J., Haines D.E. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020; 31 (8): 2136–47. DOI: 10.1111/jce.14414
- Yavin H., Brem E., Zilberman I. et al. Circular multielectrode pulsed field ablation catheter lasso pulsed field ablation: lesion characteristics, durability, and effect on neighboring structures. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2021; 14 (2): e009229. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009229
- Reddy V.Y., Anter E., Rackauskas G. et al. Lattice-tip focal ablation catheter that toggles between radiofrequency and pulsed field energy to treat atrial fibrillation: a first-in-human trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2020; 13 (6): e008718. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008718
- Stewart M.T., Haines D.E., Verma A. et al. Intracardiac pulsed field ablation: Proof of feasibility in a chronic porcine model. *Heart Rhythm*. 2019; 16 (5): 754–64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.030
- Stewart M.T., Haines D.E., Miklavčič D. et al. Safety and chronic lesion characterization of pulsed field ablation in a

- Porcine model. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021; 32 (4): 958–69. DOI: 10.1111/jce.14980
23. Zhu T., Wang Z., Wang S. et al. Pulsed Field Ablation of Superior Vena Cava: Feasibility and Safety of Pulsed Field Ablation. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 698716. DOI: 10.3389/fcvm.2021.698716
24. Caluori G., Odehnalova E., Jadczyk T. et al. AC Pulsed field ablation is feasible and safe in atrial and ventricular settings: a proof-of-concept chronic animal study. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020; 8: 552357. DOI: 10.3389/fbioe.2020.552357
25. Neven K., van Es R., van Driel V. et al. Acute and long-term effects of full-power electroporation ablation directly on the porcine esophagus. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2017; 10 (5): e004672. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004672
26. Williams M.R., Casher J.M., Russo M.J. et al. Laser energy source in surgical atrial fibrillation ablation: preclinical experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82 (6): 2260–4. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.035
27. Mitnovetski S., Almeida A.A., Goldstein J. et al. Epicardial high-intensity focused ultrasound cardiac ablation for surgical treatment of atrial fibrillation. *Heart Lung. Circ.* 2009; 18 (1): 28–31. DOI: 10.1016/j.hlc.2008.08.003
28. Rottner L., Metzner A., Ouyang F. et al. Direct comparison of point-by-point and rapid ultra-high-resolution electroanatomical mapping in patients scheduled for ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017; 28 (3): 289–97. DOI: 10.1111/jce.13160
29. Qian P., Barry M.A., Nguyen T. et al. A novel microwave catheter can perform noncontact circumferential endocardial ablation in a model of pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26 (7): 799–804. DOI: 10.1111/jce.12683
30. Ковалев А.С., Филатов А.Г., Бокерия О.Л., Бокерия Л.А. Этапный подход к интервенционному лечению идиопатической персистирующей формы фибрилляции предсердий (результаты пилотного исследования). *Анналы аритмологии.* 2019; 16 (1): 42–6. DOI: 10.15275/annaritmol.2019.1.6
- Kovalev A.S., Filatov A.G., Bokeriya O.L., Bokeriya L.A. Stepwise approach to interventional treatment of idiopathic persistent atrial fibrillation (results of a pilot study). *Annals of Arrhythmology.* 2019; 16 (1): 42–6 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2019.1.6

Поступила 09.12.2021

Принята к печати 17.02.2022

© Е.А. АРТЮХИНА, З.И. САТИНБАЕВ, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616-089.819.1

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.5

## КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ «ИНДЕКС АБЛАЦИИ»

*Тип статьи: обзорная статья*

**Е.А. Артюхина<sup>1</sup>, З.И. Сатинбаев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, 115093, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы, 2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Российская Федерация

Артюхина Елена Александровна, д-р мед. наук, заведующий отделением; orcid.org/0000-0001-7065-0250  
Сатинбаев Замирбек Иматиллаевич, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением; orcid.org/0000-0001-9521-1457, e-mail: amplatzer007@mail.ru

*Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный вид нарушения ритма сердца, встречающийся в популяции у 1,7% женщин и 2,2% мужчин. Изоляция легочных вен с использованием катетерной абляции (КА) – это вариант лечения симптоматической ФП, представленный в клинических рекомендациях и наиболее часто используемый в качестве терапии первого или второго ряда после антиаритмической терапии. Однако частота рецидивов ФП после абляции остается высокой, несмотря на использование новых технологий и катетеров с датчиками давления «сила контакта» (Contact-Force) и интегралом «сила-время» (Force-Time integral). Данные катетеры широко используются при катетерной абляции, но сила тока/контакта не учитывает радиочастотную силу. Поэтому оценить достоверную глубину повреждения не представляется возможным. Восстановление проведения патологических импульсов между легочными венами и по левому предсердию после успешной катетерной абляции приводит к рецидивам ФП. Технология индекс абляции (ИА) (ablation index) – это новый маркер качества абляции, объединяющий силу контакта, время и силу тока в одной формуле. Данная технология позволяет получить трансмуральное повреждение миокарда при радиочастотной абляции, при этом минимизирует фатальные осложнения, такие как тампонада сердца. При сравнении абляции с использованием технологии ИА и стандартной методики при изоляции легочных вен частота рецидива аритмии в течение 12 мес G. Dhillon et al., A. Hussein et al., T. Philips et al. показали в своих исследованиях статистически значимую разницу. Частота развития ФП/предсердной тахикардии/трепетания предсердий была ниже в группе ИА (отношение рисков 0,35 [0,17, 0,73],  $p = 0,005$ ;  $I^2$  58%,  $p = 0,07$ ). Процедуры с использованием технологии ИА привели к значительному снижению частоты развития ФП, предсердной тахикардии, а также трепетания предсердий, что связывают с более коротким периодом флюороскопии и абляции при одинаковом общем времени самой процедуры абляции. Частота первичной изоляции была выше в группе ИА, а частота острой реконнекции легочных вен – ниже. Абляция с использованием технологии ИА по безопасности идентична традиционной абляции. Исследования с большим размером выборки необходимы для определения уровня безопасности технологии ИА.*

*Ключевые слова:* индекс абляции, фибрилляция предсердий, изоляция легочных вен, радиочастотная абляция, трехмерная навигация

## CATHETER ABLATION USING “ABLATION INDEX” TECHNOLOGY

**E.A. Artyukhina<sup>1</sup>, Z.I. Satinbaev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Vishnevskiy Institute of Surgery, Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> Botkin City Clinical Hospital, Moscow, 125284, Russian Federation

Elena A. Artyukhina, Dr. Med. Sci., Head of Department; orcid.org/0000-0001-7065-0250

Zamirbek I. Satinbaev, Cardiovascular Surgeon, Head of Department; orcid.org/0000-0001-9521-1457, e-mail: amplatzer007@mail.ru

*Atrial fibrillation (AF) is the most common type of heart rhythm disorder. In the population, 1.7% of women and 2.2% of men have AF. Pulmonary vein isolation using catheter ablation (CA) is a clinical practice guide-*



line option for symptomatic AF and is most used as first- or second-line therapy after antiarrhythmic therapy. However, the recurrence rate of AF after ablation remains high despite the use of new technologies and catheters with pressure sensors (Contact-Force) and force-time integral (Force-Time integral). These catheters are widely used in catheter ablation, but current/contact strength does not account for RF strength. Therefore, it is not possible to estimate the reliable depth of damage. Restoration of the conduction of pathological impulses between the pulmonary veins and in the left atrium after successful catheter ablation leads to recurrence of AF. Ablation Index (AI) technology is a new marker of ablation quality that combines contact strength, time, and current strength in one formula. This technology allows to obtain transmural myocardial damage with radiofrequency application, while minimizing fatal complications such as cardiac tamponade. When comparing ablation using AI technology and the standard technique for isolation of pulmonary veins, the frequency of arrhythmia recurrence within 12 months G. Dhillon et al., A. Hussein et al., T. Philips et al. showed a statistically significant difference in their studies. The incidence of AF/atrial tachycardia/atrial flutter was lower in the AI group (HR, 0.35 [0.17, 0.73],  $p=0.005$ ;  $I^2$ , 58%,  $p=0.07$ ). Procedures using AI technology resulted in a significant reduction in the incidence of AF, atrial tachycardia, and atrial flutter, which is associated with a shorter period of fluoroscopy and ablation with the same total time of the ablation procedure itself. The rate of primary isolation was higher in the AI group, and the rate of acute pulmonary vein reconnection was lower. Ablation using AI technology is identical in safety to traditional ablation. Studies with large sample sizes are needed to determine the level of safety of AI technology.

**Keywords:** ablation index, atrial fibrillation, isolation of pulmonary veins, radiofrequency ablation, three-dimensional navigation

## Введение

Изоляция легочных вен с использованием катетерной аблации (КА) — это вариант лечения симптоматической фибрилляции предсердий (ФП), представленный в клинических рекомендациях и наиболее часто используемый в качестве терапии первого или второго ряда после антиаритмической терапии [1–5]. Существует две технологии для изоляции легочных вен при КА: радиочастотная технология и криоаблация.

Частота рецидивов ФП после аблации остается высокой, несмотря на использование новых технологий и датчиков «сила контакта» (СК) (Contact-Force) и интеграла «сила-время» (ИСВ) (Force-Time integral). Катетер с использованием датчика силы тока/контакта широко используется при КА, но сила тока/контакта не учитывает радиочастотную силу [6]. Недостаточная радиочастотная подача/поток может привести к формированию субоптимального повреждения, а чрезмерная — к таким осложнениям, как тампонада сердца [7].

Реконнекция между легочными венами и левым предсердием приводит к рецидивам всех типов ФП после успешной аблации [8–10]. Таким образом, длительная изоляция легочных вен необходима для предотвращения рецидивов аритмий. Однако соотношение легочных вен, которые остаются хронически изолированными после радиочастотной аблации (РЧА), остается низким [1, 11, 12]. Можно сказать, что технология индекс аблации (ИА) (ablation index) — это новый маркер качества аблации, объединяю-

щий силу контакта, время и силу тока в одной формуле [13, 14].

Позднее восстановление ткани после аблации можно назвать ахиллесовой пятой РЧА, с поздней реконнекцией как минимум одной легочной вены примерно у 70% пациентов даже после успешно завершённой острой изоляции легочных вен. Введение катетеров, чувствительных к силе контакта, и использование ИСВ-аблации улучшило исход процедур, но не до необходимого уровня. От 38 до 65% пациентов имеют позднюю реконнекцию легочных вен [12]. ИА — новый маркер качества поражения при аблации, объединяющий силу прижатия, силу тока и время в формуле, которая в доклинических исследованиях точно оценивала глубину поражения при аблации [13, 14]. Формула ИА представлена ниже, где константы заменены буквами.

$$\text{Индекс аблации} = (K \times \int_0^t CF^a(\tau) P^b(\tau) d\tau)^c,$$

где CF — сила контакта (contact force); P — сила тока (power); d — время воздействия (application duration). Формула была недавно внедрена для мониторинга качества повреждения при аблации в автоматизированную систему оценки повреждения (VisiTag) в CARTO 3, Version 4, 3D-электроанатомической системы картирования (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, США). Мультицентровое ретроспективное исследование, включавшее в себя пациентов, которым проводились повторные РЧА в течение 2 мес, представило данные о минимальной зоне ранней реконнекции легочных вен при применении ИА (рис. 1) [13, 15].

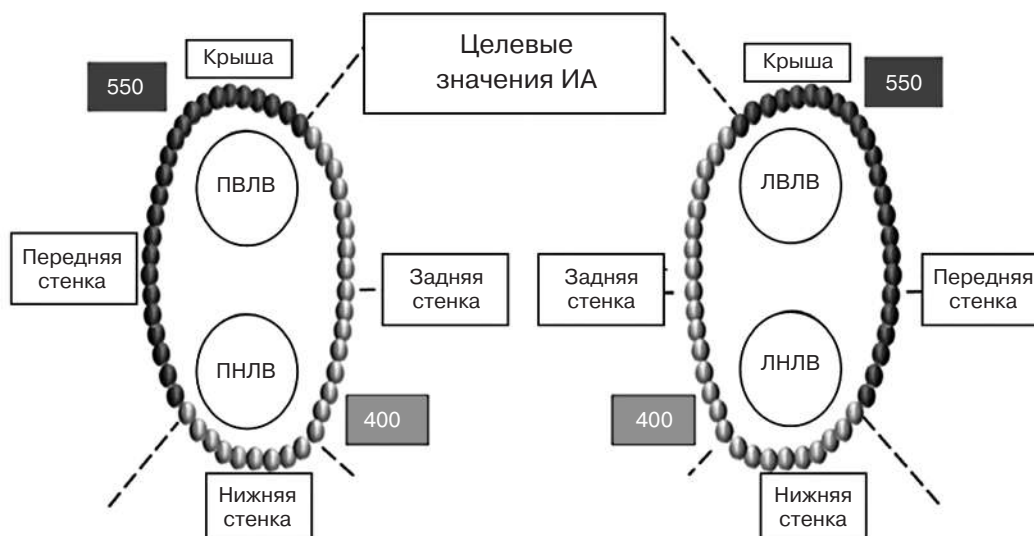


Рис. 1. Передний сегмент/крыша и задний/нижний сегмент, а также целевые значения ИА для данных зон. Черные точки представляют собой участки повреждения при абляции 550 и более, серые – целевые значения при абляции 400 и более, но менее 550.

ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена; ПВЛВ – правая верхняя легочная вена; ПНЛВ – правая нижняя легочная вена [15]

## Сравнение радиочастотной и криоабляции

Изоляция легочных вен является наиболее важной стратегией абляции при ФП. Однако для проведения безопасной и точной РЧА под 3D-контролем необходимы определенные навыки. Были разработаны новые катетеры с альтернативными источниками энергии. Многие из таких катетерных технологий основаны на системах баллонной абляции, использующих разные источники энергии – криоэнергию, лазер и радиочастоты [16, 17]. Среди них криоабляция – это наиболее распространенный метод, который рекомендован существующими руководствами как альтернатива РЧА [1, 4]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях сравнивали эффективность и безопасность применения радиочастотного и криобаллонного катетеров [18–20]; однако только некоторые из таких опубликованных исследований включали в себя передовые технологии, применяемые при КА [19, 21, 22]. Более того, исследование FIRE AND ICE, включившее в себя более современные технологии, нельзя назвать полноценным [23, 24]. В частности, было использовано около 75% криобаллонов второго поколения для криоабляции, а катетеров второго поколения для РЧА было применено только у 25%. Таким образом, материалов исследования было недостаточно для сравнения результатов применения более современных технологий [25, 26].

Использование технологии ИА в РЧА позволяет проводить изоляцию легочных вен с отсутствием рецидивов аритмии после процедуры в течение 12 мес [27]. Один из недостатков криоабляции заключается в том, что она зависит от размеров и анатомии легочных вен и что место абляции обычно расположено дистально у пациентов с леворасположенными общими легочными венами или широкими воронкообразными венами. Точечная РЧА имеет преимущества в гибкости катетеров при абляции разных анатомических вариантов легочных вен. До использования технологии ИА это преимущество ставилось под сомнение из-за высокой частоты реконнекций, однако сейчас технология ИА показала высокую частоту стойкой изоляции легочных вен и это преимущество вышло на первый план.

Из-за отсутствия исследований, напрямую сравнивающих результаты ИА и криоабляции, F. Solimene et al. провели скорректированное непальное сравнение для оценки влияния ИА на частоту рецидивов аритмии в сравнении с криоабляцией через 12 мес после КА с учетом разных протоколов и участников исследований. Настоящий анализ приводит четкие доказательства преимущества использования катетеров ThermoCool Smart Touch в рамках технологии ИА и катетера Arctic Front Advance для криоабляции. В некорректированном сравнении у пациентов после ИА отмечался лучший исход, чем

у общей группы после криоабляции [14]. При проведении скорректированного сравнения для минимизации различий между группами пациентов было также доказано, что в группе ИА исход лучше (59% уменьшение в частоте, отношение рисков (ОР) 0,41, доверительный интервал (ДИ) 95%, 0,20–0,85). Когда данные F. Solimene et al. и A. Hussein et al. были объединены, использование ИА привело к 39% уменьшению рецидива аритмии в течение 12 мес по сравнению с результатами криоабляции (ОР 0,61, ДИ 95%, 0,32–1,15) [14, 15]. Уменьшение относительной эффективности ИА после объединения обеих баз данных было связано с более низкой оценкой абсолютной эффективности ИА (суммарная вероятность рецидива аритмии 0,12, 95% ДИ 0,08–0,16) по сравнению с данными F. Solimene et al. (суммарная вероятность 0,09, 95% ДИ 0,05–0,14) [14]. Этот результат был ожидаем, так как некорректированное сравнение индивидуальных данных пациентов с пароксизмальной формой ФП и ИА A. Hussein et al. с объединенными данными криобаллонной абляции показало отсутствие разницы в частоте рецидивов аритмии (ОР 0,98, 95% ДИ 0,42–2,29) (рис. 2) [15].

При кросс-секционном сравнении было предположено, что время проведения процедуры с технологией ИА и длительность криоабляции идентичны. Среднее время проведения процедуры первого типа варьировало в пределах

95–175 мин [28], в то время как продолжительность криоабляции составляла 90,5–250,5 мин [29]. В среднем длительность флюороскопии при ИА меньше, 5–11,9 мин [28] по сравнению с промежутком в 0–61 мин при криобаллонной абляции [29].

Контакт между концом катетера и тканью, длительность и сила воздействия, импеданс и температура являются важными детерминантами размера и глубины поражения при последовательной РЧА [27]. В течение последних 10 лет несколько новых характеристик способствовали расширению возможностей мониторинга поражений при РЧА: позволяли проводить безопасную и эффективную изоляцию легочных вен вместе с образованием стойких непрерывных трансмуральных поражений. Использование современных технологий РЧА значительно уменьшает частоту повторных абляций после первой изоляции легочных вен и частоту реконнекции легочных вен во время второй процедуры изоляции легочных вен, как было показано в двух крупных одноцентровых исследованиях [30, 31]. Недавнее исследование подтвердило, что реконнекция легочных вен не встречалась у большинства пациентов после одной процедуры изоляции легочных вен с использованием ИА и протокола CLOSE [32]. Это может объяснять результаты нашего анализа, который показал значительно более низкую

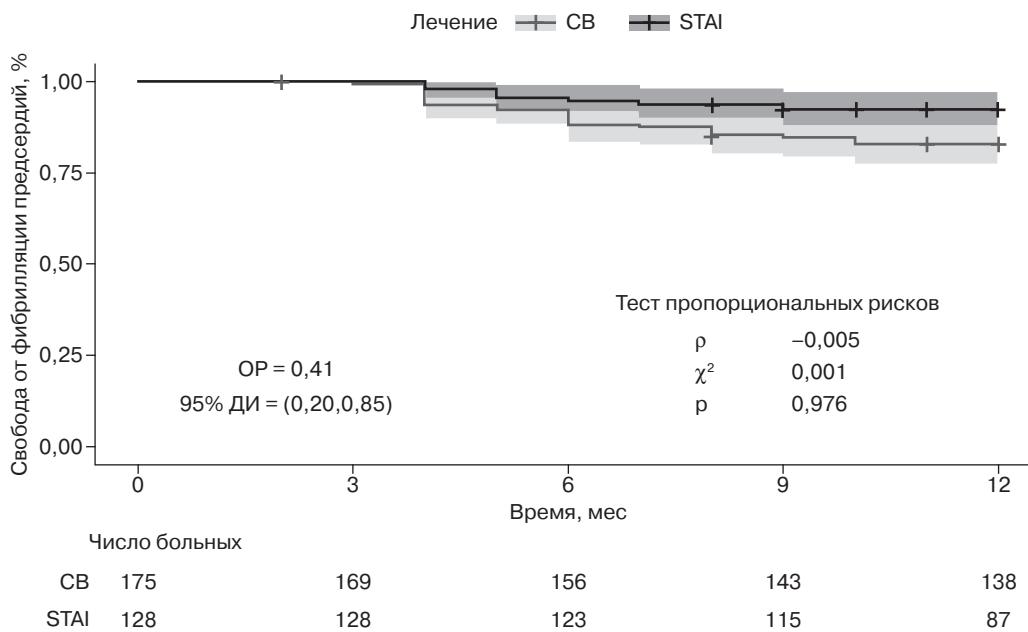


Рис. 2. Кривая свободы от фибрилляции предсердий Каплана–Мейера: сравнение данных F. Solimene et al. с объединенными исследованиями по криоабляции [15].

CB – криобаллон второго поколения; STAI – ThermoCool SmartTouchtm с технологией ИА

частоту рецидивов пароксизмальной ФП в течение 12 мес после аблации, чем было продемонстрировано ранее [20, 21].

### Сравнение аблации с использованием технологии ИА и стандартной методики при изоляции легочных вен

Приводим метаанализ R. Pranata et al., в который было включено 1727 участников из 5 исследований, 1081 (62,6%) прошли через аблацию с использованием технологии ИА (группа сравнения) и 646 (37,4%) прошли через стандартную процедуру аблации (контрольная группа). Частота пароксизмальной ФП была 49,8%, а персистирующей – 51,2% [27].

*Частота развития ФП/предсердной тахикардии/трепетания предсердий* в течение 12 мес. G. Dhillon et al., A. Hussein et al., T. Philips et al. показали в своих исследованиях статистически значимую разницу в 12-месячном исходе: 10,8 против 13,3%, 17 против 37% и 6 против 20% соответственно в пользу методики ИА [15, 26, 32]. Частота развития ФП/предсердной тахикардии/трепетания предсердий была ниже в группе ИА (ОР 0,35 [0,17, 0,73],  $p=0,005$ ;  $I^2$  58%,  $p=0,07$ ).

*Первая изоляция легочных вен.* Изоляция легочных вен при первой же аблации с технологией ИА в трех исследованиях: G. Dhillon et al. – 82 против 34%, A. Hussein et al. – 87 против 84% и T. Philips et al. – 98 против 54%. Объединенный анализ трех исследований показал, что ОР 11,29,  $p<0,001$ ;  $I^2$  58%,  $p=0,09$  [26, 32].

*Ранняя реконнекция легочных вен.* G. Dhillon et al. в своих исследованиях сообщили о ранней реконнекции легочных вен (14 против 24%) и сравнительно низкой ее встречаемости в группе ИА. Схожие данные опубликовали также A. Hussein et al. и T. Philips et al.: 6 против 11% и 3 против 18% соответственно. Объединенный ОР для ранней реконнекции легочных вен составил 0,43 [0,29, 0,64],  $p<0,001$ ;  $I^2$  46%,  $p=0,16$  [15, 26, 32].

*Время процедуры.* В двух исследованиях было продемонстрировано, что ИА уменьшает время флюороскопии, другие два исследования также показали уменьшение продолжительности процедуры, но без статистической значимости. В одном исследовании не сообщалось о времени проведения флюороскопии. При объединенном анализе в группе ИА отмечалось уменьшение времени флюороскопии: 1,62 [2,62, 0,62] мин,  $p=0,001$ ;  $I^2$  51%,  $p=0,13$ . Во всех 5 исследованиях было отмечено более короткое время аблации

в группе ИА. При объединенном анализе время аблации составило 9,96 [–17,16, 2,76] мин,  $p<0,001$ ;  $I^2$  –95%,  $p<0,001$ . О более коротком времени процедуры в группе ИА говорилось в трех исследованиях, в то время как в двух не было статистически значимых различий. При объединенном анализе результаты группы ИА не отличались от итогов стандартной процедуры аблации. При анализе чувствительности и исключении одного исследования гетерогенность общего времени аблации и процедуры не снижалась.

*Осложнения.* Осложнения встречались чаще в группе стандартной аблации, но различия не были статистически значимыми. В исследовании G. Dhillon et al. отмечался один перикардит и две венозные гематомы в проекции илиофemorального венозного сегмента. У N. Reinsch et al. 7 и 17 тампонад сердца произошли в группе ИА и стандартной аблации соответственно [33]. A. Hussein et al. сообщили об одном параличе диафрагмального нерва и одной ретроперитонеальной гематоме, случившейся в группе стандартной аблации [15]. T. Philips et al. привели данные о тампонаде сердца, потребовавшей перикардиоцентеза и более длительной госпитализации [26]. В одном исследовании сообщалось о более частых осложнениях в группе ИА (один перикардиальный выпот и две паховые гематомы, не требующие вмешательств), но при проведении метаанализа стало ясно, что эти данные статистически не значимы. При проведении анализа чувствительности и исключении исследования N. Reinsch et al. частота осложнений статистически значимо не менялась [33].

### Выводы

Процедуры с использованием технологии ИА привели к значительному снижению частоты развития ФП, предсердной тахикардии, а также трепетания предсердий, что связывают с более коротким периодом флюороскопии и аблации при одинаковом общем времени самой процедуры аблации. Частота первичной изоляции была выше в группе ИА, а частота острой реконнекции легочных вен ниже. Аблация с использованием технологии ИА по безопасности идентична традиционной аблации. Длительное ЭКГ-мониторирование рекомендуется для определения асимптоматических предсердных аритмий. Наконец, исследования с большим размером выборки необходимы для определения уровня безопасности технологии ИА.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список/References

1. Бокерия Л.А., Филатов А.Г. Картирование аритмий. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (1): 5–13.  
Bockeria L.A., Filatov A.G. Mapping of arrhythmias. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2012; 9 (1): 5–13 (in Russ.).
2. Филатов А.Г., Ковалев А.С. Отдаленные результаты применения конвергентных методик радиочастотной абляции левого предсердия у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (3): 22–30.  
Filatov A.G., Kovalev A.S. Remote results of the application of the convergent methods of left atrial radiofrequency ablation in patients with different atrial fibrillations. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2012; 9 (3): 22–30 (in Russ.).
3. Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Ковалев А.С. Влияние исходных параметров электромеханического ремоделирования левого предсердия на эффективность радиочастотной абляции у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (2): 118–29. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.6  
Bockeria L.A., Filatov A.G., Kovalev A.S. The impact of initial electromechanical remodeling of left atrium on the outcome of radiofrequency ablation in patients with different types of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2014; 11 (2): 118–29 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.6
4. Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Яхьяев Я.Б. и др. Методика интраоперационного эпикардального картирования предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (2): 48–56.  
Bockeria L.A., Filatov A.G., Yakh'yaev Ya.B., Technique of intraoperative atrial epicardial mapping in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2012; 9 (2): 48–56 (in Russ.).
5. Васковский В.А., Сергуладзе С.Ю. Возможности и перспективы хирургического лечения фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2016; 13 (2): 64–72. DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.1  
Vaskovskiy V.A., Serguladze S.Yu. Possibilities and prospects of surgical treatment of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii (Annals of Arrhythmology)*. 2016; 13 (2): 64–72 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2016.2.1
6. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (38): 2893–962.
7. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al., 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017; 14 (10): e275–444.
8. Cappato R., Negroni S., Pecora D. et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (13): 1599–604.
9. Nanthakumar K., Plumb J.V., Epstein A.E. et al. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation*. 2004; 109 (10): 1226–9.
10. Ouyang F. et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010; 122 (23): 2368–77.
11. Neuzil P., Reddy V.Y., Kautzner J. et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6 (2): 327–33.
12. Kautzner J., Neuzil P., Lambert H. et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17 (8): 1229–35.
13. Das M., Jonathan J.L., Gareth J. W. et al. AI, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace*. 2017; 19 (5): 775–83.
14. Solimene F., Vincenzo S., Gergana S. et al. Safety and efficacy of atrial fibrillation ablation guided by AI module. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2019; 54 (1): 9–15.
15. Hussein A., Stabile G., Dawkins K. et al. Use of ai-guided ablation results in high rates of durable pulmonary vein isolation and freedom from arrhythmia in persistent atrial fibrillation patients: the PRAISE study results. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2018; 11 (9): e006576.
16. Kuck K.H., Hoffmann B.A., Sabine E. et al. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the gap-atrial fibrillation-german atrial fibrillation competence network 1 trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016; 9 (1): e003337.
17. Mikhaylov E.N., Lebedev D.S., Pokushalov E.A. et al. Outcomes of cryoballoon ablation in high- and low-volume atrial fibrillation ablation centres: a russian pilot survey. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 591603.
18. Davtyan K., Shatakhtsyan V., Poghosyan H. et al. Radiofrequency versus cryoballoon ablation of atrial fibrillation: an evaluation using ECG, holter monitoring, and implantable loop recorders to monitor absolute and clinical effectiveness. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 3629384.
19. Kuck K.H., Brugada J., Fürnkranz A. et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2235–45.
20. Hunter R.J., Baker V., Finlay M. et al. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the cryo versus RF trial). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26 (12): 1307–14.
21. Luik A., Radzewitz A., Kieser M. et al. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority freeze AF study. *Circulation*. 2015; 132 (14): 1311–9.
22. Perez-Castellano N., Fernández-Cavazos R., Moreno J. et al. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (1): 8–14.
23. Gunawardene M.A., Hoffmann B.A., Schaeffer B. et al. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace*. 2018; 20 (1): 43–9.
24. Kuck K.H., Brugada J., Schlüter M. et al. The FIRE AND ICE trial: what we know, what we can still learn, and what we need to address in the future. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (24): e010777.
25. Kuck K.H., Brugada J., Schlüter M. et al. Repeat ablation for atrial fibrillation recurrence post cryoballoon or radiofrequency ablation in the FIRE AND ICE Trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019; 12 (6): e007247.
26. Taghji P., Haddad M., Philips T. et al. Evaluation of a strategy aiming to enclose the pulmonary veins with contiguous and optimized radiofrequency lesions in paroxysmal atrial fibrillation: a pilot study. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018; 4 (1): 99–108.

27. Pranata R., Vania R., Huang I. Ablation-index guided versus conventional contact-force guided ablation in pulmonary vein isolation – systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2019; 19 (4): 155–60. DOI: 10.1016/j.ipej.2019.05.001
28. Patel N., Patel K., Shenoy A. et al. Cryoballoon ablation for the treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019; 15 (3): 230–8.
29. Mohanty S., Trivedi C., Gianni C. et al. Procedural findings and ablation outcome in patients with atrial fibrillation referred after two or more failed catheter ablations. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017; 28 (12): 1379–86.
30. Sandorfi G., Rodriguez-Mañero M., Saenen J. et al. Less pulmonary vein reconnection at redo procedures following radiofrequency point-by-point antral pulmonary vein isolation with the use of contemporary catheter ablation technologies. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018; 4 (12): 1556–65.
31. De Pooter J., Strisciuglio T., Haddad M. et al. Pulmonary vein reconnection no longer occurs in the majority of patients after a single pulmonary vein isolation procedure. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019; 5 (3): 295–305.
32. Dhillon G., Ahsan S., Honarbakhsh S. et al. A multicentered evaluation of ablation at higher power guided by AI: Establishing ablation targets for pulmonary vein isolation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019; 30 (3): 357–65.
33. Reinsch N., Fütting A., Buchholz J. et al. Influence of ablation index on the incidence of cardiac tamponade complicating pulmonary vein isolation. *Herz.* 2021; 46: 228–34. DOI: 10.1007/s00059-020-04988-y

Поступила 17.03.2022  
Принята к печати 24.03.2022

**Рубрика: неинвазивная аритмология**

© Л.Н. ХУБУЛОВА, И.Я. КЛИМЧУК, О.Л. БОКЕРИЯ, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.12-008.313.2:616.831

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.6

**ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ИНСУЛЬТЫ У ЖЕНЩИН С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРОИСХОДЯТ ЧАЩЕ И ПРОТЕКАЮТ ОПАСНЕЕ?***Тип статьи: обзорная статья***Л.Н. Хубулова, И.Я. Климчук, О.Л. Бокерия**

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

Хубулова Лейла Николаевна, аспирант; orcid.org/0000-0002-4161-2244, e-mail: Khubulovaleila@gmail.com

Климчук Игорь Ярославович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;

orcid.org/0000-0003-2984-3311

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН

*Ишемический инсульт — это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с повреждением ткани мозга, возникающее вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу головного мозга, что приводит к патологическим изменениям функций мозга, иногда необратимым. Ишемический инсульт обусловлен недостаточностью кровоснабжения определенного участка головного мозга по причине снижения мозгового кровотока, тромбоза или эмболии, которые в свою очередь могут быть связаны с основными заболеваниями сосудов, сердца или крови. Около 25–30% ишемических инсультов возникают в результате кардиогенной эмболии, основной причиной которой является фибрилляция предсердий (ФП).*

*Ишемические инсульты, ассоциированные с ФП, имеют более тяжелое клиническое течение, чем инсульты, возникшие вследствие некардиальных причин. Различия в тяжести ОНМК, связанные с принадлежностью к тому или иному полу, наблюдаются только у пациентов с инсультом с ФП. Женщины с ФП не только имеют повышенный риск возникновения ОНМК в сравнении с мужчинами, но и у них отмечается его более тяжелое клиническое течение.*

*Установленные факторы риска у женского пола были использованы для построения нескольких схем стратификации риска и правил клинического прогнозирования тромбоэмболизма, наиболее распространенной из которых является шкала стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП — CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.*

*В данной статье рассмотрены гендерные различия, указывающие на женский пол как на неблагоприятный фактор риска развития и течения ОНМК, инвалидизации и дальнейшего качества жизни после них. Исследования, оценивающие потенциальные биологические причины, такие как различия в протромботическом состоянии, мозговом кровотоке, генетической предрасположенности и социокультурных причинах, таких как задержка медицинской помощи, низкая приверженность к антикоагулянтной терапии, могут улучшить профилактику и лечение ОНМК у женщин и мужчин.*

*Ключевые слова: фибрилляция предсердий, женский пол, инсульт, гендерные различия, антикоагулянты*

**ARE STROKES IN WOMEN WITH ATRIAL FIBRILLATION MORE COMMON AND DANGEROUS?****L.N. Khubulova, I.Ya. Klimchuk, O.L. Bockeria**

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Leyla N. Khubulova, Resident Physician; orcid.org/0000-0002-4161-2244, e-mail: Khubulovaleila@gmail.com

Igor' Ya. Klimchuk, Cand. Med. Sci., Junior Researcher; orcid.org/0000-0003-2984-3311

Olga L. Bockeria, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of RAS, Chief Researcher

*Ischemic stroke is characterized by the sudden loss of blood circulation to an area of the brain, resulting in a corresponding loss of neurologic function. Acute ischemic stroke is caused by thrombotic or embolic occlusion of a cerebral artery. Atrial fibrillation (AF) is the cause of stroke in 20–30 percent of cases.*

*Ischemic strokes associated with atrial fibrillation have a more severe current than strokes due to noncardiac causes. Sex-specific stroke rates are higher in women. Stroke has a greater effect on women than men.*

*A factor in females were suggested that the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score had the best predictive performance for stroke events.*

*This article dedicated to gender differences a risk factor for the development, course of strokes, disability and further quality of life after them. Currently, few is known about the causes at the core of the mechanisms. Research dedicated to stroke prevention and treatment in women and men can improve. Research on biological causes such as differences in prothrombotic status, cerebral blood flow, genetic predisposition and socio-cultural causes such as delayed medical care, low adherence to anticoagulant therapy can improve the prevention and treatment of stroke in women and men.*

*Keywords: atrial fibrillation, female sex, stroke, gender differences, anticoagulants*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся разновидность наджелудочковой аритмии с хаотической электрической активностью предсердий, при которой частота импульсов достигает 350–700 в минуту, что исключает возможность их координированного сокращения [1].

Как правило, сама ФП редко приводит к резко выраженным нарушениям системной гемодинамики, однако смертность у больных с ФП увеличивается вдвое по сравнению с пациентами без ФП. Увеличение летальности обусловлено главным образом прогрессированием хронической сердечной недостаточности и развитием тромбоемболических осложнений, в первую очередь, кардиоэмболических мозговых инсультов [2]. Как известно, самым грозным осложнением ФП является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, которое может служить проявлением данной аритмии [3]. Именно церебральная эмболия является ведущей причиной ишемического инсульта в 25–30% всех случаев [4]. Ишемические инсульты при ФП обычно являются результатом кардиогенной эмболии крупной мозговой артерии, поэтому они более обширны, более тяжело протекают, и следовательно, исход их, как правило, характеризуется более стойкой инвалидизацией, повышенной летальностью по сравнению с ишемическими инсультами, возникшими по некардиальным причинам [5].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом, достигая 9% среди лиц старше 80 лет в России, превышая 17% в США в той же возрастной группе [6]. Частота развития ишемических инсультов у пациентов с ФП в среднем составляет 5% в год, что в 5–7 раз выше, чем у пациентов без ФП [3]. Каждое пятое ОНМК по

ишемическому типу является следствием ФП [3]. ФП может долго оставаться недиагностированной (бессимптомная ФП), а многие больные с ФП никогда не госпитализируются, соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, вероятнее всего, гораздо выше, чем по данным официальной статистики [7].

В России в 2019 г. отмечено увеличение хирургического лечения нарушений ритма сердца (НРС) — 32 154 вмешательства, причем при ФП выполнено 14 576 операций (на 8,4% больше, чем в предыдущем году), из них: радиочастотная абляция (РЧА) в 76,3% случаев, баллонная криоабляция — в 17,1% случаев, криодеструкция — в 0,6% случаев, операция «Лабиринт» — в 3,4% случаев [8], что свидетельствует о высокой заболеваемости населения, поэтому большое количество ресурсов направлено на решение этой задачи.

### *Кардиоэмболические инсульты на фоне фибрилляции предсердий*

Кардиоэмболические инсульты — это группа состояний, весьма гетерогенная по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу. Основными факторами риска их возникновения являются ФП, инфаркт миокарда и клапанная патология сердца [9]. Также имеют значение пожилой возраст, женский пол, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца [9]. Большинство церебральных эмболий происходят из полости сердца (отрыв части тромба с клапанов или стенок левого предсердия, чаще всего из ушка левого предсердия, реже — из полости левого желудочка) [10]. Имеются наблюдения, подтверждающие, что часть эмболий протекает бессимптомно, не сопровождаясь клинической картиной инсульта или транзиторной ишемической атаки [11]. При ФП в основе образования тромбов находится стаз крови в полости сердца.



Оторвавшаяся часть тромба (или тромб целиком) с током крови может попасть в любой орган-мишень, однако в 80% случаев клинически значимые эмболы попадают в церебральные сосуды. При этом начало заболевания, как и разрешение неврологического дефекта (в благоприятных случаях), происходит довольно быстро [11].

Говоря о роли кардиоэмболических инсультов в развитии летальных исходов у больных с ФП, следует отметить два обстоятельства. Во-первых, риск развития кардиоэмболического инсульта равноценен как при пароксизмальной и персистирующей, так и при постоянной форме ФП. Во-вторых, только антитромботическая терапия вызывает достоверное уменьшение смертности, связанной с ФП [12].

В ретроспективном когортном исследовании Swedish AF, в котором приняли участие 100 802 пациента с ФП, женский пол выступал независимым фактором риска развития инсульта [13].

Австралийскими учеными было исследовано 74 435 пациентов с ишемическим инсультом в период с марта 2003 г. по январь 2016 г. ФП отмечалась у 28% исследуемых, а инсульты у пациентов с данной аритмией носили более злокачественный характер, чем у лиц без ФП. Таким образом, ФП-ассоциированный инсульт является крайне актуальной клинической проблемой, так как каждый 4-й пациент с ОНМК по ишемическому типу имеет ФП. Авторы отметили, что ОНМК чаще встречалось у женщин, а также у них в большей степени отмечались такие негативные последствия, как дисфагия, нарушения зрения и потеря сознания, а через 3 мес оставались более значимыми физические и умственные нарушения [14].

В литературе мы встретили несколько гипотез, объясняющих данные различия, например, различной приверженностью к медикаментозной терапии.

#### *Антикоагулянтная терапия*

Общеизвестным является факт, что у пациентов с ФП в случае недостаточной антикоагуляции (международное нормализованное отношение – МНО > 2 у пациентов, получавших варфарин) возникают более тяжелые по клиническим проявлениям инсульты, а женщины с ФП, согласно современным данным, реже получают пероральные антикоагулянты в условиях первичной профилактики [15]. Ряд исследований продемонстрировали связь между женским полом

и риском развития инсульта, связанного с ФП. Во Фрамингемском исследовании сердца в двух когортных исследованиях с использованием датского и шведского реестров было показано, что женский пол был ассоциирован с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП, которые не принимали антикоагулянтной терапии [16]. В исследовании ATRIA ежегодный показатель тромбоэмболии у пациентов, не принимавших варфарин, составлял 3,5% у женщин против 1,8% у мужчин [17]. Женщины с дополнительными факторами риска, особенно пожилого возраста (>65 лет), подвергаются большему риску инсульта, даже при адекватной антикоагуляции, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции был одинаковым у обоих полов [17, 18]. Исследования Copenhagen City Heart [19], Japanese study [20] и Canadian study [21], в которых участвовали лица, как принимающие варфарин, так и не принимающие, сообщили о более высоком риске инсульта у женщин по сравнению с мужчинами. Для тех женщин, которые получают перорально антагонисты витамина К, исследования продемонстрировали неоптимальное МНО в сравнении с мужчинами с ФП [15, 17, 22].

Тем не менее, абсолютные различия в применении антикоагулянтов между полами невелики, поэтому маловероятно, что наблюдаемое влияние пола на тяжесть инсульта у пациентов с ФП полностью объясняется различиями в применении антикоагулянтов у мужчин и женщин [23]. В недавних исследованиях есть данные, что риск инсульта у женщин неизменно выше, чем у мужчин, несмотря на аналогичные показатели приверженности к приему варфарина [24].

Однако прослеживается разница между полами не только в приеме антикоагулянтов. Очевидно, что у женщин снижение факторов риска и их контроль достигаются сложнее. Например, женщины реже получают бета-адреноблокаторы и гиполипидемическую терапию до начала инсульта [25]. Кроме того, в исследовании Women's Health Initiative обнаружено, что только 64,3% женщин с АГ принимали гипотензивные препараты, а общий адекватный контроль артериального давления был достигнут только лишь в 36,1% случаев, а как известно, АГ – важнейший фактор риска развития ОНМК [26].

#### *Плазменные и эндотелиальные факторы свертывания*

Выявлены некоторые различия в коагуляционных факторах между полами. Данные, получен-

ные на лабораторных животных, свидетельствуют о том, что с возрастом происходят фенотипические изменения функции тромбоцитов, приводящие к их повышенной тромбогенности. Также в исследовании на лабораторных животных, в котором удаляли бета-рецептор эстрогена в тромбоцитах, как при естественном старении, наблюдаемом у женщин с возрастом, выявлено увеличение рецепторов фибриногена и прокоагулянтной поверхностной экспрессии Р-селектина [27]. Р-селектин представляет собой белок клеточной поверхности, находящийся в эндотелиальных клетках и теле активированных тромбоцитов. Увеличение экспрессии Р-селектина, в свою очередь, приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и моноцитов, что связано с тяжестью ишемического инсульта и повторными сосудистыми событиями [28]. Кроме того, бета-эстрогенные рецепторы тромбоцитов являются защитными при окислительном стрессе, но они становятся недостаточными у лабораторных мышей в постменопаузе. Это приводит к потере жизнеспособности тромбоцитов и увеличению вероятности выпадения тромбогенных микрочастиц [27].

Известно, что фактор фон Виллебранда — важнейший фактор свертывания крови, который способствует тромбогенезу посредством прикрепления тромбоцитов к эндокарду ушка левого предсердия у пациентов с ФП [29]. Данные Роттердамского исследования свидетельствуют о том, что наличие ФП связано с более высоким уровнем фактора Виллебранда у женщин по сравнению с мужчинами [30].

#### *Анатомические и физиологические особенности сердечно-сосудистой системы*

Эти особенности могут быть причиной половых различий в степени тяжести инсульта у пациентов с ФП. Более высокая распространенность синдрома полного нарушения кровоснабжения передних отделов головного мозга у женщин с ФП, в сравнении с мужчинами, указывает на более частое окклюзионное поражение проксимальных сосудов у первых. К возможным механизмам этого явления относят тот факт, что внутричерепные и экстракраниальные сосуды у женщин значительно меньше в диаметре, и поэтому кардиогенные эмболы одинакового размера могут привести к более проксимальной окклюзии сосудов у женщин по сравнению с мужчинами [31].

Немаловажно, что женщины с ФП, как правило, имеют больший объем левого предсердия

и сниженную сократительную способность предсердий по сравнению с мужчинами, что может привести к увеличению риска тромбоза. Также показатели диастолической дисфункции у пожилых женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин, как и повышенные значения систолического артериального давления, что приводит к более раннему развитию ремоделирования сердечно-сосудистой системы и эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, повышает риск мозгового инсульта [10, 16].

Нарушение расслабления левого желудочка обуславливает снижение резервуарной функции и уменьшение внутривентрикулярного объема крови, повышения сосудистого тонуса. Возникающее в результате этого повышение давления в левом предсердии вызывает напряжение его стенки, что и определяет эндотелиальную дисфункцию предсердия и нарушение его сократимости [29, 32]. Таким образом, доказано, что диастолическая сердечная недостаточность (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса) является независимым фактором риска развития ОНМК при ФП [33].

Женский пол может быть фактором риска развития инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у лиц с ФП, что объясняется утолщением стенок левого желудочка, которое в сочетании с более высокой базовой частотой сердечных сокращений, в отличие от таковой у мужчин, приводит к более значимой субэндокардиальной ишемии [34].

#### *Женские половые гормоны*

Несомненно, имеет значение влияние половых гормонов, так как в переходный период менопаузы уровень эстрадиола снижается примерно на 60%. Риск ишемического инсульта у женщин удваивается в возрасте от 55 до 65 лет [35]. Эндогенный эстроген оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, свертываемость крови и сосудистый тонус, и опосредованно снижает количество пароксизмов ФП, однако полученные данные о связи эндогенных эстрогенов с риском сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инсульта неоднозначны [36].

Метаанализ 7 крупных рандомизированных исследований посвящен анализу заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе [включая Women's Health Initiative (WHI) и Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)], но D. Magliano et al. сообщили о повышенном риске инсульта, как в исследованиях с комби-

нированной гормональной терапией, так и в исследованиях с монотерапией эстрогенами [37]. Кроме того, С. Viscoli et al. обнаружили, что назначение заместительной терапии только эстрогенами после ишемического инсульта было связано с двукратным увеличением риска инсульта в течение первых 6 мес после рандомизации [38].

Потенциальное влияние половых гормонов на электрофизиологические свойства миокарда также было изучено в нескольких исследованиях. В то время как рецепторы эстрогена в сердечной ткани замедляют проводимость левого предсердия и продлевают его рефрактерность, прогестерон, вероятно, противодействует этим эффектам [39]. Прогестерон был связан с укорочением потенциала действия и интервала QT во время лютеиновой фазы менструального цикла. В одном из исследований было обнаружено, что у женщин с пароксизмальной формой ФП с ненарушенным менструальным циклом частота и длительность эпизодов ФП во время лютеиновой фазы значительно выше в сравнении с фолликулярной фазой менструального цикла. Выявлена обратная корреляция между концентрацией эстрогена в сыворотке крови и продолжительностью пароксизмов аритмии [40].

Выявлены различия в эффективном рефрактерном периоде предсердий в ответ на их быструю стимуляцию у мужчин и женщин. Степень укорочения предсердного эффективного рефрактерного периода была достоверно меньше у женщин в пременопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе и мужчинами соответствующего возраста, что свидетельствует о защитной роли эстрогенов [40].

Однако отмечена и отрицательная роль эстрогена – снижение фибринолитической активности, что потенциально может привести к увеличению в размерах и уплотнению кардиогенных эмболов [39].

Хотя заместительная гормональная терапия обладает некоторыми известными защитными эффектами на сердечно-сосудистую систему, нельзя пренебречь фактом, что экзогенный эстроген является синтетическим и биологически не идентичен эндогенным гормонам в пременопаузе. Эстроген обладает значительными протромботическими эффектами, включая усиление регуляции факторов свертывания и снижение регуляции антикоагулянтных белков [41]. Таким образом, влияние гормональной терапии на риск развития инсульта у женщин с ФП пред-

ставляет собой баланс между его защитными и протромботическими факторами. Снижение уровня эндогенных рецепторов эстрогена, как это происходит в менопаузе, способствует усилению выработки воспалительных цитокинов, особенно в сосудистой системе головного мозга, что еще больше способствует склонности к гиперкоагуляционному состоянию [42, 43]. Исходя из вышеизложенного, врач-клиницист должен учитывать индивидуальные колебания исходных уровней эндогенных эстрогенов.

#### *Шкала риска тромбоэмболических осложнений CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*

В 2009 г. на основе этих и других доказательств G. Lip et al. предложили схему Бирмингема 2009 г. (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), в которой женский пол впервые рассматривался как независимый фактор риска инсульта, связанного с ФП [44]. Американская ассоциация сердца, Американская школа кардиологии, Общество сердечного ритма и Европейское общество кардиологов в настоящее время рекомендуют использовать оценку CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для прогнозирования риска инсульта и как руководство для назначения антикоагулянтной терапии у лиц с ФП [45, 46]. Согласно шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, за каждый из перечисленных факторов присваивается 1 балл: застойная сердечная недостаточность, АГ, возраст 65–74 года, сахарный диабет, сосудистые заболевания (предшествующий инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклероз аорты), женский пол, а перенесенные в анамнезе инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия, а также возраст старше 75 лет оцениваются как 2 балла. Однако до сих пор не изучено влияние пола как дополнительного фактора риска у пациентов моложе 65 лет без других факторов риска. У женщин в возрасте моложе 65 лет с изолированной ФП ежегодный риск инсульта оценивается как очень низкий (то есть CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1) и, согласно современным европейским рекомендациям, антикоагулянтная терапия им не показана [47]. Однако женский пол может быть значительным фактором риска развития ФП только у лиц старше 75 лет [48]. В частности, по данным общенационального Датского реестра исследования лиц с ФП, включающего более 120 000 пациентов с данной аритмией, установлен коэффициент тромбоэмболии, который рассчитывается как 1,24/100 человеко-лет среди женщин в возрасте моложе

65 лет с изолированной ФП при однолетнем наблюдении [19]. Данные крупного исследования Copenhagen City Heart со средним сроком наблюдения 4,7 года свидетельствуют об удвоении риска смерти у женщин с ФП по сравнению с мужчинами с ФП [19]. Шведское общенациональное исследование, в котором приняли участие более 140 000 человек с ФП, показало, что ежегодный риск инсульта у женщин с ФП в возрасте моложе 65 лет составил 0,1–0,2% [13].

### Заключение

Таким образом, женский пол широко изучается как фактор риска развития инсульта и тромбоэмболии, связанных с ФП, и в большинстве исследований подтверждается данный факт [46, 47]. В настоящий момент доказано, что женский пол – значительный фактор риска развития ФП у лиц старше 65 лет [13, 19]. Установленные факторы и механизмы вероятных осложнений у женщин с ФП были использованы для построения нескольких схем стратификации риска и правил клинического прогнозирования тромбоэмболий. Наиболее распространенной является шкала стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП – шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, широко используемая с целью определения показаний к антикоагулянтной терапии.

Ученые НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева обладают огромным опытом хирургического лечения ФП как эндоваскулярным способом, так и посредством открытой хирургии в условиях искусственного кровообращения. В настоящее время проводится исследование о различной эффективности хирургического лечения ФП у мужчин и женщин. Уже сейчас ясно, что в лечении и профилактике ФП и ее осложнений в виде кардиоэмболических инсультов необходимо учитывать гендерные особенности.

На данный момент многое известно о механизмах, лежащих в основе гендерных различий риска ОНМК у лиц с ФП, таких как протромботическое состояние, мозговой кровоток, генетическая предрасположенность и социокультурные причины, а именно, задержка медицинской помощи, низкая приверженность к антикоагулянтной и иной медикаментозной терапии. Выявленные механизмы могут улучшить профилактику и лечение инсульта у женщин и мужчин.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список [References]

1. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155 (9): 819–26. DOI: 10.1093/aje/155.9.819. PMID 11978585.
2. Madan N., Itchhaporia D., Albert C.M., Aggarwal N.T., Volgman A.S. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women. *Heart Fail Clin.* 2019; 15 (1): 55–64. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.08.006. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30449380.
3. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005; 36 (6): 1115–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a. Epub 2005 May 5. PMID: 15879330.
4. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (21): e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Dec 2; 64 (21): 2305–7. PMID: 24685669.
5. Steger C., Pratter A., Martinek-Bregel M., Avanzini M., Valentin A., Slany J. et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1734–40. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.030
6. Клинические рекомендации: «Фибрилляция предсердий». Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, Центр хирургической интервенционной аритмологии. М.: 2017. Clinical recommendations «Atrial fibrillation». Moscow; 2017 (in Russ.).
7. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H.C. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007; 9 (11): 1006–23. DOI: 10.1093/europace/eum191. Epub 2007 Sep 25. PMID: 17897925.
8. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2019. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2020. Bokeria L.A. Cardiovascular surgery – 2019. Moscow; 2020 (in Russ.).
9. Babikian V.L., Caplan L.R. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology.* 2000; 54 (4): 797–801. DOI: 10.1212/wnl.54.4.797. PMID: 10690965.
10. Caplan L.R. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovasc Dis.* 2018; 45 (3-4): 149–153. DOI: 10.1159/000488063. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29587270.
11. Savelieva I., Camm A.J. Permanent atrial fibrillation in women: the prevalent role of risk factors and specific mechanisms determining outcome and quality of life. *Europace.* 2020; 22 (11): 1603–6. DOI: 10.1093/europace/eaab329. PMID: 33175983.
12. Cove C.L., Albert C.M., Andreotti F., Badimon L., Van Gelder I.C., Hylek E.M. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2014; 111 (3): 385–91. DOI: 10.1160/TH13-04-0347. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24305974.
13. Friberg L., Benson L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ.* 2012; 344: e3522. DOI: 10.1136/bmj.e3522
14. Lang C., Seyfang L., Ferrari J., Gattringer T., Greisenegger S., Willeit K. et al; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do Women With Atrial Fibrillation Experience More Severe Strokes? Results From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke.* 2017; 48 (3): 778–80. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015900. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28151397.
15. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L., Hansen P.R., Tolstrup J.S., Lindhardsen J. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial

- fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d124. DOI: 10.1136/bmj.d124. PMID: 21282258; PMCID: PMC3031123.
16. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D., Vasan R.S., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003; 290 (8): 1049–56. DOI: 10.1001/jama.290.8.1049. PMID: 12941677.
  17. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y., Hylek E.M., Henault L.E., Jensvold N.G., Go A.S. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005; 112 (12): 1687–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16157766; PMCID: PMC3522521.
  18. Kostopoulou A., Zeljko H.M., Bogossian H., Ciudin R., Costa F., Heijman J. et al.; on the behalf of the DAS-CAM participants-2017-2018. Atrial fibrillation-related stroke in women: Evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management. *Clin. Cardiol*. 2020; 43 (1): 14–23. DOI: 10.1002/clc.23284. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31691981; PMCID: PMC6954380.
  19. Friberg J., Scharling H., Gadsbøl N., Truelsen T., Jensen G.B.; Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am. J. Cardiol*. 2004; 94 (7): 889–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.023. PMID: 15464671.
  20. Inoue H., Atarashi H.; Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy. Risk factors for thromboembolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2000; 86 (8): 852–5. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01105-x. PMID: 11024400.
  21. Avgil Tsadok M., Jackevicius C.A., Rahme E. et al. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA*. 2012; 307: 1952–8. DOI: 10.1001/jama.2012.3490
  22. Rose A.J., Ozonoff A., Henault L.E., Hylek E.M. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J. Thromb. Haemost*. 2008; 6 (10): 1647–54. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03075.x. PMID: 18853483.
  23. Bhave P.D., Lu X., Girotra S., Kamel H., Vaughan Sarrazin M.S. Race and sex-related differences in care for patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1406–12. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.031
  24. Sugiura S., Fujii E., Senga M., Sugiura E., Nakamura M., Ito M. Clinical features of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2012; 34 (1): 59–63. DOI: 10.1007/s10840-011-9633-6. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22190167.
  25. Glader E.L., Stegmayr B., Norrving B., Terént A., Hulter-Asberg K., Wester P.O. et al.; Riks-Stroke Collaboration. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*. 2003; 34 (8): 1970–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000083534.81284.C5. Epub 2003 Jul 10. PMID: 12855818.
  26. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., Black H.R., Manson J., Wong N. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000; 36 (5): 780–9. DOI: 10.1161/01.hyp.36.5.780. PMID: 11082143.
  27. Jayachandran M., Karnicki K., Miller R.S., Owen W.G., Korach K.S., Miller V.M. Platelet characteristics change with aging: role of estrogen receptor beta. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2005; 60 (7): 815–9. DOI: 10.1093/gerona/60.7.815. PMID: 16079202.
  28. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J., Watala C., Kozubski W. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb. Haemost*. 2012; 107 (2): 346–55. DOI: 10.1160/TH11-05-0345. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22234746.
  29. Ammash N., Konik E.A., McBane R.D., Chen D., Tange J.I., Grill D.E. et al. Left atrial blood stasis and Von Willebrand factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2019; 31 (11): 2760–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232991. PMID: 21852562.
  30. Rosamond W., Flegal K., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117 (4): e25–146. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998. Epub 2007 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2010 Jul 6; 122 (1): e10. Kissela, Bret [corrected to Kissela, Brett]. PMID: 18086926.
  31. Lindeklev H.M., Valen-Sendstad K., Morgan M.K., Mardal K.A., Faulder K., Magnus J.H. et al. Sex differences in intracranial arterial bifurcations. *Gen. Med*. 2010; 7: 149–55. DOI: 10.1016/j.genm.2010.03.003.
  32. Yamauchi K., Furui H., Taniguchi N., Sotobata I. Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 concentrations in patients with atrial fibrillation. *Jpn. Heart J*. 1986; 27 (4): 481–7. DOI: 10.1536/ihj.27.481. PMID: 2946878
  33. Gage B.F., van Walraven C., Pearce L., Hart R.G., Koudstaal P.J., Boode B.S., Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004; 110 (16): 2287–92. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93. Epub 2004 Oct 11. PMID: 15477396.
  34. Soliman E.Z., Lopez F., O'Neal W.T., Chen L.Y., Bengtson L., Zhang Z.M. et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2015; 131 (21): 1843–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918127; PMCID: PMC4447576.
  35. Conway D.S., Heeringa J., Van Der Kuip D.A., Chin B.S., Hofman A., Wittman J.C., Lip G.Y. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003; 34 (2): 413–7. DOI: 10.1161/01.str.0000051728.85133.32. PMID: 12574552.
  36. Heppell R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M., Davies J.A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997; 77 (5): 407–11. DOI: 10.1136/hrt.77.5.407. PMID: 9196408; PMCID: PMC484760.
  37. Magliano D.J., Rogers S.L., Abramson M.J., Tonkin A.M. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2006; 113 (1): 5–14. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00797.x. PMID: 16398764.
  38. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345 (17): 1243–9. DOI: 10.1056/NEJMoa010534. PMID: 11680444.
  39. Pappa T., Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. *Eur. J. Endocrinol*. 2012; 167 (2): 145–56. DOI: 10.1530/EJE-12-0215. Epub 2012 May 18. PMID: 22609494.
  40. Pothineni N., Vallurupalli S. Gender and Atrial Fibrillation: Differences and Disparities. *US Cardiology Review*. 2018; 12: 1. DOI: 10.15420/usc.2017:39:1
  41. Lowe G.D. Hormone replacement therapy: prothrombotic vs. protective effects. *Pathophysiol. Haemost. Thromb*. 2002; 32 (5–6): 329–32. DOI: 10.1159/000073592. PMID: 14509584.
  42. Benedusi V., Meda C., Della Torre S., Monteleone G., Vegeto E., Maggi A. A lack of ovarian function increases neuroinflammation in aged mice. *Endocrinology*. 2012; 153 (6): 2777–88. DOI: 10.1210/en.2011-1925. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22492304; PMCID: PMC3359599.
  43. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A., Chireau M.V., Fedder W.N., Furie K.L. et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (5): 1545–88. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48. Epub 2014 Feb 6. Erratum in: *Stroke*. 2014 Oct; 45 (10): e214. Erratum in: *Stroke*. 2014 May; 45 (5): e95. PMID: 24503673.
  44. Lip G.Y., Nieuwlaar R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137 (2): 263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762550.

45. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): e199–267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2014 Dec 2; 130 (23): e272–4. PMID: 24682347; PMCID: PMC4676081.
46. Westerman S., Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: a review of epidemiology, management, and outcomes. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019; 15 (2): 136–44. DOI: 10.2174/1573403X15666181205110624. PMID: 30516110; PMCID: PMC6520576.
47. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14 (10): 1385–413. DOI: 10.1093/europace/eus305. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22923145.
48. Mikkelsen A.P., Lindhardsen J., Lip G.Y., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Olesen J.B. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (9): 1745–51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04853.x. PMID: 22805071.

Поступила 17.01.2022  
Принята к печати 07.03.2022

© Е.Р. ДЖОБАВА, И.М. ПАЦОЕВА, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.12-008.318: 616-006.04

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.7

## ЧАСТОТА И РИСКИ РАЗВИТИЯ АРИТМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

*Тип статьи: обзорная статья*

*Е.Р. Джобова, И.М. Пацоева*

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

Джобова Есма Роландовна, канд. мед. наук, кардиолог; orcid.org/0000-0001-5587-6577, e-mail: eka2002@mail.ru

Пацоева Иман Масудовна, аспирант, кардиолог; orcid.org/0000-0003-2855-1800

*До настоящего момента взаимосвязь между химиотерапией и аритмией недостаточно хорошо изучена. Мы рассмотрели существующую литературу, чтобы более детально разобраться в этом вопросе. Аритмии были зарегистрированы как побочный эффект многих химиотерапевтических препаратов. Антрациклины ассоциированы с фибрилляцией предсердий (ФП) в 2–10% случаев и редко с желудочковой тахикардией (ЖТ)/фибрилляцией. Таксол и другие антимикротрубные препараты безопасны с точки зрения проаритмических побочных эффектов и не вызывают каких-либо постоянных нарушений ритма. Аритмии, вызванные 5-фторурацилом, включая ЖТ, имеют в основном ишемическое происхождение и обычно возникают в контексте коронарного спазма, вызванного этим лекарственным средством. Цисплатин, особенно при внутрибрюшинном применении, связан с очень высокой частотой ФП (12–32%). Мелфалан ассоциируется с ФП в 7–12% случаев, но, по-видимому, он не вызывает ЖТ. Интерлейкин-2 связан с частой аритмией, в основном с ФП. Мы изучили имеющиеся данные об аритмии, вызванной химиотерапией. Исследования с предполагаемым сбором данных и тщательным анализом необходимы для установления причинно-следственной связи между некоторыми противоопухолевыми препаратами и аритмией.*

*Ключевые слова:* химиотерапия, аритмия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия

## FREQUENCY AND RISK OF ARRHYTHMIAS IN CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY

*E.R. Dzhobava, I.M. Patsoeva*

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

Esma R. Dzhobava, Cand. Med. Sci., Cardiologist; orcid.org/0000-0001-5587-6577, e-mail: eka2002@mail.ru  
Iman M. Patsoeva, Postgraduate, Cardiologist, orcid.org/0000-0003-2855-1800

*The relationship between chemotherapy and arrhythmia has not been well understood. We reviewed the existing literature to better understand this relationship. Arrhythmias have been reported as a side effect of many chemotherapy drugs.*

*Only in rare cases, arrhythmias are studied in a controlled manner before and after chemotherapy. On the other hand, they are usually reported as side effects in clinical trials. Another difficulty is that, as a rule, each patient uses more than one chemotherapeutic agent. Several chemotherapeutic drugs are administered simultaneously, making it difficult to determine which one caused this adverse effect. In this review, we attempt to summarize the available data on arrhythmia after chemotherapy from the scientific literature and draw the attention of cardiologists to this problem.*

*Keywords:* chemotherapy, arrhythmia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia

## Введение

Онкологические заболевания является серьезной мировой проблемой. В последние несколько лет масштабы и важность лечения злокачественных заболеваний существенно возросли. Одним из компонентов лечения, позволяющим снизить смертность больных, является химиотерапия, которая в свою очередь вызывает ряд осложнений, таких как кардиотоксичность. Использование новых противоопухолевых препаратов делают проблему кардиотоксичности все более актуальной. Кардиотоксичность – термин, который включает в себя различные патологические изменения сердечно-сосудистой системы, возникающие на фоне лекарственной терапии онкологических больных.

Чаще всего консультации кардиологов в онкологических центрах проводятся по причине нарушений сердечного ритма, которые происходят в послеоперационном периоде и после курса химиотерапии. Осложнения после химиотерапии связаны с крайне низким терапевтическим индексом препаратов. Многие из побочных эффектов цитостатиков могут вызвать серьезную необратимую, а иногда и фатальную дисфункцию органов. Следовательно, определение связанных с этим терапевтических рисков на основе объективной идентификации потенциальной органной токсичности является задачей клинициста.

Внедрение новых противоопухолевых препаратов привело к увеличению продолжительности жизни онкологических больных. По данным Американского онкологического общества, с 1991 по 2017 г. уровень смертности от рака снизился на 29%, в том числе с 2016 по 2017 г. – на 2,2% (это самое значительное сокращение смертности от рака за один год). В период наблюдения с 2007 по 2017 г. показатели общей смертности от рака снижались в среднем на 1,5% в год [1]. Поражение сердечно-сосудистой системы является опасным осложнением терапии онкологических заболеваний и служит причиной отмены эффективных схем терапии, ранних летальных исходов, снижения качества жизни больных после успешного излечения от онкологического заболевания [2, 3].

Кардиотоксические эффекты могут проявляться в виде бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), острого миокардита, перикардита, транзиторной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, токсической кардиомио-

патии с клинической картиной хронической сердечной недостаточности, развития нарушения ритма и проводимости, удлинения интервала QT и эктопической активности сердца, регистрируемой на электрокардиограмме (ЭКГ) [4].

## Сердечно-сосудистые побочные эффекты

В результате действия химиотерапевтических препаратов могут развиваться различные виды повреждений сердца. T.M. Suter, M.S. Ewer предложили классифицировать все цитостатики и таргетные препараты по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему [5] (рис. 1).

I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов, пример такого воздействия – антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы.

II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы.

Однако данная классификация не учитывает все факторы, способствующие развитию кардиотоксичности. Например, трастузумаб относится ко II типу, но у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию или кардиотоксичность от антрациклинов, он может способствовать развитию повреждающего действия I типа.

В результате действия химиотерапевтических препаратов могут развиваться различные виды повреждений сердца. Возможные сердечно-сосудистые побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии представлены в таблице.

### *Дисфункция сердца и сердечная недостаточность*

Дисфункция сердца и сердечная недостаточность (СН) являются самыми серьезными осложнениями химиотерапии. Часто используемые химиотерапевтические препараты преимущественно влияют на метаболизм сердца и сократительные белки, что приводит к временной сократительной дисфункции, постоянному повреждению миокарда, а со временем – и к ремоделированию сердца [4, 5].

### *Артериальная гипертензия*

Данное осложнение от химиотерапии связано с использованием ингибиторов ангиогенеза. Гипертония может развиваться на любом этапе



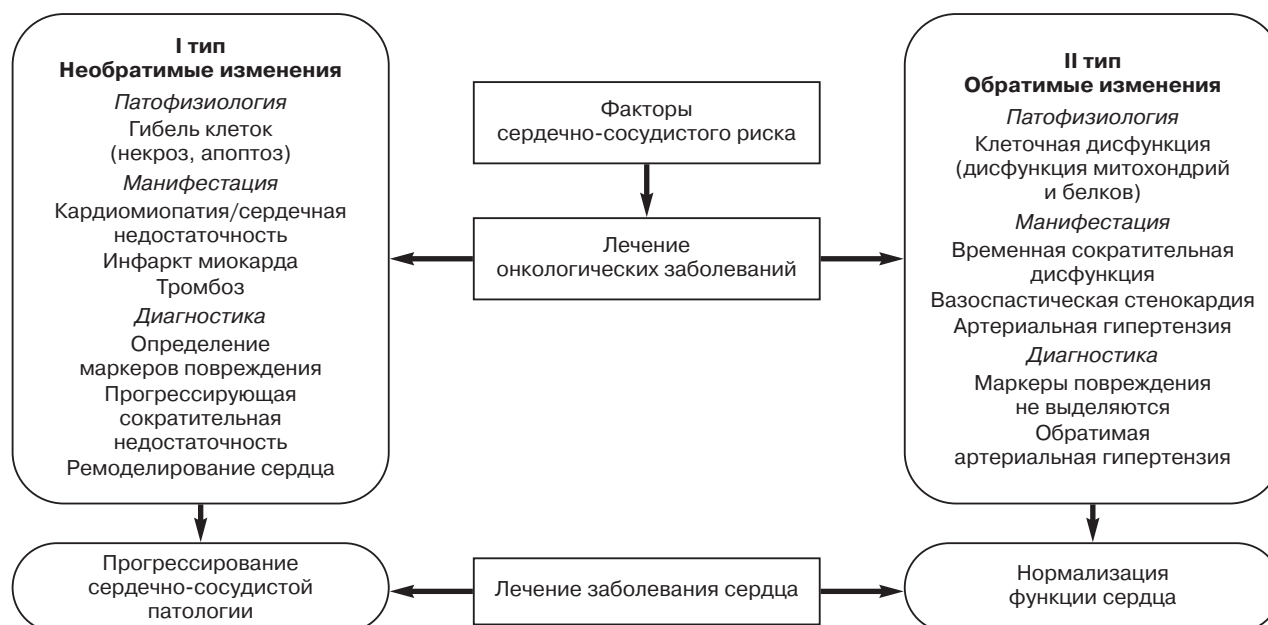


Рис. 1. Фундаментальные различия между необратимым повреждением (I тип) и обратимой дисфункцией (II тип)

### Побочные действия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему

Препарат	Частота возникновения	Потенциальный риск, %
<i>Дисфункция левого желудочка/сердечная недостаточность</i>		
Антрациклины		
в суммарной дозе до 550 мг/м <sup>2</sup>	++	3–26
в суммарной дозе до 700 мг/м <sup>2</sup>	+++	18–48
Митоксантрон	++	–
Высокие дозы циклофосфида (~120–200 мг/кг)	++	≤ 11
Митомицин С	++	–
Трастузумаб	СН ++ ДЛЖ +++	ХСН ≤ 4,1 ДЛЖ ≤ 34
Цисплатин	++	–
Транс-ретиноевая кислота	++	–
Паклитаксел	++	5–15
Доцетаксел	+	2,3–8
Бевацизумаб	+	1,7–2,2
Цитарабин	+	–
Алемтузумаб	+	–
Иматиниб	+	–
Сорафениб	+	–
Сунитиниб	++	11–21
Лапатиниб	+	–
Интерферон-альфа	+	–
<i>Ишемия миокарда/инфаркт миокарда</i>		
5-фторурацил	+++	1–68
Интерферон-альфа	++	–
Цисплатин	+	–
Капецитабин	+	3–9
Бевацизумаб	+	–
Паклитаксел	+	≤ 5

Окончание таблицы

Препарат	Частота возникновения	Потенциальный риск, %
Доцетаксел	+	≤1,7
Интерлейкин-2	+	–
Винкаалкалоиды	+	–
Сорафениб	+	2,7–2,9
Трабектедин	+	≤1
Эрлотиниб	+	≤2,3
<i>Нарушения ритма сердца</i>		
Талидомид	++	–
Ифосфамид	++	–
Ритуксимаб	+	–
Интерлейкин-2	++	–
Паклитаксел	++	–
<i>Увеличение интервала QTc / пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт»</i>		
Триоксид мышьяка	++++	≤93
Паклитаксел	++	≤31
Сорафениб	++	–
Сунитиниб	++	–
Тромбоэмболии		
Бевацизумаб	++	5–15,1
Талидомид	++	–
Эстрамустин	++	–
Цисплатин	+	–
Эрлотиниб	+	≤3,9
<i>Перикардит перикардиальный выпот</i>		
Иматиниб	++	–
Циклофосфамид	+	–
Бусульфан	+	–
Цитарабин	+	–
Транс-ретиноевая кислота	+	–
Блеомицин	+	–

Примечание. Частота возникновения: «+» – низкая, «++» – умеренная, «+++» – высокая, «++++» – очень высокая.

лечения: осложнения включают СН, протеинурию с почечной тромботической микроангиопатией, внутримозговые кровоизлияния. У большинства пациентов состояние улучшается, когда лечение ингибитором ангиогенеза закончилось, но в некоторых случаях тяжелая гипертония сохраняется [3, 6].

### **Ишемия миокарда**

Среди агентов, вызывающих спазм коронарных артерий, наиболее распространены пиримидиновые аналоги 5-фторурацила (5-ФУ) и оральные аналоги капецитабина. Вазоспастическая стенокардия развивалась как у пациентов с предшествующей ишемической болезнью сердца, так и у пациентов с нормальными коро-

нарными артериями, и связана со спазмами коронарных артерий во время лечения этими препаратами. Для лечения и профилактики успешно используются нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов [4–7].

### **Тромбоэмболические события**

Учитывая тот факт, что пациенты со злокачественными новообразованиями находятся в состоянии гиперкоагуляции, химиотерапия может повысить риск венозной или артериальной тромбоэмболии. Например, применение цисплатина явилось причиной венозной тромбоэмболии у 18% пациентов. Причиной такого эффекта является прямое эндотелий-токсичные действие и изменения в системе свертывания

крови. Сходный риск развития артериальной тромбоэмболии наблюдается при приеме сунитиниба, сорафениба, тамоксифена. Профилактика антикоагулянтами рекомендована только пациентам высокого риска (госпитализированные, после хирургической операции, с множественной миеломой). В настоящее время проводятся исследования низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоэмболии у онкологических больных [6].

### ***Нарушения ритма***

Аритмии, связанные с противоопухолевой терапией, как правило, преходящие, обусловлены метаболическими изменениями и разрешаются после восстановления электролитного гомеостаза. Применение антрациклинов, например, связано с наджелудочковой аритмией и желудочковой экстрасистолией во время или сразу после введения. Таксаны могут вызвать синусовую брадикардию во время лечения, но она не вызывает серьезных последствий и, как правило, ее лечение не проводится.

Удлинение интервала QT связано с применением ряда противоопухолевых препаратов и может представлять серьезную проблему. Ярким примером является триоксид мышьяка, который используется для лечения лейкемии, может продлить интервал QT у 40% пациентов и увеличить риск жизнеугрожающей пируэтной желудочковой тахикардии (ЖТ). Наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и электролитных нарушений, вызванных диареей, рвотой, прием других лекарств (психотропные и противорвотные средства) может дополнительно привести к удлинению интервала QT [4, 6].

Лишь в редких случаях аритмии изучаются контролируемым образом до и после химиотерапии. С другой стороны, о них обычно сообщают как о побочных эффектах в клинических испытаниях. Сам рак создает аритмогенную среду. В исследовании по раку молочной железы фибрилляция предсердий (ФП) встречалась у больных раком в 2 раза чаще, чем в контрольной группе [7]. Поскольку базовые исследования, отражающие статус участников до начала химиотерапии, часто отсутствуют, трудно определить, связаны ли данные аритмии с исходным состоянием пациента или это проявление побочных эффектов/токсичности химиотерапевтических препаратов. Например, в исследовании С. Henninger et al. холтеровское мониторирование проводилось до и после химиотерапии

рядом агентов различных классов. Продemonстрировано, что доля пациентов с аритмиями была высокой (64%) как до, так и после химиотерапевтического лечения [8]. Если бы оценка соответствующих параметров больных перед лечением не проводилась, то эти аритмии могли бы ошибочно связать с неблагоприятным воздействием химиотерапевтических агентов.

Другая трудность связана с тем, что, как правило, у каждого пациента используется более одного химиотерапевтического агента. Несколько химиотерапевтических препаратов вводятся одновременно, что затрудняет выявление лекарственного агента, который вызывает этот неблагоприятный эффект. Например, в исследовании Т.С. Tan, М. Scherrer-Crosbie у 2 из 8 пациентов развилась ФП во время лечения по усиленной схеме приема высоких доз идарубицина, мелфалана и циклофосфамида, любой из которых мог быть связан с аритмией [9]. Аналогично в другом исследовании ФП развилась у 3 из 31 пациента со злокачественной глиомой. Больные получали химиотерапию «восьмью препаратами в один день» (метилпреднизолон, винкристин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитозина арабинозид и имидазолкарбоксамид). Однако невозможно сказать, какой из препаратов вызвал аритмию [10].

### **Препараты и их классификация**

Противоопухолевые препараты разделяют на: алкилирующие вещества, антиметаболиты, антибиотики, агонисты и антагонисты гормонов (противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов), алкалоиды и другие средства растительного происхождения, моноклональные антитела, ингибиторы протеинтирозинкиназы, другие противоопухолевые препараты.

#### ***Антрациклины***

Антрациклины (АК) являются цитостатическими антибиотиками. Они ингибируют синтез ДНК и РНК путем интеркалирования между парами оснований цепи ДНК/РНК и предотвращения репликации быстро растущих раковых клеток. Хиноноидный антрациклин доксорубин (адриамицин) является широко используемым сильнодействующим противоопухолевым средством, демонстрирующим широчайший спектр противоопухолевой активности против различных типов солидных карцином, гематологических злокачественных новообразований и сарком

мягких тканей. К сожалению, клиническое применение доксорубина связано с кумулятивной ограничивающей дозу сердечной токсичностью, проявляющейся в виде кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности, в которые в первую очередь вовлечены митохондриальные повреждения. Образование свободных радикалов в митохондриях и внутри них, в частности увеличение количества активных форм кислорода, долгое время считалось общим механизмом, с помощью которого доксорубин вызывает серьезную кардиотоксичность [11].

Кардиотоксичность АК хорошо изучена. Острая токсичность с переходными эффектами, развивающимися во время получения или сразу после первой дозы, проявляется в виде аритмий, синдрома перикардита/миокардита или острой сердечной недостаточности. Однако через не-

сколько месяцев после начала лечения наиболее часто развивается кардиотоксичность, а именно систолическая дисфункция ЛЖ с возможными аритмиями. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами представлен на рисунке 2.

Проаритмический эффект АК наблюдался в культуре кардиомиоцитов, где доксорубин вызывал нарушения ритма, которые могли быть предотвращены  $\beta$ -блокаторами [12]. В волокнах Пуркинью адриамицин продлевал потенциал действия в зависимости от дозы. Эффект соответствовал прямому ингибированию временного входящего тока ионов натрия и/или косвенному снижению за счет уменьшения активности натрий-кальциевого обмена.

Эффекты переменного тока на ЭКГ крыс включали в себя расширение комплекса QRS,

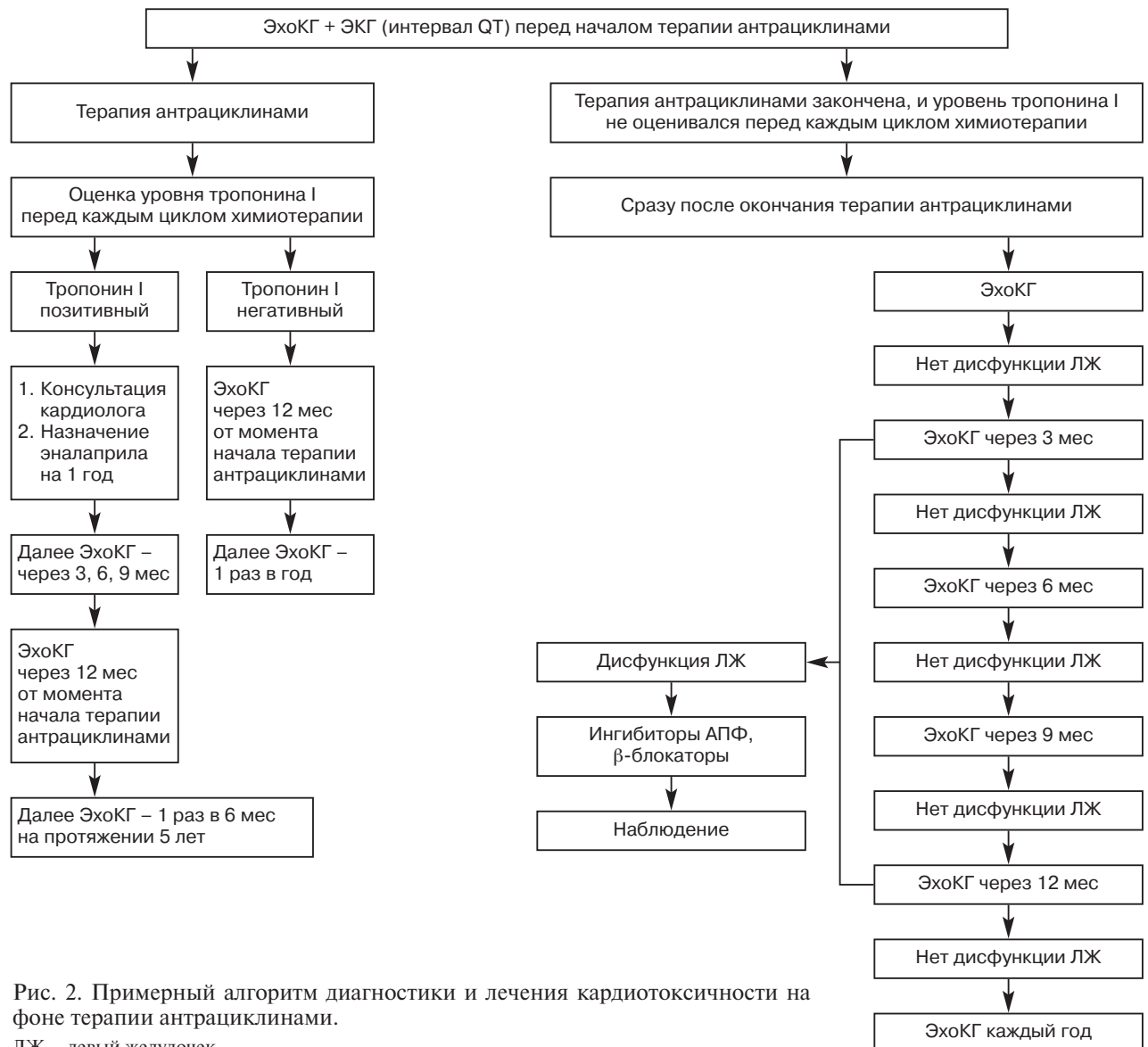


Рис. 2. Примерный алгоритм диагностики и лечения кардиотоксичности на фоне терапии антрациклинами.

ЛЖ – левый желудочек

повышение напряжения и удлинение интервала QT. Внутривенное использование доксорубина в зависимости от дозы вызывало преждевременные сокращения желудочков и ЖТ у мышей [13].

Частота изменений ЭКГ у пациентов, получавших АК, варьировала в пределах 6–38,6%. Они обычно включают неспецифические изменения ST-T и умеренное увеличение наджелудочковых и желудочковых эктопических сокращений [14]. С. Henninger et al. сообщили о 3% частоте встречаемости аритмии в первый час после инфузии доксорубина и 24% – в первые 24 ч после инфузии [8]. Однако в других наблюдениях увеличение экстрасистол было незначительным.

Фибрилляция предсердий, по-видимому, является довольно распространенным осложнением АК. В исследовании T.C. Tan, M. Scherreg-Crosbie было продемонстрировано, что во время первого курса химиотерапии на основе доксорубина у 16 (55,2%) пациентов из 29 была зарегистрирована пароксизмальная ФП. У 2 пациентов наблюдалось выраженное удлинение интервала QT с последующей фибрилляцией желудочков (ФЖ), у 23 больных один раз возникли повторные мономорфные ЖТ, вызвавшие остановку сердца, у 24 – имела место остановка сердца с документированными ЖТ/ФЖ [9]. Аритмия предполагалась, но не была задокументирована при внезапной смерти у 4 неконтролируемых пациентов с АК. Другие авторы сообщили о внезапной сердечной смерти в результате ЖТ/ФП вскоре после завершения терапии АК или комбинации АК+паклитаксел [14].

Таким образом, взаимосвязь применения АК с развитием аритмии кажется очевидной. Профилактика поражения сердечно-сосудистой системы, вызванной антрациклиновыми антибиотиками, начинается с идентификации пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности. К последним относят: высокие суммарные дозы антрациклиновых антибиотиков, одновременное применение других кардиотоксических агентов, наличие сопутствующей кардиальной патологии (предшествующей химиотерапии или облучения средостения в анамнезе, сахарного диабета, гипертонической болезни), женский пол, возраст более 65 лет [15].

#### **Антимикротрубочковые агенты**

Антимикротрубочковые препараты включают алкалоиды барвинка и таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел). Они блокируют

деление клеток путем стабилизации микротрубочек. Паклитаксел – это экстракт редкого тихоокеанского тиса. Отравление от таких экстрактов ранее приводило к ЖТ, ФЖ и внезапной смерти.

Паклитаксел вызывает аритмию и брадикардию в дозах, примерно в 10 раз превышающих терапевтические. В изолированном перфузированном сердце морской свинки паклитаксел вызывал нарушение проводимости и уменьшал коронарный кровоток, а также систолическое давление в ЛЖ [14]. В сердцах лягушек и кроликов таксаны замедляли частоту сердечных сокращений, вызывали атриовентрикулярную (АВ) блокаду, а затем асистолию. У собак изменения ЭКГ прогрессировали с расширения QRS и в конечном итоге следовали ФЖ и смерть [5].

Нередки случаи развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, использующих паклитаксел. Они включают в себя частую бессимптомную синусовую брадикардию (29%) и АВ-блокаду I степени (25%). Более поздние нарушения блокады сердца и проводимости возникают нечасто и в основном протекают бессимптомно [16].

В базе данных Национального института рака только 4 пациента примерно из 3400 столкнулись с сердечной блокадой II и III степеней. Было также 9 случаев желудочковых аритмий и 8 – предсердных аритмий. Почти все пациенты с нестабильным ЖТ получали паклитаксел в комбинации с цисплатином. В целом ЖТ и ФЖ встречались только у 0,26% пациентов, а предсердные аритмии возникали еще реже [17]. Следовательно, для пациентов без аритмии в анамнезе рутинный кардиологический мониторинг не требуется.

#### **Антиметаболиты**

Антиметаболиты обеспечивают противоопухольевый эффект, препятствуя синтезу ДНК. Связанная с метотрексатом кардиотоксичность может проявляться в виде преждевременных сокращений предсердий, желудочковой экстрасистолии, ЖТ/ФЖ и синусовой брадикардии [18].

#### **5-фторурацил**

Общая частота кардиотоксичности фторурацила представлена в основном ишемическими явлениями, вызванными коронарным спазмом сосудов или прямыми/опосредованными лекарственными средствами цитотоксического действия, и варьирует в пределах 1,2–18% [19]. Небла-

гоприятное воздействие на сердце связано с ишемическими проявлениями, которые отражаются в виде изменений сегмента ST со стенокардией или без нее и редко – в виде инфаркта миокарда, обратимой ишемии миокарда, суправентрикулярной и желудочковой аритмии, а также брадикардии.

Терапия 5-фторурацилом (5-ФУ) была связана с удлинением интервала QT и увеличением предсердных и желудочковых экстрасистол. У 2 из 25 пациентов, получавших 5-ФУ, длительность и дисперсия зубца P на ЭКГ увеличились, у 42% больных наблюдалась транзиторная бессимптомная брадикардия ниже 50 уд/мин. Во время лечения 5-ФУ и цисплатином у 5 из 72 пациентов развились аритмии, в том числе у 3 – с ФП и у 2 – с частыми наджелудочковыми эктопическими ударами [20].

D. Cardinale et al. наблюдали за пациентами после лечения 5-ФУ и цисплатином: у 5 из 76 (6,6%) пациентов имела место ФП, которая указывала на третье наиболее распространенное проявление сердечной токсичности этой комбинации после боли в груди и изменений интервала ST–T. Они также сообщили о частых предсердных экстрасистолах, ФЖ и внезапной сердечной смерти [21].

Поскольку ишемия миокарда, по-видимому, доминирует в картине сердечной токсичности 5-ФУ, многие аритмии возникают в условиях ишемии и представляют собой более ишемические, нежели химиотерапевтические осложнения, такие как полиморфные желудочковые экстрасистолы, желудочковые аритмии и остановка сердца в результате выраженного подъема ST [22]. Изменения реполяризации (отклонение сегмента ST; инверсия зубца T) произошли у 65%, а депрессия сегмента ST развилась у 22% пациентов с сердечными осложнениями. Итак, пациенты, получавшие 5-ФУ, склонны к коронарному спазму, ишемии миокарда и инфаркту миокарда со всеми аритмиями, типичными для данного клинического состояния. Аритмии без ишемических явлений встречаются крайне редко.

#### *Капецитабин*

Капецитабин используется при лечении рака молочной железы и толстой кишки. Кардиотоксичность капецитабина и 5-ФУ во многом схожа. Из 153 пациентов, получавших капецитабин и оксалиплатин, в 2 проспективных исследованиях по поводу запущенного колоректального рака у 10 (6,5%) пациентов развились сердечные

заболевания, у 3 из которых были ФЖ, требующие дефибрилляции, ЖТ, которая самопроизвольно прекратилась после завершения внутривенного введения капецитабина, и 1 внезапная сердечная смерть. Остальные пациенты имели ишемические заболевания [22].

#### *Гемцитабин*

Гемцитабин используется для лечения солидных опухолей. Препарат оказывает прямое токсическое действие на синусный узел и систему АВ-проводимости. Сердечные аритмии, без дальнейшей детализации, были зарегистрированы у 12,2% пациентов, получавших гемцитабин, при этом контрольная группа отсутствовала [23].

Желудочковая тахикардия с остановкой сердца и ФП/трепетание предсердий (ТП) были также обнаружены в связи с гемцитабином. У 1 пациента с раком поджелудочной железы ФП начиналась после введения гемцитабина в 6 случаях. Эпизоды происходили в течение 18–24 ч после каждой инфузии химиотерапевтического средства, несмотря на профилактику амиодароном, которую стали проводить сразу после второго эпизода ФП [23].

Когда пациенты с метастатическим немелкоклеточным раком легкого получали гемцитабин или гемцитабин+винорелбин, у 4 из 49 пациентов фиксировали ТП или ФП. Комбинированный режим – карбоплатин+паклитаксел и гемцитабин+амифостин – был связан с ФП у 1 из 17 пациентов [24].

#### *Цитарабин*

Цитарабин используется в основном для химиотерапии гематологических злокачественных новообразований. Кардиотоксичность встречается редко, но может возникать брадикардия, которая иногда требует прекращения инфузии цитарабина и введения атропина [25].

#### *Алкилирующие агенты*

Алкилирующие агенты включают хлорамбуцил, циклофосфамид, бусульфид, цисплатин и мелфалан. Они вызывают сшивание цепей ДНК, аномальное спаривание оснований или разрывы нитей ДНК и тем самым препятствуют делению клетки. Обычно они используются при лечении медленно развивающихся видов рака.

#### *Цисплатин*

Кардиотоксичность препарата цисплатина чаще связана с развитием нарушений ритма –

чаще всего ФП/ТП и пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией. Сообщалось о выраженной синусовой брадикардии, в том числе о пациенте с частотой сердечных сокращений 35 уд/мин, которая рецидивировала во время каждого из шести циклов терапии цисплатином [25].

Внутриперикардальное и внутривентрикулярное введение цисплатина при метастатических поражениях приводило к ФП у 12–32% пациентов и непароксизмальным суправентрикулярным тахикардиям — у 8% больных. Причиной всех этих случаев предполагается прямое раздражение перикарда [26].

#### *Мелфалан*

Фибрилляция предсердий является известным осложнением мелфалана. Среди 40 пациентов старше 60 лет ФП после мелфалана присутствовала в 9 случаях. Кроме того, мелфалан, который использовался до трансплантации костного мозга, был связан с ФП у 6,6–8,3% у 70 больных [27]. В группе из 36 пациентов после трансплантации костного мозга без мелфалана ФП не возникало. Как показала эхокардиография, все пациенты имели структурно и функционально нормальные сердца, ишемия при стресс-тестировании не возникала. Исследование с участием 17 пациентов старше 65 лет, получавших высокие дозы мелфалана, а также 17 более молодых пациентов (контрольная группа), получавших такое же лечение, показало, что у 2 больных в каждой возрастной группе развилась ФП. Таким образом, связь мелфалана с ФП установлена — встречается у значительной части пациентов независимо от возраста [27].

#### *Циклофосфамид*

Острая кардиотоксичность является хорошо известным, потенциально фатальным побочным эффектом терапии высокими дозами циклофосфамида. Тем не менее аритмия обычно развивается в результате перимеоцитарного воспаления и застойной сердечной недостаточности, хотя сообщалось и об изолированной ФП. Применение высоких доз циклофосфамида (пентостатин), ингибитора аденозин-деаминазы, повышает вероятность развития острой кардиотоксичности и может привести к фатальным аритмиям и острой кардиомиопатии [28].

Ифосфамид структурно аналогичен циклофосфамиду и также может быть связан с аритмией. Терапия высокими дозами ифосфамида

связана с ранней сердечной токсичностью, обычно в условиях снижения функции почек, что проявляется в злокачественных аритмиях, для которых могут потребоваться антиаритмические препараты или кардиоверсия. Аритмии, связанные с терапией ифосфамидом, включали предсердную и желудочковую экстрасистолию, суправентрикулярную тахикардию, ФП/ТП и ЖТ. Большая часть этих аритмий возникала у пациентов с кардиомиопатией [24].

### **Обсуждение**

В клинической практике врачу-онкологу нередко приходится сталкиваться с появлением у своего пациента нарушения ритма сердца и/или проводимости. Выбор лечебной тактики и необходимость дальнейшей поддерживающей терапии может непосредственно зависеть от их этиологии. Нарушения ритма и проводимости у онкологических больных выявляются чаще, чем в целом в популяции пациентов того же возраста или со сходной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Появление аритмий или блокад сердца у онкологического больного связано с электролитными нарушениями (гиперкалиемией и гипокальциемией при развитии синдрома быстрого лизиса опухоли, гиперкальциемией при поражении костей, гипокалиемией и гипомагниемией при проведении инфузионной терапии несбалансированными растворами и т. д.) или повторными тромбозами легочной артерии. Причины разнообразны, однако свою лепту в развитие нарушений ритма и проводимости может вносить и острая лекарственная токсичность противоопухолевых лекарственных средств.

Известно, что острая кардиотоксичность противоопухолевых препаратов может проявляться нарушениями процессов реполяризации желудочков, удлинением интервала QT, наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, острым коронарным синдромом, перикардитом, миокардитом и возникает в период до 2 нед после применения химиопрепарата [23].

Особый интерес представляет частота развития аритмий, связанных с непосредственным проаритмогенным действием конкретных противоопухолевых препаратов, тем более что публикаций отдельных наблюдений таких эффектов у этих лекарств достаточно. Однако проведение контролируемого исследования связано с серьезными методическими проблемами. Прежде всего, наличие опухолевого заболевания

(или даже знание пациента о его наличии), по-видимому, само по себе может быть проаритмогенным фактором. Другим препятствием для проведения контролируемого исследования о влиянии противоопухолевого лечения на развитие сердечных аритмий служит полиэтиологичность этого заболевания; противоопухолевые препараты даже с высоким проаритмогенным потенциалом могут содействовать снижению частоты аритмий, если способны повлиять на существенную причину их возникновения (например, уменьшая опухолевую массу в средостении или опухолевую инфильтрацию сердца). Важный фактор, затрудняющий анализ проаритмогенного влияния конкретного противоопухолевого препарата — это комбинированный характер лечения (то есть применение сразу нескольких различных противоопухолевых препаратов) и нередко — одновременное использование лекарственных средств сопроводительной терапии.

Фибрилляция предсердий — наиболее часто встречающийся вид аритмии у онкологических больных: при прочих равных условиях частота этой аритмии у таких пациентов в 3 раза выше, чем у больных без злокачественных новообразований. Важную роль в развитии ФП у онкологических больных даже в отсутствие «традиционных» факторов риска может играть хроническое воспаление: уровень одного из маркеров системного воспаления — С-реактивного белка — обычно повышен и при злокачественных новообразованиях, и у пациентов с ФП. Однако наличие хронического воспаления служит не более чем предрасполагающим фактором развития ФП у онкологических больных [24].

Фибрилляция предсердий повышает риск развития инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемическое нарушение мозгового кровообращения у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультами другой этиологии приводит к наиболее выраженной инвалидизации, а также чаще рецидивирует. Соответственно, риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. У большинства пациентов пароксизмальная ФП неуклонно перерастает в длительно персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с прогрессированием основной патологии [29].

Несмотря на то что данные ограничены, удалось выявить закономерность возникновения

различных видов нарушений ритма с применением определенных групп противоопухолевых препаратов. АК, мелфалан, связаны с развитием ФП. Целесообразным будет проведение мониторинга сердечного ритма у пациентов, получающих такие препараты, особенно при задокументированных нарушениях на ЭКГ или аритмии, которая развилась на фоне химиотерапевтического режима.

Таксол и другие антимицротрубочковые препараты безопасны с точки зрения проаритмических побочных эффектов и не вызывают каких-либо постоянных нарушений ритма, кроме синусовой брадикардии и легких нарушений проводимости, таких как АВ-блокада I степени. Вероятнее всего, нет необходимости в рутинном мониторинге аритмии у таких больных.

Аритмии, вызванные 5-ФУ, включая ЖТ, чаще всего имеют ишемическое происхождение и обычно возникают в контексте коронарного спазма, вызванного данным препаратом. В таких случаях необходимо адекватное прогнозирование и профилактика коронарных спазмов в группе высокого риска, проходящей химиотерапию.

Цисплатин, особенно при внутривенном введении, связан с очень высокой частотой ФП, вероятно, из-за прямого раздражения перикарда и требует мониторинга [23].

Можно заключить, что аритмия, вызванная химиотерапией, существует как явление, но достаточно плохо изучена. Необходимо проведение дополнительных исследований со сбором данных и их тщательным анализом для установления причинно-следственной связи между некоторыми противоопухолевыми препаратами и аритмиями. В этом обзоре мы обобщили имеющиеся данные об аритмии после химиотерапии из научной литературы для привлечения внимания кардиологов и онкологов к этой проблеме.

## Выводы

Внедрение новых противоопухолевых препаратов привело к снижению смертности и увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Поражение сердечно-сосудистой системы является опасным осложнением терапии онкологических заболеваний и служит причиной отмены эффективных схем терапии, ранних летальных исходов, снижения качества жизни больных после успешного излечения от онкологического заболевания. Следовательно, лечение такой группы пациентов должно быть комплексным и направленным на профилактику и своевремен-



ное выявление признаков кардиотоксического повреждения сердечно-сосудистой системы и назначения необходимой терапии при развитии осложнений. Современная медицина диктует мультидисциплинарный подход, существует такое понятие, как кардиоонкология — область кардиологии, специализирующаяся на выявлении, мониторинге и лечении сердечно-сосудистых заболеваний у онкобольных и/или возникающие как побочный эффект противоопухолевой лекарственной терапии. Кардиоонкология определяет расширенное обследование и содружественное наблюдение онкологами и кардиологами больных со злокачественными заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список/References

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
- Mariotto A.B., Yabroff K.R., Shao Y. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103 (2): 117–28. DOI: 10.1093/jnci/djq495. Erratum in: *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103 (8): 699.
- Koelwyn G.J., Jones L.W., Moslehi J. Unravelling the causes of reduced peak oxygen consumption in patients with cancer: complex, timely, and necessary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (13): 1320–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.949
- Markman T.M., Markman M. Cardio-Oncology: mechanisms of cardiovascular toxicity. *F1000Res.* 2018; 7: 113. DOI: 10.12688/f1000research.12598.1
- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181
- Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016; 15 (1): 50–7. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115  
Seliverstova D.V., Evsina O. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal.* 2016; 15: 50–7 (in Russ.). DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
- Конончук Н.Б., Митьковская Н.П., Абрамова Е.С. и др. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией рака молочной железы: факторы риска, патогенез. *Медицинский журнал (Минск).* 2013; 3 (45): 4–7.  
Kononchuk N.B., Mitkovskaya N.P., Abramova E.S. et al. Cardiotoxicity induced by cancer chemotherapy breast cancer: risk factors, pathogenesis. *Medical Journal (Minsk).* 2013; 3 (45): 4–7 (in Russ.).
- Henninger C., Huelsenbeck S., Wenzel P. et al. Chronic heart damage following doxorubicin treatment is alleviated by losartan. *Pharmacol. Res.* 2015; 91: 47–56. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.11.003
- Tan T.C., Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2014; 16 (4): 296. DOI: 10.1007/s11936-014-0296-3
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62 (1): 10–29. DOI: 10.3322/caac.20138
- Faulk A., Weissig V., Elbayoumi T. Mitochondria-specific nano-emulsified therapy for myocardial protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Methods Mol. Biol.* 2013; 991: 99–112. DOI: 10.1007/978-1-62703-336-7\_11
- Eckman D.M., Stacey R.B., Rowe R. Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e57554. DOI: 10.1371/journal.pone.0057554
- Schwartz R.G., Jain D., Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J. Nucl. Cardiol.* 2013; 20 (3): 443–64. DOI: 10.1007/s12350-013-9707-1
- Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (11): 620. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.133. Erratum for: *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (9): 547–58
- Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (9): 1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013
- Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVER-COME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (23): 2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
- Nohria A.  $\beta$ -Adrenergic blockade for anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: is prevention better than cure? *Circ. Heart Fail.* 2013; 6 (3): 358–61. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000267
- Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107 (9): 1375–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
- Motoki H., Koyama J., Nakazawa H. et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 13 (1): 95–103. DOI: 10.1093/ejehocardiography/erj172
- Monsuez J.J., Charniot J.C., Vignat N., Artigou J.Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int. J. Cardiol.* 2016; 144: 3–15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.003
- Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 55 (3): 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
- Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 5 (5): 596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
- Albini A., Pennesi G., Donatelli F. et al. Cardiotoxicity of anti-cancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 102 (1): 14–25. DOI: 10.1093/jnci/djp440
- Onaitis M., D'Amico T., Zhao Y. et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 90 (2): 368–74. DOI: 10.1016/j.athoracur.2013.03.100
- Kongbundansuk S., Hundley W.G. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2017; 7 (8): 824–38. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.06.007
- Siegel R., Desantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62: 220–41. DOI: 10.3322/caac.21149
- Limat S., Daguindau E., Cahn J.Y. et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014; 39 (2): 168–74. DOI: 10.1111/jcpt.12124
- Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012; 126 (23): 2749–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560
- Бокерия Л.А., Канаметов Т.Н. Альтернативные методы доставки амиодарона в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после операции аортокоронарное шунтирование. *Анналы аритмологии.* 2016; 13 (1): 14–22. DOI: 10.15275/annaritm.2016.1.2
- Bockeria L.A., Kanametov T.N. Alternative methods of local amiodarone delivery for atrial fibrillation prevention in patients after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology.* 2016; 13 (1): 14–22 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2016.1.2

Поступила 10.01.2022

Принята к печати 17.01.2022

## ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ

### 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 deaminase 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. *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. *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" (in Russ.). Available at: <http://www.minzdrav.rkomi.ru/left/doc/docminzdr> (accessed March 22, 2011).

**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 demographic 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.***Пример оформления статьи***Эпидемиология врожденных пороков сердца и пути оптимизации кардиохирургической помощи**

К.О. Кириллов<sup>1\*</sup>, В.В. Начинкин<sup>1</sup>, А.И. Ким<sup>2</sup>, И.А. Юрлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

\*Кириллов Кирилл Олегович, аспирант; orcid.org/0000-..., e-mail: ...

Начинкин Валерий Викторович, зам. главного врача; orcid.org/0000-...

Ким Алексей Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением; orcid.org/0000-...

Юрлов Иван Александрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., кардиохирург; orcid.org/0000-...

**Резюме.****Ключевые слова.**

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность И.И. Иванову за помощь в ... (Если есть.)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. (Обязательный раздел.)

**Финансирование.** Исследование было поддержано... (Если есть.)

**Epidemiology of congenital heart disease and ways of optimization of cardiac surgical care**

K.O. Kirillov<sup>1\*</sup>, V.V. Nachinkin<sup>1</sup>, A.I. Kim<sup>2</sup>, I.A. Yurlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd Regional Clinical Cardiological Center, Volgograd, Russian Federation

<sup>2</sup>Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

\***Kirill O. Kirillov**, Postgraduate; orcid.org/0000-..., e-mail: ...

**Valeriy V. Nachinkin**, Deputy Chief Physician; orcid.org/0000-...

**Aleksey I. Kim**, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department; orcid.org/0000-...

**Ivan A. Yurlov**, Cand. Med. Sci., Leading Researcher, Cardiac Surgeon; orcid.org/0000-...

**Abstract.****Keywords.**

**Acknowledgements.** The authors thank Ivanov I.I. for his help in ... (Если есть.)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. (Обязательный раздел.)

**Funding.** (Если есть.)

**Текст статьи.**

**Литература/References**