

# Анналы Аритмологии

2023 • Т. 20 • № 1

# Annaly Aritmologii

2023 • Vol. 20 • 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. редактор, корректор**

Головина Е.В.

**Техн. редактор электронной  
версии журнала**

Шварц В.А.

**Компьютерная верстка  
и обработка графического  
материала**

Непогодина М.В.

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

Номер подписан в печать 31.03.2023

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. 8,25

Усл. печ. л. 8,1

Уч.-изд. л. 7,6

Печать офсетная

Тираж 500 экз.

Анналы аритмологии  
2023. Т. 20. № 1. 1–66

**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)

Неминуший Н.М., д. м. н. (Россия, Москва)

Полякова И.П., д. б. н. (Россия, Москва)

Прохоров М.Д., д. ф.-м. н. (Россия, Саратов)

Сабиров Б.Н., д. м. н. (Россия, Москва)

Сергеев А.В., к. м. н. (Россия, Москва)

Сергуладзе С.Ю., 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)

Djordjickia 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*

**Аванесян Г.А., Ковалев С.А., Филатов А.Г.** Патология ритма после операций Мустарда или Сеннинга

4 **Avanesyan G.A., Kovalev S.A., Filatov A.G.** Pathophysiology of rhythm disturbances after Mustard or Senning operations

*Клиническая электрофизиология**Clinical electrophysiology*

**Файзалиев Р.Х., Сергуладзе С.Ю., Суладзе В.Г., Матсонашвили Г.Р., Матсонашвили Т.Р.** Оценка непосредственных и среднетерминальных результатов интервенционного устранения множественных дополнительных предсердно-желудочковых соединений

15 **Fayzaliev R.Kh., Serguladze S.Yu., Suladze V.G., Matsonashvili G.R., Matsonashvili T.R.** Evaluation of immediate and medium-long-term results of interventional elimination of multiple additional atrioventricular pathways

*Неинвазивная аритмология**Non-invasive arrhythmology*

**Шварц В.А., Ле Т.Г., Энгиноев С.Т., Сокольская М.А., Испирян А.Ю., Шварц Е.Н., Нудель Д.В., Арасланова Н.Х., Петросян А.Д., Талибова С.М., Донаканян С.А., Чернов И.И., Бокерия Л.А., Голухова Е.З.** Ассоциация новых маркеров системного воспаления с риском развития впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий при использовании колхицина у пациентов при операциях на открытом сердце

22 **Shvarts V.A., Le T.G., Enginoev S.T., Sokolskaya M.A., Ispiryanyan A.Yu., Shvarts E.N., Nudel D.V., Araslannova N.Kh., Petrosyan A.D., Talibova S.M., Donakanyan S.A., Chernov I.I., Bockeria L.A., Golukhova E.Z.** Association of new markers of systemic inflammation with the risk of developing for the first time postoperative atrial fibrillation when using colchicine in patients undergoing open heart surgery

**Канаметов Т.Н., Панагов З.Г., Аверина И.И.** Роль интерлейкина-6 в развитии фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования

34 **Kanametov T.N., Panagov Z.G., Averina I.I.** The relationship between the development of postoperative atrial fibrillation and the level of interleukin-6 in patients undergoing coronary bypass surgery

**Шалов Р.З., Филатов А.Г.** Коморбидная патология и факторы риска у пациентов с фибрилляцией предсердий

43 **Shalov R.Z., Filatov A.G.** Comorbid pathology and risk factors in patients with atrial fibrillation

**Аванесян Г.А., Филатов А.Г.** Нарушения ритма сердца после COVID-19. Эпидемиология, этиология и патофизиология

52 **Avanesyan G.A., Filatov A.G.** Cardiac arrhythmias after COVID-19. Epidemiology, etiology and pathophysiology

**Бокерия Л.А., Дзобова Е.Р., Радин В.В., Курчатова О.И.** Заражение вирусом SARS-CoV-2 при наличии высокого титра IGG после перенесенной операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения

59 **Bockeria L.A., Dzhobava E.R., Radin V.V., Kurchatova O.I.** The infection of SARS-CoV-2 in the presence of high level of IGG after on-pump operation

Правила для авторов

64 Rules for authors

*Рубрика: хирургическая аритмология*

© Г.А. АВАНЕСЯН, С.А. КОВАЛЕВ, А.Г. ФИЛАТОВ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.318-089.168.1-06]-092

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.1

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ МАСТАРДА ИЛИ СЕННИНГА

*Тип статьи: обзорная статья*

Г.А. Аванесян<sup>1</sup>, С.А. Ковалев<sup>2</sup>, А.Г. Филатов<sup>1</sup>

<sup>1</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

<sup>2</sup>БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», Московский просп., 151, Воронеж, 394066, Российская Федерация

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

Ковалев Сергей Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, руководитель кардиохирургического центра, заведующий кафедрой; orcid.org/0000-0001-6342-2209

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

*Транспозиция магистральных артерий (ТМА) составляет 5% от всех врожденных пороков сердца и является наиболее частой кардиальной причиной развития цианоза в периоде новорожденности. ТМА характеризуется развитием дискордантности желудочково-артериального соединения, то есть магистральные сосуды при данном пороке отходят следующим образом: аорта – от правого желудочка, а легочный ствол – от левого желудочка.*

*В 1960–1980-е годы одним из основных методов радикальной коррекции ТМА являлось выполнение операции Мастарда (Mustard) или Сеннинга (Senning). Одним из частых осложнений, которые встречаются в раннем и отдаленном периоде у данной группы пациентов, является наличие сопутствующей гемодинамически значимой аритмии.*

*В статье описывается патофизиология, электрофизиологическая анатомия у пациентов с нарушениями ритма сердца после радикальной коррекции ТМА.*

*Ключевые слова: радиочастотная абляция, нарушения ритма сердца, операция Мастарда, операция Сеннинга*

## PATHOPHYSIOLOGY OF RHYTHM DISTURBANCES AFTER MUSTARD OR SENNING OPERATIONS

Г.А. Avanesyan<sup>1</sup>, S.A. Kovalev<sup>2</sup>, A.G. Filatov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

<sup>2</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, 394066, Russian Federation

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

Sergey A. Kovalev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Cardiac Surgery Center, Chief of Chair; orcid.org/0000-0001-6342-2209

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

*Transposition of the great arteries (TMA) accounts for 5% of all congenital heart defects and is the most common cardiac cause of cyanosis in the neonatal period. TMA is characterized by the development of discordance of the ventricular arterial junction, in other words, the discharge of the main vessels in this defect is as follows: the aorta – from the right ventricle, and the pulmonary trunk from the left ventricle.*

*In the 1960s to the 1980s, one of the main methods for radical correction of TGA was the Mustard or Senning operation. One of the obvious complications encountered in the early and late period in this type of patients was the presence of concomitant, hemodynamically significant arrhythmia.*

*This article describes pathophysiological, electrophysiological anatomy in patients with cardiac arrhythmias after radical correction of the transposition of the great vessels.*

*Keywords: radiofrequency ablation, cardiac arrhythmias, Mustard operation, Senning operation*

## Введение

Транспозиция магистральных артерий (ТМА) составляет 5% от всех врожденных пороков сердца (ВПС) и является наиболее частой кардиальной причиной развития цианоза в периоде новорожденности. Она характеризуется развитием дискордантности желудочково-артериального соединения, а другими словами — при данном пороке отхождение магистральных сосудов следующее: аорта отходит от правого желудочка (ПЖ), а легочный ствол (ЛС) — от левого желудочка (ЛЖ) [1]. Крайне редко аорта располагается позади ЛС. В 65% случаев она располагается справа от ЛС (D-ТМА), в 35% — слева (L-ТМА) (рис. 1) [1, 2].

Использование первым этапом процедуры Рашкинда (W. Rashkind) и Миллера (W. Miller) в 1966 г. позволило улучшить течение заболевания в период новорожденности. Суть данной операции: интервенционное введение баллона в овальное окно, при раскрытии которого разрывается межпредсердная перегородка и ее дефект увеличивается. Таким образом, ТМА — хирургическое заболевание, требующее радикальной коррекции данного порока [3].

В 1976 г. A.D. Jatene. et al. сообщили об успешном хирургическом лечении при D-ТМА, которое в течение многих лет оставалось одним из основных методов лечения [3, 4].

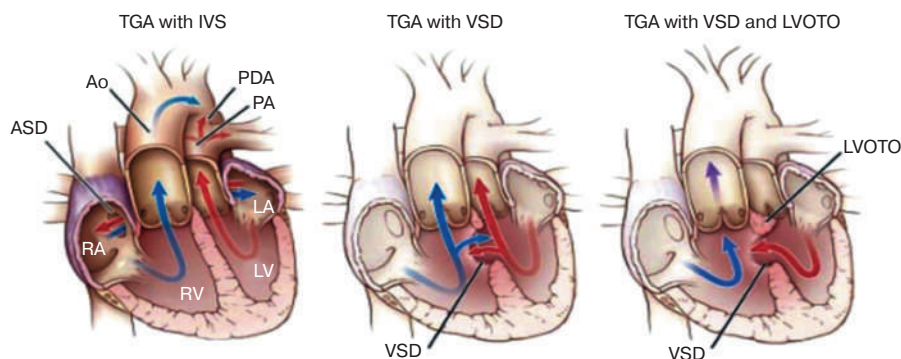
Так как процедура артериального переключения и транслокации коронарной артерии вытес-

нила операции Мастарда (Mustard) и Сеннинга (Senning) в большинстве западных стран начиная с конца 1980-х годов, большинство выживших пациентов с предсердным переключением достигли в настоящее время возраста 25–30 лет. Однако существуют редкие анатомические состояния, при которых эти операции еще используются. В первую очередь это врожденная корригированная транспозиция, при которой показано двойное переключение (предсердное и артериальное) или предсердное переключение с каналом оттока из ПЖ в легочную артерию. Еще реже встречаются пациенты с изолированной атриовентрикулярной (АВ) дискордантностью (АВ-дискордантность с вентрикулоартериальной конкордантностью). При всех этих условиях предсердное переключение приводит к тому, что анатомически ЛЖ становится субортальной насосной камерой, а анатомически ПЖ — субпульмональной [4, 5].

## Хирургическая анатомия

### Операция Senning

В 1958 г. A. Senning впервые выполнил процедуру предсердного переключения. При выполнении этой операции создают предсердную перегородку из аутологичной ткани для направления системного венозного возврата к митральному клапану и подпульмональному ЛЖ. Сначала кпереди от пограничного гребня выполняют вертикальную правую атриотомию



Ао — аорта; ASD — дефект межпредсердной перегородки; VSD — интактная межжелудочковая перегородка; LA — левое предсердие; LV — левый желудочек; LVOTO — обструкция выводного тракта левого желудочка; PA — легочная артерия; PDA — открытый артериальный проток; RA — правое предсердие; RV — правый желудочек; TGA — ТМА; VSD — дефект межжелудочковой перегородки

Рис. 1. Примеры анатомических вариантов ТМА. Стрелками указано направление кровотока. Места, где стрелки пересекаются, показывают возможности для смешивания системного и легочного венозного возврата. Только в этих местах может возникнуть эффективный кровоток, который определяется как часть системного венозного возврата, полностью насыщенная кислородом [1].

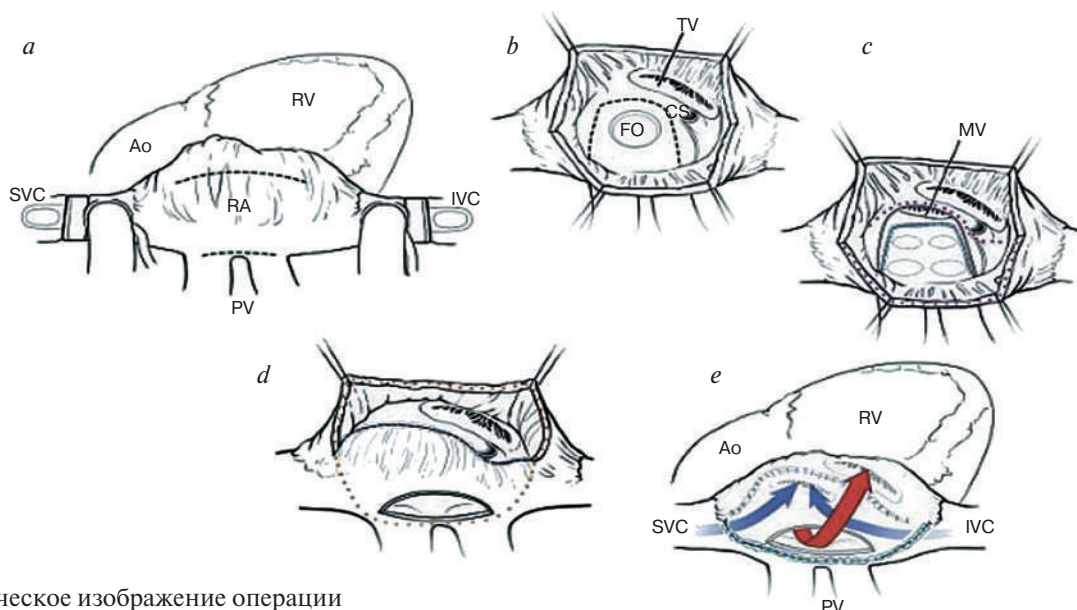


Рис. 2. Схематическое изображение операции Senning. Изображения сделаны с точки зрения хирурга с правой стороны стола, голова слева, а ноги справа [5].

Ао – аорта; FO – овальное отверстие; IVC – нижняя полая вена; MV – митральный клапан; PV – легочные вены; RA – правое предсердие; SVC – верхняя полая вена; TV – трехстворчатый клапан

(рис. 2, а, верхняя пунктирная линия). Затем рассекают передний, нижний и верхний края межпредсердной перегородки, создавая из нее лоскут (рис. 2, в, пунктирная линия). Лоскут межпредсердной перегородки помещают в левое предсердие и сшивают вокруг легочных вен, тем самым отделяя легочный венозный возврат от левого предсердия и формируя дно возможного системного венозного пути (рис. 2, с). Затем заднюю/латеральную стенку правого предсердия сшивают вокруг устьев верхней и нижней полых вен и переднего края остатка межпредсердной перегородки между атриовентрикулярными клапанами (приблизительно две пунктирные линии на рис. 2, с). Таким образом, завершается формирование интеркавальной трубки, представляющей системный венозный путь к митральному клапану (рис. 2, d). Затем выполняют вертикальную левостороннюю атриотомию между правыми легочными венами и межпредсердной перегородкой (см. рис. 2, а, нижняя пунктирная линия). Далее для завершения легочного венозного пути от левой атриотомии до трехстворчатого клапана и системного ПЖ используют переднюю стенку правого предсердия (см. рис. 2, d, пунктирная линия верхней лоскута свободной стенки опущена до нижней пунктирной линии). При необходимости для закрытия промежутка между этими разрезами может потребоваться перикард или искусственный материал [5].

### Операция Mustard

В 1963 г. W. Mustard выполнил операцию предсердного переключения, используя перикард для создания внутрисердечной перегородки, что в последующем сделало ее альтернативой процедуре Senning. При этой операции межпредсердную перегородку и большую часть лимба иссекают для создания большого дефекта межпредсердной перегородки от нижней полой вены до верхней полой вены. Затем помещают внутрисердечную перегородку, направляя системный венозный кровоток к левостороннему митральному клапану и в конечном счете к легочной артерии (рис. 3, а–f) [6].

Процедуры переключения предсердий по Mustard и Senning дали отличные ранние и среднесрочные результаты, но со временем стало очевидно, что они приводят к важным долгосрочным последствиям.

Наиболее ранними осложнениями являются устойчивые нарушения ритма сердца (НРС), такие как дисфункция синусного узла и суправентрикулярные тахикардии. Также у некоторых пациентов может наступить внезапная сердечная смерть (ВСС), которая предположительно связана с развитием жизнеугрожающей аритмии или миокардиальной недостаточности.

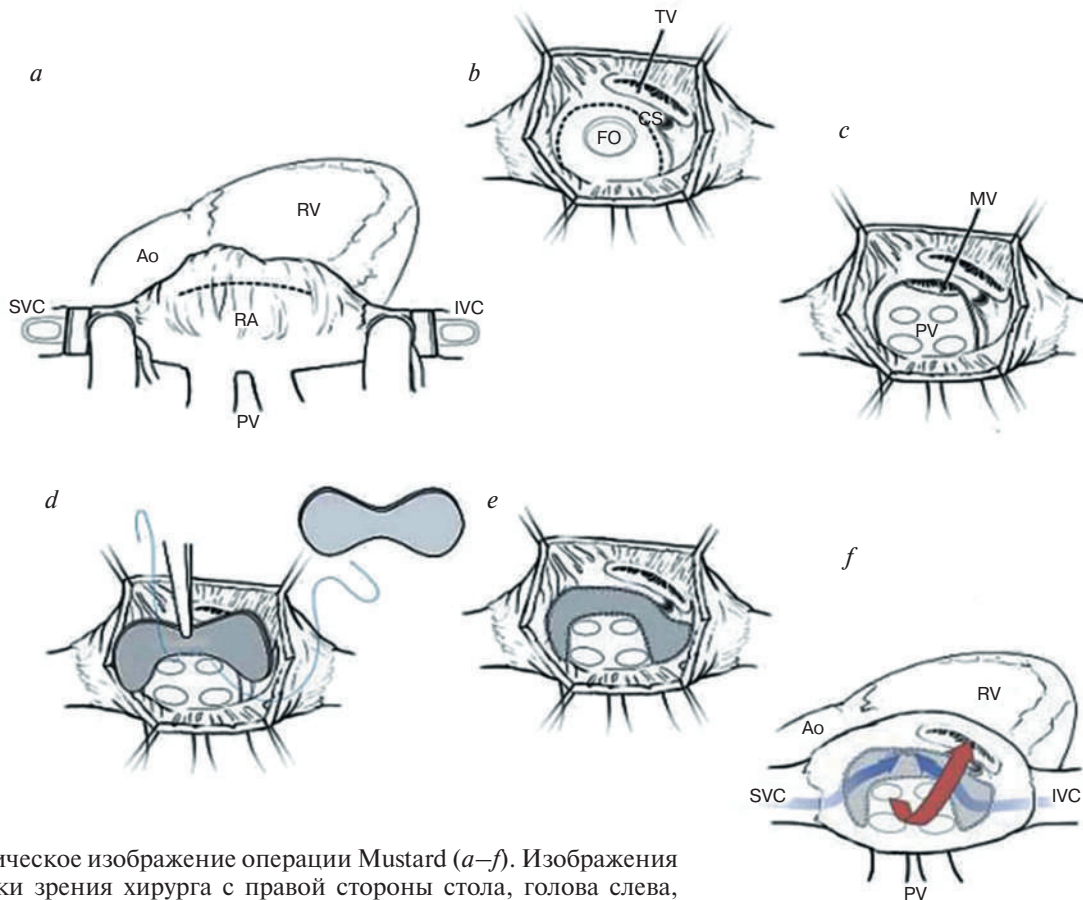


Рис. 3. Схематическое изображение операции Mustard (a–f). Изображения сделаны с точки зрения хирурга с правой стороны стола, голова слева, а ноги справа [6].

Ао – аорта; FO – овальное отверстие; IVC – нижняя полая вена; MV – митральный клапан; PV – легочные вены; RA – правое предсердие; SVC – верхняя полая вена; TV – трехстворчатый клапан

### Нарушения ритма сердца

До конца 1980-х годов основным методом лечения пациентов с врожденной D-TMA было проведение паллиативного хирургического вмешательства с использованием операций Mustard или Senning, что способствовало получению ранних результатов с точки зрения смертности и качества жизни. Тем не менее в стареющей взрослой популяции с ВПС были выявлены последствия внутрипредсердной блокировки, которая подвергает предсердия (особенно правое) обширным линиям швов и фиброзу. Ремоделирование правого предсердия подвергает синусный узел и миокард риску развития НРС [7].

Дисфункция синусного узла, предсердные тахикардии и риск ВСС были признаны важными последствиями после этих операций. Возможно, что этому бремени способствуют дополнительные факторы риска: развитие дисфункции ПЖ, атриовентрикулярной регургитации, системной или легочной венозной гипертензии, обструкции выводных отделов желудочков [8].

### Дисфункция синусного узла

Патогенезом развития дисфункции синусного узла (ДСУ) после операций предсердного переключения являются нарушение кровотока в синусном узле или повреждение самого узла. Определение точной частоты ДСУ является сложной задачей и сильно варьирует в зависимости от различий операционных методов и хирургических эпох. Однако сообщалось, что через 20 лет после пластики Mustard или Senning ДСУ может наблюдаться у 47% пациентов. У 5–11% пациентов ДСУ, возникшая после операции, требовала имплантации кардиостимулятора. Потеря синусового ритма сопряжена с риском развития брадикардии, помимо очевидных симптомов. M. Gewilling. et al. сообщили о потере синусового ритма у 2,4% пациентов в первый год после операции Mustard, а возникновение узлового ритма способствовало появлению наджелудочковых тахикардий с 2,1-кратным увеличением риска развития ( $P < 0,05$ ) [9].

## Внутрипредсердная реципрокная тахикардия и другие формы наджелудочковой тахикардии

Внутрипредсердная реципрокная тахикардия (ВПРТ) после операций Mustard или Senning развивается не только из-за естественных барьеров проводимости (пограничный гребень, кольца клапана, устья верхней/нижней полой вены, устья легочных вен), но и из-за фиброза, образовавшегося по линиям швов [10].

По сравнению с типичным трепетанием предсердий (ТП) в нормальном сердце ВПРТ обычно медленнее, с атипичной морфологией зубца Р. Так как соотношение прохождения через атриовентрикулярный (АВ) узел чаще всего составляет 2:1, этот ритм следует заподозрить при монотонной частоте желудочков от 100 до 140 уд/мин [11, 12].

G. Puley. et al. провели исследование, в котором получили следующие результаты: частота развития суправентрикулярной тахикардии в когортах Senning и Mustard через 5–10 лет наблюдения после выполнения пластики составила около 13%. Более долгосрочные данные через 20 лет после операции Mustard сообщают о частоте до 34%, в исключительно взрослой группе пациентов (старше 18 лет) [13].

Внутрипредсердная реципрокная тахикардия — наиболее распространенная форма суправентрикулярной тахикардии в этой группе пациентов. Иногда термин «внутрипредсердная реципрокная тахикардия» взаимозаменяем с термином «трепетание предсердий», так как оба являются макрориентри-тахикардиями [14, 15].

M. Gewillig. et al. показали, что наличие ВПРТ увеличивает риск внезапной смерти в 4,7 раза ( $P < 0,01$ ) [9]. Считается, что патофизиология внезапной смерти связана с быстрым желудочковым ответом на ВПРТ, за которым следуют связанные с ишемией желудочковые тахикардия и фибрилляция. Предположительно, некоторые пациенты после операций Senning/Mustard имеют особенно короткий рефрактерный период АВ-узла, что подвергает их особому риску. Случайно и трагически это наблюдалось во время амбулаторного мониторинга ритма. Таким образом, диагноз ВПРТ после операции предсердного переключения имеет худший прогноз, чем в большинстве других состояний, и, безусловно, прогноз хуже, чем у пациентов с нормальным сердцем [16, 17].

## Внезапная сердечная смерть

Внезапная сердечная смерть чаще встречается после операции переключения предсердий по поводу D-TMA, чем после любой другой формы операции по поводу коррекции ВПС. Зарегистрированная заболеваемость составляет около 5,6 на 1000 пациенто-лет (5,6% за десятилетие). У пациентов с ВСС значимые ассоциации включали наличие каких-либо симптомов (отношение шансов (ОШ) 6,45 (2,42–17,24),  $p < 0,0005$ ), аритмических симптомов (ОШ 21,6 (2,8–166,9),  $p = 5,003$ ), предшествующие симптомы сердечной недостаточности (ОШ 4,44 (1,85–10,62),  $p = 0,001$ ), документированные предсердные тахикардии (ОШ 4,87 (1,90–12,46),  $p = 5,001$ ) и использование кардиологических препаратов (ОШ 5,16 (1,86–14,28),  $p = 5,002$ ). В этой группе 81% событий произошли во время физической нагрузки. Похоже, что пациенты со сниженной функцией ПЖ в сочетании с тахиаритмиями представляют собой группу с самым высоким риском ВСС [18, 19].

Такие брадиаритмии, как ДСУ, являются менее важными факторами риска ВСС. Во всех задокументированных случаях ВСС терминальным ритмом была полиморфная желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков (ЖТ/ФЖ) [20].

Дальнейшее понимание механизмов и взаимосвязей с ВСС в этой группе пациентов получено в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании, проведенном P. Khairy et al., с участием 37 пациентов, которым уже был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Они не обнаружили связи между результатами запрограммированной стимуляции желудочков и возможными надлежащими рядами ИКД, но выявили хорошую связь с вторичной профилактикой как причиной имплантации (ОШ 5,18, (1,2261–12,77),  $P = 0,034$ ) и отсутствием лечения бета-блокаторами (ОШ 16,7 (1,3–185,2),  $P = 5,03$ ). Они также пришли к выводу, что суправентрикулярная тахикардия в анамнезе может быть связана с риском ВСС [21].

## Анритмическая лекарственная терапия

До появления аблации послеоперационных наджелудочковых тахиаритмий аритмии можно было лечить только фармакологически. Однако антиаритмические препараты часто были не полностью эффективны и приводили к про-



аритмическим и другим неблагоприятным побочным эффектам. Также было неясно, обеспечивают ли антиаритмические препараты какую-либо защиту от ВСС. В своей работе J.A. Kammeraad. et al. [19] сообщили о 47 пациентах после операций Mustard и Senning с внезапной смертью или прерванной внезапной смертью, у которых лекарственная терапия не снижала риск внезапной смерти, несмотря на то что 20 пациентов принимали антиаритмические препараты. Однако, как отмечалось ранее, P. Khairiy. et al. продемонстрировали возможный защитный эффект бета-блокаторов у пациентов с переключением предсердий [21]. Они обнаружили, что у пациентов с ИКД, благодаря приему бета-блокаторов, было уменьшено количество соответствующих разрядов от ИКД. Исследователи предполагают, что это связано с комбинацией факторов, включающих подавление первичных желудочковых или наджелудочковых аритмий, замедление желудочкового ответа на предсердные тахикардии, увеличение времени диастолического наполнения и уменьшение ишемии миокарда [22].

### **Антитахикардическая стимуляция при предсердных тахикардиях**

Было показано, что антитахикардическая стимуляция (АТС) успешно купирует реципрокную предсердную тахикардию у пациентов со сложным ВПС в анамнезе [23].

Е.А. Stephenson et al. отмечали, что постоянный кардиостимулятор второго поколения с антитахикардией и возможности электрокардиостимуляции DDDR позволили обнаружить, а в 50% эпизодов успешно купировать, предсердные аритмии у пациентов с ВПС, некоторые из них перенесли операцию Mustard или Senning [24].

Другие методы лечения: кардиостимуляция при брадикардии, ИКД, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Ранее считалось, что брадиаритмии были основным триггером внезапной смерти у пациентов с переключением предсердий, но последующие исследования не показали положительного эффекта от ИКД. Тем не менее брадикардия является причиной значительного ухудшения заболевания и развития дисфункций желудочков. В этой группе пациентов показания для имплантации постоянного кардиостимулятора включают симптоматическую дисфункцию синоатриального узла, симптоматическую брадикардию, связанную с АВ-блокадой II или III степени,

синусовую брадикардию или атриовентрикулярную диссоциацию с нарушением гемодинамики, оцениваемую инвазивными или неинвазивными методами [25].

Опыт с имплантируемыми сердечными дефибрилляторами после операции Mustard или Senning относительно ограничен. Интересно, что частота соответствующих разрядов у пациентов с первичной профилактикой была довольно низкой, тогда как у пациентов с вторичной профилактикой была отмечена относительно высокая частота соответствующих разрядов, что подчеркивает сложность прогнозирования того, какие пациенты подвергаются наибольшему риску внезапной смерти, и необходимость лучшей стратификации риска в этой популяции пациентов. Также примечательно, что в исследовании The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) суправентрикулярные тахикардии предшествовали или сосуществовали с 50% разрядов, соответствующих подтвержденным ЖТ. Показания для имплантации ИКД включают: выживших после остановки сердца из-за ФЖ или гемодинамически нестабильной ЖТ после исключения других полностью обратимых причин, пациентов со спонтанной устойчивой ЖТ и взрослых с фракцией выброса 35% или менее и симптомами II или III функционального класса по NYHA [26].

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) при недостаточности ПЖ имеет особое значение у пациентов с транспозицией после операции переключения предсердий, поскольку их ПЖ остается системным. В раннем небольшом исследовании А.М. Dubin et al. продемонстрировали, что имплантация СРТ приводила к улучшению функции ЛЖ (судя по фракции выброса) у пациентов с ВПС и умеренной и тяжелой дисфункцией ПЖ. В другом исследовании А.М. Dubin, включившем нескольких пациентов после операции Mustard или Senning, СРТ привела к резкому улучшению систолической и диастолической функции ПЖ, а также к улучшению класса NYHA во время промежуточного наблюдения. Также была подтверждена синхронность сокращений с помощью тканевой доплерографии. Однако это исследование не показало значительного улучшения регургитации трехстворчатого клапана [27].

### **Стратегия радиочастотной аблации**

Катетерная аблация любых суправентрикулярных тахикардий после операции по переключению предсердий целесообразна у пациентов

с рецидивирующими клиническими эпизодами и, вероятно, является терапией выбора у пациентов с ВПРТ. Общий уровень краткосрочного успеха значительно превышает 80%. Хирург должен иметь полное представление о хирургической анатомии и о том, как она применима к ходу катетера, нормальной системе проведения и естественным препятствиям при манипуляциях в сердце. Методы электроанатомического картирования особенно полезны при создании многокамерных реконструкций [28, 29].

### Электрофизиологическая анатомия

Операцию Mustard выполняют через правую атриотомию, которая может быть проведена по вертикали или горизонтали. В вертикальном положении разрез обычно находится впереди пограничного гребня. После этой операции АВ-узел будет всегда отделяться от легочной венозной/системно-желудочковой стороны кровообращения. Во время операции Mustard переднюю часть предсердной перегородки пришивают к переднему остатку межпредсердной перегородки, сразу позади (кзади) АВ-узла (в прошлом интраоперационная блокада сердца возникала у менее 5% пациентов, связанных с этой частью процедуры). Затем линия шва продолжается книзу, где она спереди окружает устье нижней поллой вены. Этот разрез обязательно разделяет медиальный кавотрикуспидальный перешеек (КТИ) пополам, но существуют технические

различия в том, как это выполняется, в основном в зависимости от того, как обрабатывается устье коронарного синуса:

- когда линия шва располагается впереди устья, коронарный синус впадает в систему венозного предсердия, оставляя на этой стороне относительно большую часть медиального перешейка;

- и наоборот, если линия шва проходит кзади от устья, большая часть перешейка находится на той же стороне, что и трехстворчатый клапан;

- чаще всего хирурги разрезают проксимальный отдел коронарного синуса и пришивают перегородку к краю разреза, оставляя промежуточную часть задне-септального остатка/медиального перешейка с каждой стороны. Во всех случаях доступ к устью коронарного синуса затруднен (рис. 4). Задержка проведения в этой области была продемонстрирована интраоперационным картированием активации [24, 30–32].

Поскольку линия разделительного шва затем расширяется назад, она пересекает плоскость старой межпредсердной перегородки и проходит ниже нижних легочных вен, прежде чем латерально окружить левые легочные вены. Результатом этой процедуры является рассечение левой нижней легочной вены и перешейка митрального кольца. Затем линия шва проходит над верхними легочными венами, повторно пересекая плоскость первоначальной межпредсердной перегородки, после чего направляется кпереди, охватывая устье верхней поллой вены. Эта часть

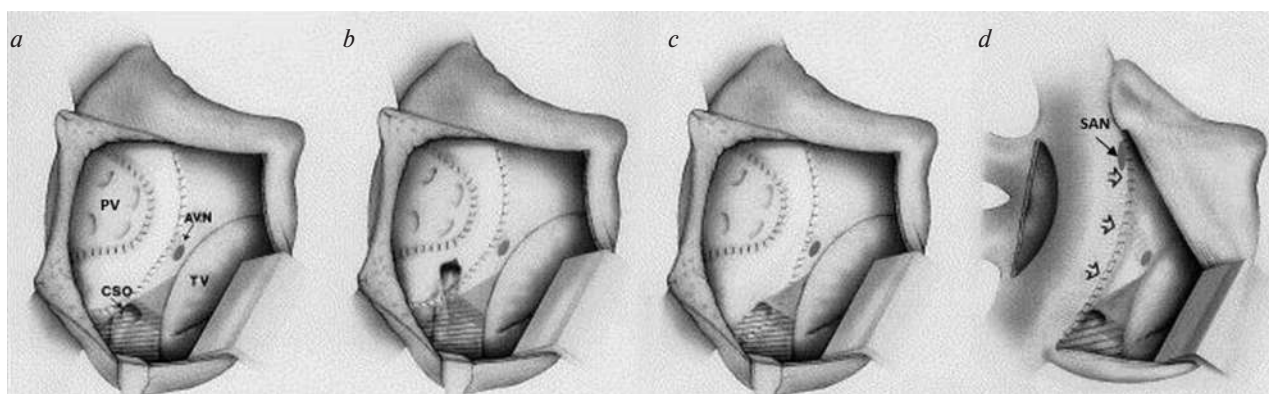


Рис. 4. Внутренний вид легочного венозного предсердия с правой боковой перспективой после операций Mustard (a–c) и Senning (d), демонстрирующий соответствующие компоненты проводящей системы, особенно в отношении вариаций линии нижнего шва и устья коронарного синуса (CSO):

a – линия шва проходит позади CSO, оставляя его дренироваться в легочном венозном предсердии; b – CSO надрезан, линия шва включает край разреза проксимального отдела коронарного синуса; c – линия шва находится впереди CSO, оставляя его дренировать в системный венозный атриум. Заштрихованная область представляет собой приблизительную область медленных входов в АВ-узел; d – стрелки представляют собой линию шва, соединяющую свободную стенку правого предсердия с передним краем остатка межпредсердной перегородки. Заштрихованная область – медиальный кавотрикуспидальный перешеек.

AVN – АВ-узел; PV – легочные вены; SAN – синоатриальный узел; TV – трехстворчатый клапан

линии шва ответственна за повреждение синоатриального узла и/или его кровоснабжения. Линия разделительного шва завершается, когда она проходит через гребенчатые мышцы в основании ушка правого предсердия. Когда есть протечки перегородки, которые теоретически могут представлять риск парадоксальной эмболии, они обычно возникают в этой области. Часть ушка правого предсердия и все ушко левого предсердия остаются на стороне системных вен, где они, а также крыша нативного левого предсердия являются предпочтительными местами для введения постоянных предсердных электродов. Стимуляция левого диафрагмального нерва представляет собой хорошо известный риск размещения электрода в ушке левого предсердия [27, 33].

### Гемодинамическая хрупкость

Считается, что субаортальный ПЖ особенно уязвим для ишемии миокарда, а сокращенная диастола, вызванная суправентрикулярными тахикардиями с быстрым желудочковым ответом, может быть особенно проблематичной. Даже длительные периоды быстрой стимуляции предсердий, которые могут потребоваться для индукции клинической аритмии, могут сказаться на ходе исследования. Если известно, что у пациентов наблюдается только ВПРТ, внутривенный дилтиазем может быть использован для снижения частоты желудочковых сокращений, таким образом защищая функцию ПЖ. Однако это лекарственное средство может обладать проаритмогенным действием [34, 35].

### Сосудистый доступ

Интервенционные хирурги предпочитают иметь по крайней мере 3 катетера, установленных с венозного отдела сердца, один для желудочковой стимуляции, один многополюсный катетер для предсердной стимуляции и катетер для картирования/абляции «point by point». При необходимости можно установить интродьюсер в бедренную артерию, если нужно выполнить картирование/абляцию легочных венозных предсердий с использованием ретроградного трансортального доступа. Тем не менее хирург должен быть готов к ограниченному сосудистому доступу, потому что частота окклюзий подвздошно-бедренных вен во время катетерных процедур еще в младенчестве достаточно высока. Определение проходимости перегородки является еще одним важным этапом до начала операции [36, 37].

### Электрофизиологическое исследование

Электроанатомическое картирование полезно во время этих процедур, так как помогает создать анатомические оболочки системных и венозных предсердий. Современные технологии позволяют одновременное отображение обеих камер. Предоперационная визуализация с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии может быть использована для объединения изображений. Анатомическая оболочка в идеале должна включать кольца АВ-клапана, отверстия полых вен и отверстия легочных вен. После индукции тахикардии допустимо точечное картирование с использованием более новых систем, которые регистрируют несколько точек одновременно; эти цепи тахикардии имеют тенденцию быть стабильными с течением времени. Карта локальной активации (LAT) облегчает понимание механизма тахикардии (активация головы и хвоста для макрориентри и центробежная активация для фокальной предсердной тахикардии). Вольтажное картирование идентифицирует рубцы как области с биполярным напряжением менее 0,05 В. Новые катетеры с силовым контактом подтверждают достоверность областей с низким напряжением, когда наблюдается сила не менее 10 г. При необходимости могут быть применены классические электрофизиологические методы [38, 39].

Хирург должен быть готов к доступу к легочному венозному предсердию. Если нет известного дефекта перегородки, это может быть достигнуто только с использованием ретроградного доступа через аортальный клапан, трехстворчатый клапан или путем выполнения перфорации перегородки, аналогичной трансептальной пункции. Ретроградный подход позволяет картировать и аблировать нативную боковую часть правого предсердия, области вокруг правых легочных вен и нижнюю половину области перитрикуспидального клапана. Катетер должен быть согнут и пролабирован через аортальный клапан, чтобы избежать повреждения клапана. Крутящий момент по часовой стрелке продвигает катетер вправо и кзади. Открытие сгибания направит наконечник через трехстворчатый клапан и к нижнему латеральному нативному правому предсердию. Комбинация извлечения катетера и удлинения кончика задействует легочный венозный компонент латеральной КТИ вплоть до кольца трехстворчатого клапана. Крутящий

момент по часовой стрелке, отведение катетера назад и удлинение кончика задействуют септальный трехстворчатый клапан, где возможно картирование медленного пути. Затем сгибание направит кончик кверху, к области пучка Гиса. Этот метод не является надежным для картирования других частей легочного венозного предсердия из-за потери энергии при изгибе катетера вокруг дуги аорты и изгибе ПЖ к трехстворчатому клапану [40].

Трансмембранная перфорация является единственным методом легочно-венозно-предсердного доступа у пациентов, перенесших искусственную замену трехстворчатого клапана, и может быть безопасно выполнена, но даже после успешной перфорации продвижение длинного интродьюсера может быть затруднено и требует применения методов дилатации. Эту процедуру следует проводить под контролем внутрисердечной или чреспищеводной эхокардиографии, когда это возможно. Этот подход позволяет картировать легочную венозную сторону всего нативного правого предсердия и правых легочных вен. Он наиболее естественно задействует среднюю часть КТИ от трехстворчатого клапана до линии шва перегородки. При сильном вращении по часовой стрелке можно получить доступ к септальному трехстворчатому клапану; с крутящим моментом против часовой стрелки можно достичь левых легочных вен до линии перивенозного шва [41].

В опубликованных исследованиях катетерная абляция ВПРТ оказалась успешной у 71 из 83 (86%) пациентов. Сообщалось, что долгосрочные рецидивы возникают у 33% пациентов. В более крупных опубликованных исследованиях критической зоной медленной проводимости, которая была успешно нацелена на катетерную абляцию, был КТИ в 77–88% [42].

Подход авторов к картированию ВПРТ у этих пациентов заключается в том, чтобы сначала определить диастолу предсердий. Поскольку продолжительность цикла ВПРТ у этих пациентов обычно составляет от 220 до 300 мс, наблюдается соотношение проведения через АВ-узел 2 : 1. Поверхностный зубец Р (волна трепетания) может иметь низкую амплитуду и часто скрывается в зубцах Т и QRS при соотношении предсердий к желудочкам 2 : 1. Карта LAT, показывающая паттерн «голова встречается с хвостом» с плотными изохронами между препятствиями проведения, обычно ассоциируется с фракционными потенциалами, охватывающими диастолу,

или дискретными двойными потенциалами. Как только механизм макроориентри подтвержден, эти области пригодны для картирования и катетерной абляции [43–45].

В большинстве опубликованных опытов немедленный успех определяется как прекращение ВПРТ во время доставки энергии с последующей неиндуцируемостью тахикардии с переменной агрессивной стимуляцией предсердий. Демонстрация двунаправленной блокады является «золотым стандартом» для успешной абляции КТИ у пациентов с нормальным сердцем; у этих пациентов это может быть достигнуто только с помощью мультиполюсного катетера. Эта процедура может быть затруднена у пациентов, которым выполнены операции Mustard/Senning, потому что в идеале она требует картирования электроанатомического распространения во время стимуляции с каждой стороны линии абляции. S. Balaji. et al. опубликовали небольшой опыт таких пациентов, у которых, по их мнению, двунаправленная блокада была показана при регистрации как со стороны системных вен верхней перегородки, так и со стороны системных или легочных вен КТИ при кардиостимуляции с противоположной стороны. По сравнению с предварительной абляцией послеабляционный блок был связан с более длительным интервалом между перегородками в КТИ [46].

### Эктопическая предсердная тахикардия

Фокальная предсердная тахикардия (ФПТ) представляет собой пароксизмальный ритм, который можно отличить от ВПРТ по сочетанию признаков: 1) зубец Р имеет тенденцию быть более дискретным, чем наблюдаемый во время ВПРТ, хотя это не является надежным признаком; 2) внутрисердечные электрограммы из интересующей камеры, как правило, занимают не менее 70% предсердного цикла при ВПРТ, но меньше при ФПТ; 3) центробежный паттерн активации предсердий во время электроанатомического картирования характеризует ФПТ по сравнению с паттерном «голова встречается с хвостом» при ВПРТ [47].

### Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ)

Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия также часто встречается у пациентов после операции Mustard/Senning. Продолжительность цикла часто довольно велика, иногда более 400 мс [48, 49].

У этих пациентов можно оценить анатомическое расположение устья коронарного синуса. Однако медленные пути АВ-узла могут быть распределены по обеим сторонам нижней линии шва перегородки, кольца трехстворчатого клапана, при этом компактная часть АВ-узла и электрограммы пучка Гиса всегда находятся на стороне легочных вен. M.R. Jongbloed. et al. рекомендуют размещать катетер на стороне системных вен рядом с ожидаемым расположением устья коронарного синуса в качестве анатомического ориентира [50].

### Заключение

В течение следующих 30 лет содержание этого раздела будет в значительной степени представлять только исторический интерес, поскольку среднесрочные, а теперь и долгосрочные результаты позволяют предположить, что операция артериального переключения успешно заменила предсердное переключение. Тем не менее принципы планирования процедур и использования электрофизиологических принципов для нетрадиционных субстратов, которые так важны в этой группе пациентов, могут быть применены ко всему спектру послеоперационных сложных ВПС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Библиографический список/References

- Perry L.W., Neill C.A., Ferencz C. et al. Infants with congenital heart disease: the cases. In: Ferencz C., Rubin J.D., Loffredo C.A. et al. (Eds.). Epidemiology of congenital heart disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981–1989. Mount Kisco (NY): Futura Publishing; 1993: 33–62.
- Rashkind W.J., Miller W.W. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA*. 1966; 196 (11): 991–2.
- Evans W. The arterial switch operation before Jatene. *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30 (2): 119–24. DOI: 10.1007/s00246-008-9300-6
- Jatene A.D., Fontes V.F., Paulista P.P. et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1976; 72 (3): 364–70.
- Senning A. Surgical correction of transposition of the great arteries. *Surgery*. 1959; 45 (6): 966–80.
- Mustard W.T. Successful two-stage correction of transposition of the great arteries. *Surgery*. 1964; 55: 469–72.
- Gelatt M., Hamilton R.M., McCrindle B.W. et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29 (1): 194–201. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00424-x
- Turley K., Hanley F.L., Verrier E.D. et al. The Mustard procedure in infants (less than 100 days of age). Ten-year follow-up. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 96 (6): 849–53.
- Gewillig M., Cullen S., Mertens B. et al. Risk factors for arrhythmia and death after Mustard operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation*. 1991; 84 (5 Suppl): III187–92.
- Dos L., Teruel L., Ferreira I.J. et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*. 2005; 91 (5): 652–6. DOI: 10.1136/hrt.2003.029769
- Kanter R.J., Garson A. Jr. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997; 20 (2 Pt 2): 502–11. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb06207.x
- Moons P., Gewillig M., Sluysmans T. et al. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart*. 2004; 90 (3): 307–13. DOI: 10.1136/hrt.2002.007138
- Puley G., Siu S., Connelly M. et al. Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the Mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83 (7): 1080–4. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00019-3
- Wilson N.J., Clarkson P.M., Barratt-Boyes B.G. et al. Long-term outcome after the Mustard repair for simple transposition of the great arteries: 28-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32 (3): 758–65. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00309-x
- Warnes C.A., Somerville J. Transposition of the great arteries: late results in adolescents and adults after the Mustard procedure. *Br. Heart J.* 1987; 58 (2): 148–55. DOI: 10.1136/hrt.58.2.148
- Hagler D.J., Ritter D.G., Mair D.D. et al. Right and left ventricular function after the Mustard procedure in transposition of the great arteries. *Am. J. Cardiol.* 1979; 44 (2): 276–83. DOI: 10.1016/0002-9149(79)90317-5
- Walsh E., Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation*. 2007; 115 (4): 534–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592410
- Warnes C.A. Transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006; 114 (24): 2699–709. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592352
- Kammeraad J.A., Van Deurzen C.H., Sreeram N. et al. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *JACC*. 2004; 44 (5): 1095–102. DOI: 10/1016/j.jacc/2004/05/073
- Turina M., Siebenmann R., Nussbaumer P. et al. Long-term outlook after atrial correction of transposition of great arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 95 (5): 828–35.
- Khairy P., Harris L., Landzberg M.J. et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008; 1 (4): 250–7. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.776120
- Helbing W.A., Hansen B., Ottenkamp J. et al. Long-term results of atrial correction for transposition of the great arteries: comparison of Mustard and Senning operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108 (2): 363–72.
- Flinn C.J., Wolff G.S., Dick M. 2nd et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (25): 1635–8. DOI: 10.1056/NEJM198406213102504
- Stephenson E.A., Casavant D., Tuzi J. et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (7): 871–6. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00905-6
- Hammermeister K.E., Boerth R.C., Warbasse J.R. The comparative inotropic effects of six clinically used antiarrhythmic agents. *Am. Heart J.* 1972; 84 (5): 643–52. DOI: 10.1016/0002-8703(72)90179-2
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321 (6): 406–12. DOI: 10.1056/NEJM198908103210629
- Dubin A.M., Feinstein J.A., Reddy V.M. et al. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation*. 2003; 107 (18): 2287–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000070930.33499.9F

28. Kingma J.H., Suttorp M.J. Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone, and verapamil. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70 (5): A56–61. DOI: 10.1016/0002-9149(92)91079-j
29. Rhodes L.A., Walsh E.P., Gamble W.J. et al. Benefits and potential risks of atrial antitachycardia pacing after repair of congenital heart disease. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1995; 18 (5 Pt 1): 1005–16. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1995.tb04741.x
30. Khairy P., Van Hare G.F., Balaji S. et al. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm.* 2014; 11 (10): e102–65. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.009
31. Gillette P.C., Zeigler V.L., Case C.L. et al. Atrial antitachycardia pacing in children and young adults. *Am. Heart J.* 1991; 122 (3 Pt 1): 844–9. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90534-o
32. Michael K.A., Veldtman G.R., Paisey J.R. et al. Cardiac defibrillation therapy for at risk patients with systemic right ventricular dysfunction secondary to atrial redirection surgery for dextro-transposition of the great arteries. *Europace.* 2007; 9 (5): 281–4. DOI: 10.1093/europace/eum001
33. Bouzeman A., Marijon E., de Guillebon M. et al. Implantable cardiac defibrillator among adults with transposition of the great arteries and atrial switch operation: case series and review of literature. *Int. J. Cardiol.* 2014; 177 (1): 301–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.015
34. Janousek J., Tomek V., Chaloupecky V. et al. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (9): 1927–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.044
35. Wu J., Deisenhofer I., Ammar S. et al. Acute and longterm outcome after catheter ablation of supraventricular tachycardia in patients after the Mustard or Senning operation for D-transposition of the great arteries. *Europace.* 2013; 15 (6): 886–91. DOI: 10.1093/europace/eus402. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00557-4
36. Jones D.G., Jarman J.W., Lyne J.C. et al. The safety and efficacy of transbaffle puncture to enable catheter ablation of atrial tachycardias following the Mustard procedure: a single centre experience and literature review. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (2): 1115–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.047
37. Wu J., Pflaumer A., Deisenhofer I. et al. Mapping of atrial tachycardia by remote magnetic navigation in postoperative patients with congenital heart disease. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21 (7): 751–9. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2009.01697.x
38. Greene A.E., Skinner J.R., Dubin A.M. et al. The electrophysiology of atrioventricular nodal reentry tachycardia following the Mustard or Senning procedure and its radiofrequency ablation. *Cardiol. Young.* 2005; 15 (6): 611–6. DOI: 10.1017/S1047951105001782
39. Kanter R.J., Papagiannis J., Carboni M.P. et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia substrates after Mustard and Senning operations for d-transposition of the great arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (2): 428–41. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00557-4
40. Wittig J.H., Stark J. et al. Intraoperative mapping of atrial activation before, during, and after the Mustard operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1977; 73 (1): 1–13
41. Fishberger S.B., Asnes J.D., Rollinson N.L. et al. Percutaneous right ventricular support during catheter ablation of intra-atrial reentrant tachycardia in an adult with a mustard baffle – a novel use of the Impella device. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2010; 29 (1): 69–72. DOI: 10.1007/s10840-010-9478-4
42. Khairy P., Van Hare G.F. Catheter ablation in transposition of the great arteries with Mustard or Senning baffles. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (2): 283–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.11.022
43. Zrenner B., Dong J., Schreieck J. et al. Delineation of intra-atrial reentrant tachycardia circuits after mustard operation for transposition of the great arteries using biatrial electroanatomic mapping and entrainment mapping. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14 (12): 1302–10. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2003.03292.x
44. Lukac P., Pedersen A.K., Mortensen P.T. et al. Ablation of atrial tachycardia after surgery for congenital and acquired heart disease using an electroanatomic mapping system: which circuits to expect in which substrate? *Heart Rhythm.* 2005; 2 (1): 64–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.10.034
45. Dong J., Zrenner B., Schreieck J., Schmitt C. Necessity for biatrial ablation to achieve bidirectional cavotricuspid isthmus conduction block in a patient following Senning operation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15 (8): 945–9. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.03628.x
46. Balaji S., Stajduhar K.C., Zarraga I.G., Kron J. Simplified demonstration of cavotricuspid isthmus block after catheter ablation in patients after Mustard's operation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009; 32 (10): 1294–8. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02491.x
47. Perry J.C., Boramanand N.K., Ing F.F. “Transseptal” technique through atrial baffles for 3-dimensional mapping and ablation of atrial tachycardia in patients with d-transposition of the great arteries. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2003; 9 (3): 365–9. DOI: 10.1023/a:1027499512211
48. Esch J.J., Triedman J.K., Cecchin F. et al. Radiofrequency-assisted transseptal perforation for electrophysiology procedures in children and adults with repaired congenital heart disease. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2013; 36 (5): 607–11. DOI: 10.1111/pace.12092
49. Ernst S., Babu-Narayan S.V., Keegan J. et al. Remote-controlled magnetic navigation and ablation with 3D image integration as an alternative approach in patients with intra-atrial baffle anatomy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5 (1): 131–9. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962993
50. Jongbloed M.R., Kelder T.P., DEN Uijl D.W. et al. Anatomical perspective on radiofrequency ablation of AV nodal reentry tachycardia after Mustard correction for transposition of the great arteries. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012; 35 (10): e287–90. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02928.x

Поступила 03.11.2022

Принята к печати 06.03.2023

**Рубрика: клиническая электрофизиология**

© Р.Х. ФАЙЗАЛИЕВ, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, В.Г. СУЛАДЗЕ, Г.Р. МАЦОНАШВИЛИ,  
Т.Р. МАЦОНАШВИЛИ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313-089.168.1

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.2

## ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И СРЕДНЕОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО УСТРАНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Тип статьи: оригинальная статья*

**Р.Х. Файзалиев, С.Ю. Сергуладзе, В.Г. Суладзе, Г.Р. Мацонашвили, Т.Р. Мацонашвили**

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

Файзалиев Рахим Хасанович, аспирант; orcid.org/0000-0002-3594-0196

Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., заведующий отделением; orcid.org/0000-0001-7233-3611

Суладзе Владимир Георгиевич, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-8093-7287, e-mail: vsuladze@yandex.ru

Мацонашвили Георгий Рафаэлович, канд. мед. наук, науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-7754-4506

Мацонашвили Тимур Рафаэлович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-7902-1784

**Цель исследования** – оптимизация диагностики и лечения больных с множественными дополнительными предсердно-желудочковыми соединениями (ДПЖС) при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ).

**Материал и методы.** В отделении хирургического лечения тахикардий НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева за период с 2015 по 2021 г. были обследованы и прооперированы 35 пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков с наличием множественных ДПЖС. Исходя из дизайна исследования и для статистической обработки полученных данных была включена вторая группа пациентов – с одиночными ДПЖС и, таким образом, пациенты были разделены на две группы: 1-я (множественные ДПЖС) – пациенты с диагностированными в ходе инвазивного электрофизиологического исследования (ЭФИ) множественными ДПЖС ( $n = 35$ ); 2-я (одиночные ДПЖС) – пациенты с диагностированными в ходе инвазивного ЭФИ одиночными ДПЖС ( $n = 35$ ). Всем пациентам в ходе предоперационного, а также раннего и среднеотдаленного послеоперационных периодов были проведены электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование. В ходе оперативного вмешательства всем пациентам было проведено ЭФИ. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу.

**Результаты.** В ходе оценки полученных данных эндокардиального картирования выявлены статистически достоверные отличия в локализации ДПЖС в двух группах, к которым относятся септальная, передняя и задняя локализации, значительно преобладающие в группе пациентов с множественными ДПЖС. В 1-й группе в среднеотдаленном периоде наблюдалось 4 рецидива наджелудочковой тахикардии, эффективность лечения составила 88,4%; во 2-й группе – 1 рецидив, эффективность лечения – 97,1%. В случае наличия интраоперационно проблем с позиционированием аблационного катетера были использованы системы позиционирования катетера. Наибольшее применение систем позиционирования катетера порядка 95% случаев наблюдалось при устранении ДПЖС передней и передне-верхней локализации по F.G. Cosio, 60% случаев использования вышеописанных систем пришлось на ДПЖС септальной локализации, 20% от всех ДПЖС задней, задне-верхней локализа-

ции также были устранены с помощью данных систем. В ходе данного исследования были выявлены наиболее частые сочетания локализации множественных ДПЖС, а именно для пациентов наиболее распространенным являлось сочетание передней и септальной локализации ДПЖС – порядка 72% от всех случаев в 1-й группе. Стоит отметить, что сочетание передней и задней локализации составило 4,6% от всех случаев.

**Заключение.** Мы рекомендуем использовать системы позиционирования и доставки абляционных электродов для радиочастотного воздействия на субстраты ВПУ у пациентов с наличием множественных ДПЖС.

**Ключевые слова:** дополнительное предсердно-желудочковое соединение, электрофизиологическое исследование, радиочастотная абляция

## EVALUATION OF IMMEDIATE AND MEDIUM-LONG-TERM RESULTS OF INTERVENTIONAL ELIMINATION OF MULTIPLE ADDITIONAL ATRIOVENTRICULAR PATHWAYS

R.Kh. Fayzaliev, S.Yu. Serguladze, V.G. Suladze, G.R. Matsonashvili, T.R. Matsonashvili

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

Rakhim Kh. Fayzaliev, Postgraduate; orcid.org/0000-0002-3594-0196

Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Head of Department;

orcid.org/0000-0001-7233-3611

Vladimir G. Suladze, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-8093-7287,

e-mail: vsuladze@yandex.ru

Georgiy R. Matsonashvili, Cand. Med. Sci., Researcher, Cardiovascular Surgeon;

orcid.org/0000-0001-7754-4506

Timur R. Matsonashvili, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon;

orcid.org/0000-0001-7902-1784

**Objective** – optimization of diagnosis and treatment of patients with multiple accessory pathways in WPW syndrome.

**Material and methods.** From 2015 to 2021 in department of surgical treatment of tachyarrhythmias of the Bakoulev National Medical Research Center 35 patients with ventricular preexcitation syndrome with the presence of multiple accessory pathways were operated. Based on the design of the study, and for statistical processing of the obtained data, a second group of patients was added. This group consisted of 35 patients with the presence of single accessory pathway. So patients were divided in 2 groups: 1<sup>st</sup> group – patients with multiple accessory pathways (n = 35); 2<sup>nd</sup> group – patients with single accessory pathway (n = 35).

**Results.** During the evaluation of the obtained data during endocardial mapping, statistically significant differences in the localization of accessory pathways in two groups were revealed. This difference consist in prevailing of septal, anterior and posterior localizations in the group of patients with multiple accessory pathways.

In the 1<sup>st</sup> group in the medium-distant period, 4 recurrences of supraventricular tachycardia were observed, the effectiveness of treatment was 88.4%. In the 2<sup>nd</sup> group, 1 recurrence was observed, the effectiveness of treatment was 97.1%. The most frequent use of catheter positioning systems which was about 95% of all cases was observed in the elimination of the accessory pathways with anterior and upper-anterior localization according to F.G. Cosio, 60% – of the usage of the above-described systems was noted in ablation of accessory pathways with septal localization, 20% – ablation of accessory pathways with the posterior and upper-posterior localizations. In the course of this study, the most common combinations of localizations of multiple accessory atrioventricular pathways were identified, namely, for patients, the most common combination of anterior and septal localization of multiple accessory atrioventricular pathways was about 72% of all cases in the 1<sup>st</sup> group. It should be noted that the combination of anterior and posterior localizations was the rarest occurrence and accounted for 4.6% of all cases.

**Conclusion.** We recommend the usage of positioning and delivery systems of ablation catheters for elimination of various multiple accessory pathways in patients with WPW syndrome.

**Keywords:** accessory pathway, electrophysiological examination, radio frequency ablation

### Введение

Среди всех нарушений ритма сердца суправентрикулярные тахикардии составляют поряд-

ка 80%. Примерно 1,1% всех госпитализируемых пациентов страдают от различных разновидностей наджелудочковых тахикардий (НЖТ). Атриоventрикулярные реципрокные тахикардии



(АВРТ) – довольно обширная группа суправентрикулярных тахикардий, которая обусловлена персистированием дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС), формирующих шунтирующее проведение импульса с миокарда предсердий в желудочки, минуя АВ-узел [1]. При этом следует отметить, что одним из наиболее известных синдромов, формирующихся при персистировании ДПЖС, является синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ). В зависимости от свойств ДПЖС, которые могут проводить импульс как антеградно, ретроградно, так и двунаправленно, в электрофизиологической практике выделяют несколько клинических форм синдрома ВПУ: манифестирующий, интермиттирующий, латентный, скрытый, а также феномен.

На сегодняшний день радиочастотная абляция (РЧА) суправентрикулярных аритмий, резистентных к медикаментозной терапии, является методом выбора [2]. Суть данного метода хирургического лечения нарушений ритма заключается в воздействии радиочастотной энергией на субстрат аритмии. Радиочастотной абляции подвергаются субстраты аритмий различной локализации. При этом успех терапии, которая может быть крайне вариативной, во многом зависит от локализации самого субстрата. В данном исследовании на примере АВРТ с наличием множественных ДПЖС мы рассмотрели варианты различной локализации субстратов, а также произвели оценку эффективности РЧА данных ДПЖС с применением систем доставки и фиксирования радиочастотных катетеров.

При анализе данных мировой литературы по поводу локализации ДПЖС в контексте исследуемой темы, становится ясным, что зачастую при наличии множественных ДПЖС у одного пациента, наряду с рутинными локализациями шунтирующих соединений, встречаются и ДПЖС септальной либо передней локализации, что представляет определенные трудности в клинической электрофизиологии [3]. Следует отметить, что РЧА субстратов АВРТ септальной локализации является спорным моментом в современной электрофизиологической практике ввиду близкого расположения проводящей системы сердца, а также необходимости максимально жесткого позиционирования катетера из-за необходимости донесения минимально необходимого количества энергии для устранения ДПЖС [4]. Радиочастотное воздействие в данных областях сопровождается частыми

рецидивами, а также развитием осложнений. Именно в данных ситуациях мы предполагаем использование систем доставки и позиционирования радиочастотных катетеров.

Следует отметить, что актуальность проблемы интервенционного устранения множественных ДПЖС в мировой литературе только растет [5]. Вместе с этим остаются нерешенными вопросы, касающиеся как выявления особенностей анатомической локализации данных структур, так и определения закономерностей их локализации с выявлением наиболее характерных так называемых подлежащих ДПЖС, свойственных для соединения той или иной локализации [6].

## Материал и методы

В отделении хирургического лечения тахикардий НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева за период с 2015 по 2021 г. были обследованы и прооперированы 35 пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков и наличием множественных ДПЖС, из них 19 пациентов мужского пола и 16 женского пола.

Возраст больных варьировал от 12 до 65 лет, средний возраст составил  $20,2 \pm 15,7$  года. На рисунке 1 схематически обозначена градация больных по возрасту. Таким образом, наибольшее число больных (~34%) представлено в возрастной группе 21–30 лет, а также (~20%) в группах 10–20, 31–40, 41–50 лет.

Исходя из дизайна исследования и для статистической обработки полученных данных в ходе электрофизиологического исследования (ЭФИ), а также интервенционного вмешательства и для

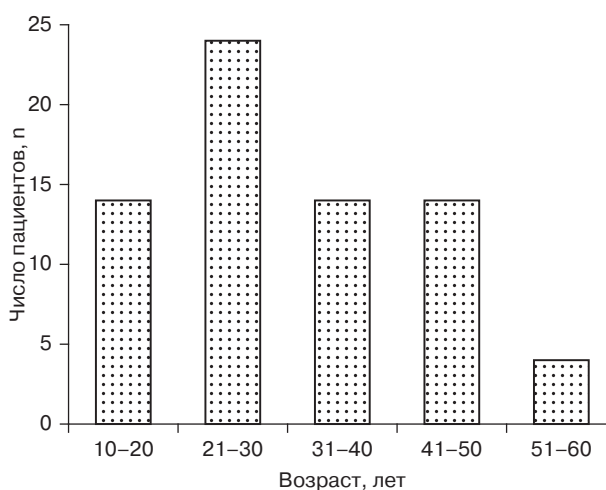


Рис. 1. Ранжировка больных с множественными ДПЖС по возрасту

достоверной оценки непосредственных и среднеотдаленных результатов и проведения сравнительного анализа была включена вторая группа пациентов (с одиночными ДПЖС). Таким образом, пациенты были разделены на две группы:

– 1-я группа (множественные ДПЖС) – пациенты с диагностированными в ходе инвазивного ЭФИ множественными ДПЖС ( $n = 35$ );

– 2-я группа (одиночные ДПЖС) – пациенты с диагностированными в ходе инвазивного ЭФИ одиночными ДПЖС ( $n = 35$ ).

Исходя из поставленной цели и обозначенных задач было проведено полное клинико-диагностическое обследование пациентов с исследуемыми нозологиями. Всем пациентам в ходе предоперационного, а также раннего и среднеотдаленного послеоперационных периодов были проведены следующие исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование. В ходе оперативного вмешательства всем пациентам было проведено ЭФИ. Все полученные данные были подвергнуты статистическому анализу.

### *Инвазивное электрофизиологическое исследование*

Антиаритмические препараты отменяли за 5 периодов полувыведения до проведения процедуры. Основной целью данного исследования, помимо изучения интервалов внутрисердечного проведения, являлась и индукция аритмии в случае пароксизмального характера нарушения ритма. При этом следует отметить, что по поверхностной ЭКГ, в частности по морфологии дельта-волн, длительности интервала P–Q и морфологии комплекса QRS, можно ориентировочно проанализировать особенности прове-

дения импульса от синоатриального узла до миокарда желудочков. Однако использование нескольких высокочувствительных электродов, а также цифровая компьютерная обработка полученных данных в ходе инвазивного ЭФИ позволяют детально оценить особенности распространения возбуждения в сердце. Данные особенности характеризуются так называемыми интервалами. Интервалами внутрисердечного проведения является то время, за которое сгенерированный импульс проводится на различные структуры сердца. Основными интервалами проведения, исследуемыми в ходе ЭФИ, были P–A, A–H, H–V. Для индукции тахикардии использовались частая, сверхчастая, а также программированная стимуляция.

На рисунке 2 представлено расположение диагностических катетеров в ходе инвазивного ЭФИ.

### Результаты

*Непосредственные результаты.* Для индукции и стабильного поддержания тахикардии у исследуемых пациентов мы использовали программируемую электрокардиостимуляцию, при этом интервал сцепления (ИС) базового стимула в данном исследовании составлял от 550 до 440 мс. Интервал сцепления экстрасимула варьировал от 390 до 210 мс, при этом шаг снижения данного интервала составил 20 мс. Длина цикла тахикардии в среднем была равна 400 ( $\pm 58$ ) мс. В ходе эндокардиального картирования ДПЖС у исследуемых пациентов подвергалось анализу опережения локальной эндограммы потенциала AV от дельта-волны поверхностной ЭКГ. Данное опережение в среднем составило 31 ( $\pm 4,5$ ) мс. Исходя из цели и задач нашего исследования

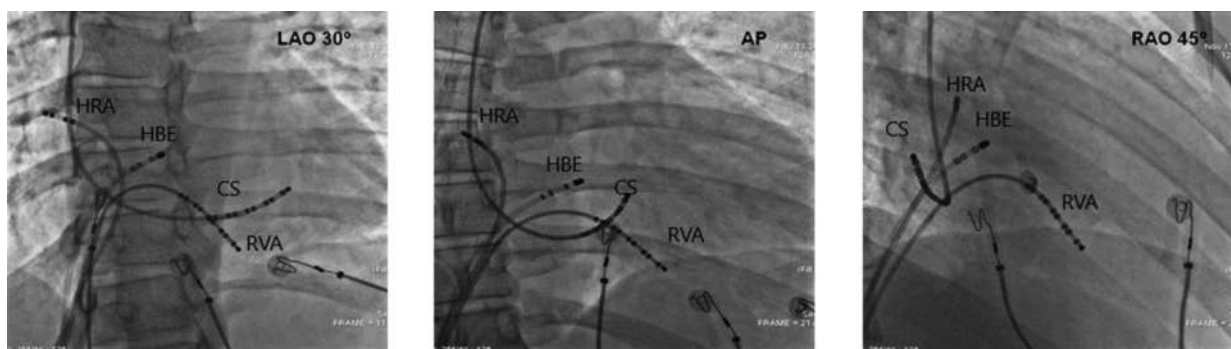


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма сердца в различных проекциях, визуализирующая расположение электродов в ходе инвазивного ЭФИ.

HRA (High Right Atrium) – электрод, расположенный в верхней части правого предсердия; Cs (Coronary Sinus) – электрод, установленный в венечном синусе; HBE (His Bundle Endogram) – электрод, позиционированный в области записи спайка пучка Гиса; RVA (Right Ventricle Apex) – электрод, позиционированный в верхушке правого желудочка. Использованные проекции: Lao 30°, прямая, Rao 45°

## Результаты электрофизиологического картирования множественных ДПЖС

Локализация ДПЖС по F.G. Cosio	1-я группа	2-я группа	P
Верхняя парасептальная, %	11,2	5,6	> 0,05
Септальная, %	19,8	1,5	< 0,05
Нижняя парасептальная, %	26,3	19,5	> 0,05
Передняя нижняя, %	2,5	1,9	> 0,05
Передняя верхняя, %	4,9	1,88	> 0,05
Передняя, %	16,8	2,1	< 0,05
Задняя верхняя, %	19,9	16,7	> 0,05
Задняя, %	30,7	13,9	< 0,05
Задняя нижняя, %	14,7	7,2	> 0,05

были проанализированы и получены данные, выявлены места наиболее частой локализации множественных ДПЖС, а также проведено сравнение полученных данных с результатами контрольной группы. Результаты электрофизиологического картирования представлены в таблице.

Таким образом, в ходе оценки полученных данных эндокардиального картирования выявлены статистически достоверные отличия в локализации ДПЖС в двух группах, к которым относятся септальная, передняя и задняя локализация, значительно преобладающие в группе пациентов с множественными ДПЖС.

Для РЧА в области записи «сливного» потенциала AV были использованы ирригационные катетеры NaviStar ThermoCool 7 Fr (Biosense Webster, Diamond Bar, Калифорния, США). У всех пациентов элиминация презкитации в случае ВПУ была достигнута во время РЧА. Средняя продолжительность флюороскопии и РЧА в 1-й группе составили 35,2 ( $\pm$  9,2) и 8 ( $\pm$  4,1) мин, во 2-й группе – 18,7 ( $\pm$  6,8) и 5,7 ( $\pm$  2,5) мин соответственно ( $p < 0,05$ ). Общая средняя продолжительность процедуры в 1-й группе составила 67 ( $\pm$  49,3) мин, во 2-й группе – 35 ( $\pm$  37,7) мин ( $p < 0,05$ ).

После успешной РЧА у всех пациентов была предпринята попытка индукции аритмии методами программируемой, учащающей и частой стимуляции, при этом аритмия не индуцировалась. Ни в одной группе не было выявлено как местных, так и генерализованных осложнений после РЧА. На момент выписки все пациенты были свободны от аритмии. Также перед выпиской всем пациентам проводились контрольное ЭКГ, холтеровское мониторирование и ЭхоКГ. При этом следует отметить, что статистически значимых отличий по данным ЭхоКГ в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп не было выявлено.

*Среднеотдаленные результаты.* Пациенты обеих групп проходили обследование в срок 3, 6 и 12 мес. Обследование заключалось в записи 12-канальной электрокардиограммы, а также в проведении холтеровского мониторирования и ЭхоКГ. Период наблюдения составил в среднем  $10 \pm 2,3$  (диапазон от 8 до 14) мес. В 1-й группе в среднеотдаленном периоде наблюдалось 4 рецидива наджелудочковой тахикардии, эффективность лечения составила 88,4%, во 2-й группе – 1 рецидив, эффективность лечения – 97,1%. В случае наличия интраоперационно проблем с позиционированием аблационного катетера мы использовали системы позиционирования катетера. Наибольшее применение систем позиционирования катетера порядка 95% случаев наблюдалось при устранении ДПЖС передней и передне-верхней локализации по F.G. Cosio, 60% случаев использования вышеописанных систем пришлось на ДПЖС септальной локализации, 20% от всех ДПЖС задней, задне-верхней локализации также были устранены с помощью данных систем. Следует отметить, что в случае рецидива ДПЖС интраоперационно, независимо от локализации соединения для повторного воздействия, мы использовали системы доставки по умолчанию. При этом все рецидивы синдрома WPW в среднеотдаленном периоде пришлось на операции, проведенные без использования систем позиционирования аблационных катетеров. В ходе данного исследования были выявлены наиболее частые сочетания локализации множественных ДПЖС, а именно для пациентов наиболее распространенным являлось сочетание передней и септальной локализации ДПЖС – порядка 72% от всех случаев в 1-й группе. Стоит отметить, что сочетание передней и задней локализации оказалось наиболее редким явлением и составило 4,6% от всех случаев. По результатам статистического исследова-

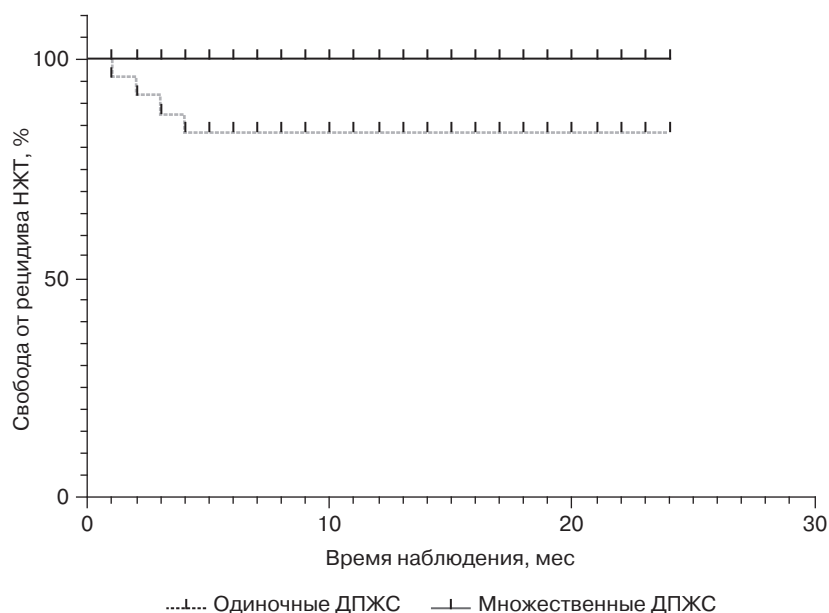


Рис. 3. Актuarная кривая свободы от рецидивов НЖТ в послеоперационном периоде для двух групп пациентов по методу Каплана–Мейера (создано в программе GraphPad Prism, США).

Черная линия – рецидивы в послеоперационном периоде у больных с одиночными ДПЖС; серая линия – рецидивы в послеоперационном периоде у больных с множественными ДПЖС

дования была построена актuarная кривая Каплана–Мейера, представленная на рисунке 3.

### Обсуждение

Впервые наличие множественных ДПЖС у пациента с синдромом ВПУ было описано в 1974 г. У данного пациента отмечалось изменение морфологии преэкситации в ходе проведения ЭФИ [7]. В этом исследовании наличие у пациента ДПЖС передней локализации было подтверждено путем стимуляции ПП и увеличением преэкситации в ходе стимуляции, при этом наличие заднего ДПЖС подтвердилось ретроградным проведением импульса в левое предсердие, записанное путем постановки диагностического катетера в коронарный синус. Вскоре W. Sealy, R. Anderson, J. Gallagher описали серию случаев 5 пациентов с множественными ДПЖС [8]. J. Farré et al. описали случай учащающейся желудочковой стимуляции, в заключении обозначив свое наблюдение как «наличие двух скрытых путей проведения» [9].

На сегодняшний день распространенность различных локализаций ДПЖС крайне вариативна. Так, распространенность ДПЖС септальной локализации, по данным M. Sorbo et al., составляет порядка 8,8% [10]. Наиболее распространены ДПЖС задней локализации – 78% от всех случаев синдрома ВПУ. Однако распространенность множественных ДПЖС вариативная и, по данным разных авторов, варьирует от 5 до 18% [11]. Результаты анализа эпидемиологии множественных ДПЖС в нашем исследовании значительно не отличались от данных литерату-

ры и составили порядка 6,3% случаев синдрома ВПУ за обозримый период.

В ходе исследования нами были подтверждены данные мировой литературы о большей вероятности развития антидромных тахикардий у пациентов с множественными ДПЖС. При этом нами было отмечено, что наличие множественных ДПЖС является предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, таких как фибрилляция предсердий с проведением по ДПЖС, а также гемодинамически нестабильные антидромные тахикардии, что также нашло подтверждение в мировой литературе [12].

### *Выбор аблационного катетера для радиочастотных воздействий на ДПЖС различной локализации*

Мнение мирового сообщества по поводу использования видов аблационных катетеров для РЧА различно. Ряд мировых исследователей отдают предпочтение криоаблации как самому безопасному методу воздействия при ДПЖС септальной локализации, однако тут же отмечают возможность рецидива аритмии ввиду отсутствия трансмуральности воздействия [13]. При любой иной локализации мнения авторов по поводу используемого катетера различаются. Ряд авторов отмечают большую эффективность орошаемых катетеров над конвекционными и меньший риск развития рецидивов и большую трансмуральность [14]. Иную позицию заняли E. Lyan et al. [15]. Опираясь на экспериментальные работы, а также на собственный опыт, коллектив ав-

торов показал, что использование конвекционного катетера сопряжено с меньшим риском повреждения подлежащих структур в сравнении с орошаемым катетером. При этом, по мнению авторов, температура 55–60 °С, достигаемая в ходе воздействия конвекционным катетером, является достаточной и эффективной [15]. В нашем случае для РЧА ДПЖС мы использовали катетеры двух принципиально отличных типов: ирригационный NaviStar ThermoCool 7 Fr (Biosense Webster, Diamond Bar, Калифорния, США) и конвекционный Mariner MCXL (MC) 7 Fr (Medtronic, Миннесота, США). Выбор катетера во многом был продиктован особенностями доступа, анатомической локализацией ДПЖС, а также предпочтением хирурга. При этом преимущества какого-либо типа катетера над другим в ходе исследования выявлено не было.

### Заключение

На сегодняшний день РЧА суправентрикулярных аритмий, резистентных к медикаментозной терапии, является методом выбора. Радиочастотной абляции подвергаются субстраты аритмий различной локализации. При этом воздействие на субстраты различной локализации — сложный момент в современной электрофизиологической практике ввиду близкого расположения проводящей системы сердца, неустойчивого положения абляционного катетера, недостаточной трансмуральности воздействия. Радиочастотное воздействие в данной ситуации сопровождается частыми рецидивами, а также частым развитием осложнений. В контексте исследуемой нами темы данная ситуация зачастую возникает у пациентов с множественными ДПЖС из-за превалирования ДПЖС септальной и парасептальной локализации. Мы рекомендуем использование систем позиционирования и доставки абляционных электродов для радиочастотного воздействия на субстраты ВПУ у пациентов с наличием множественных ДПЖС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Библиографический список/References

1. Page R., Joglar J., Caldwell M. et al. Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016; 133 (14): 506–74. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000311
2. Timmermans C., Smeets J.L., Rodriguez L.M. et al. Aborted sudden death in the Wolff–Parkinson–White syndrome. *Am. J. Cardiol*. 1995; 76 (7): 492–4. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80136-2
3. Lim D.Y.Z., Ho W.H.H., Wang L. et al. Wolff–Parkinson–White presenting as QRS alternans and other differential diagnoses in a large pre-participation ECG screening cohort. *Arq. Bras. Cardiol*. 2022; 82 (5): 66–78. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80136-2
4. Zhang Y., Xin M., Liu T. et al. the effect of accessory pathway location on cardiac function in adult patients with Wolff–Parkinson–White syndrome. *Cardiol. Res. Pract*. 2021; 88 (4): 17–36. DOI: 10.1155/2021/8841736
5. Brado J., Hochadel M., Senges J. et al. Outcomes of ablation in Wolff–Parkinson–White-syndrome: Data from the German Ablation Registry. *Int. J. Cardiol*. 2021; 323 (15): 106–12.
6. Raharjo S., Putro A., Santoso A. et al. Simple electrocardiography algorithm for localizing accessory pathway in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome. *Acta Cardiol*. 2022; 10: 1–5.
7. Josephson M., Caracta A., Lav S. Alternative type A and type B Wolff–Parkinson–White Syndrome. *Am. Heart J*. 1974; 87 (3): 363–6. DOI: 10.1016/0002-8703(74)90079-9
8. Sealy W., Anderson R., Gallagher J. Surgical treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1977; 73 (4): 511–22. PMID: 320400.
9. Farré J., Ross D., Wiener I. et al. Electrophysiological studies in patients with the Wolf–Parkinson–White syndrome. *Herz*. 1979; 4 (1): 38–46.
10. Sorbo M., Buja G., Miorelli M. et al. The prevalence of the Wolff–Parkinson–White syndrome in a population of 116,542 young males. *G. Ital. Cardiol*. 1995; 25 (6): 681–7.
11. Yeh S., Wang C., Wen M et al. Radiofrequency ablation in multiple accessory pathways and the physiologic implications. *Am. J. Cardiol*. 1993; 71 (11): 74–80. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90642-p.
12. Orczykowski M., Derejko P., Urbanek P. et al. Characteristic features of patients with multiple accessory pathways. *Acta Cardiologica*. 2017; 72 (4): 404–9. DOI: 10.1080/00015385.2017.1307663
13. Zhao L., Li R., Bai L. et al. Successful radiofrequency catheter ablation of Wolff–Parkinson–White syndrome in a patient with dextrocardia: a case report. *Front Cardiovasc. Med*. 2022; 24 (9): 11–2. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1006435
14. Wang Xi, Ouyang F., Antz M. et al. Catheter ablation of anteroseptal accessory pathway in the non-coronary aortic sinus He Huang. *Europace*. 2006; 8: 1041–4. DOI: 10.1093/europace/eul122
15. Lyan E., Toniolo M., Tsyganov A. et al. Comparison of strategies for catheter ablation of focal atrial tachycardia originating near the His bundle region. *Heart Rhythm*. 2017; 14 (7): 998–1005. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.02.028

Поступила 16.12.2022

Принята к печати 13.03.2022

**Рубрика: неинвазивная аритмология**

© В.А. ШВАРЦ, Т.Г. ЛЕ, С.Т. ЭНГИНОВЕВ, М.А. СОКОЛЬСКАЯ, А.Ю. ИСПИРЯН, Е.Н. ШВАРЦ, Д.В. НУДЕЛЬ, Н.Х. АРАСЛАНОВА, А.Д. ПЕТРОСЯН, С.М. ТАЛИБОВА, С.А. ДОНАКАНЯН, И.И. ЧЕРНОВ, Л.А. БОКЕРИЯ, Е.З. ГОЛУХОВА, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313.2-089-06

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.3

## АССОЦИАЦИЯ НОВЫХ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

*Тип статьи: оригинальная статья*

**В.А. Шварц<sup>1</sup>, Т.Г. Ле<sup>1</sup>, С.Т. Энгиноев<sup>2</sup>, М.А. Сокольская<sup>1</sup>, А.Ю. Испирян<sup>1</sup>, Е.Н. Шварц<sup>3</sup>, Д.В. Нудель<sup>2</sup>, Н.Х. Арасланова<sup>2</sup>, А.Д. Петросян<sup>1</sup>, С.М. Талибова<sup>1</sup>, С.А. Донаканян<sup>1</sup>, И.И. Чернов<sup>2</sup>, Л.А. Бокерия<sup>1</sup>, Е.З. Голухова<sup>1</sup>**

<sup>1</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

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, ул. Покровская Роща, 4, Астрахань, 414011, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Бакинская, 121, Астрахань, 414000, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Российская Федерация

Шварц Владимир Александрович, доктор мед. наук, науч. сотр., кардиолог; orcid.org/0000-0002-8931-0376

Ле Татьяна Георгиевна, мл. науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-9523-0172

Энгиноев Сослан Тайсумович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-8376-3104

Сокольская Мария Александровна, канд. мед. наук, науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-6037-1327

Испирян Артак Юрьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., кардиолог; orcid.org/0000-0001-6830-0411

Шварц Елена Николаевна, мл. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-8638-7327

Нудель Дарья Валентиновна, кардиолог; orcid.org/0000-0003-1520-7904

Арасланова Найляна Хамитовна, канд. мед. наук, кардиолог; orcid.org/0000-0002-8612-9141

Петросян Андрей Давидович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-0001-0693

Талибова Саялы Махмад кызы, аспирант; orcid.org/0000-0002-7489-9798

Донаканян Сергей Агванович, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0003-0942-2931

Чернов Игорь Ионович, канд. мед. наук, гл. врач, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-9924-5125

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

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор; orcid.org/0000-0002-6252-0322

**Введение.** В настоящее время «новые» маркеры системного воспаления являются предметом активного изучения в генезе кардиоваскулярной патологии. Мы провели субанализ исследования COCS trial, в котором было оценено влияние краткосрочного приема низких доз колхицина при открытых операциях на сердце с целью профилактики развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

**Цель** – сравнительная оценка индексов системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR) при использовании колхицина/плацебо у пациентов после операций на открытом сердце.

**Материал и методы.** В анализ были включены 240 пациентов: в исследуемую группу – 113, в контрольную – 127. Были оценены уровни «новых» маркеров системного воспаления (SIRI, AISI, SII) и гематологические маркеры, основанные на количестве лейкоцитов и их подтипов (NLR, PLR, MLR), динамика данных индексов – исходно до операции, на 3-и и 5-е сутки после операции.

**Результаты.** На 3-и сутки после операции все индексы системного воспаления значимо не отличались. Статистически значимые различия в лабораторных показателях в группах колхицина и плацебо появились на 5-е сутки после операции: отличия были выявлены по уровню лейкоцитов ( $p = 0,003$ ), нейтрофилов ( $p = 0,014$ ), лимфоцитов ( $p = 0,018$ ) и моноцитов ( $p = 0,034$ ). Из расчетных индексов – значимые отличия отмечались только по SIRI ( $p = 0,035$ ). При ROC-анализе значение SIRI более 2,1277 было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (AUC (доверительный интервал) 0,610 (0,536–0,680),  $p = 0,019$ , чувствительность – 70,8%, специфичность – 55,4%). Остальные индексы не имели статистической значимости.

**Заключение.** На 5-е сутки после операции были получены статистически значимые отличия в группах по абсолютным значениям лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и SIRI. Индексы AISI, SII, NLR, PLR, MLR остались статистически незначимы в группах. «Новые» маркеры воспаления требуют дальнейших углубленных и хорошо продуманных исследований для оценки их потенциала в клинических условиях.

**Ключевые слова:** колхицин, «новые» маркеры системного воспаления, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, впервые возникшая послеоперационная фибрилляция предсердий, аортокоронарное шунтирование, протезирование аортального клапана

## ASSOCIATION OF NEW MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION WITH THE RISK OF DEVELOPING FOR THE FIRST TIME POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION WHEN USING COLCHICINE IN PATIENTS UNDERGOING OPEN HEART SURGERY

V.A. Shvarts<sup>1</sup>, T.G. Le<sup>1</sup>, S.T. Enginoyev<sup>2</sup>, M.A. Sokolskaya<sup>1</sup>, A.Yu. Ispiryan<sup>1</sup>, E.N. Shvarts<sup>3</sup>, D.V. Nudel<sup>2</sup>, N.Kh. Araslanova<sup>2</sup>, A.D. Petrosyan<sup>1</sup>, S.M. Talibova<sup>1</sup>, S.A. Donakanyan<sup>1</sup>, I.I. Chernov<sup>2</sup>, L.A. Bockeria<sup>1</sup>, E.Z. Golukhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, 414000, Russian Federation

<sup>3</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russian Federation

<sup>4</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, 101990, Russian Federation

Vladimir A. Shvartz, Dr. Med. Sci., Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-8931-0376

Tatyana G. Le, Junior Researcher, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0001-9523-0172

Soslan T. Enginoyev, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-8376-3104

Mariya A. Sokolskaya, Cand. Med. Sci., Researcher; orcid.org/0000-0002-6037-1327

Artak Yu. Ispiryan, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0001-6830-0411

Elena N. Shvartz, Junior Researcher; orcid.org/0000-0002-8638-7327

Darya V. Nudel, Cardiologist; orcid.org/0000-0003-1520-7904

Nailyana Kh. Araslanova, Cand. Med. Sci., Junior Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-8612-9141

Andrey D. Petrosyan, Cand. Med. Sci., Junior Researcher, Cardiovascular Surgeon;

orcid.org/0000-0002-0001-0693

Sayaly M. Talibova, Postgraduate; orcid.org/0000-0002-7489-9798

Sergey A. Donakanyan, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department, Cardiovascular Surgeon;

orcid.org/0000-0003-0942-2931

Igor I. Chernov, Cand. Med. Sci., Head Physician, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-9924-5125

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President;

orcid.org/0000-0002-6180-2619

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director;

orcid.org/0000-0002-6252-0322

**Introduction.** "New" markers of systemic inflammation are currently the subject of active study in the genesis of cardiovascular pathology. We have conducted the subanalysis of the COCS trial study, which evaluated the effect of short-term administration of low doses of colchicine after open heart surgery in order to prevent the development of postoperative atrial fibrillation.

**Purpose.** The purpose of our study was the comparative evaluation of indices of systemic inflammation (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR) while using colchicine/placebo in patients after open heart surgery.

**Material and methods.** The analysis included 240 patients: 113 patients have been included into the study group and 127 patients – into the control group. The levels of "new" markers of systemic inflammation (SIRI,

*AISI, SII) and hematological markers based on the number of leukocytes and their subtypes (NLR, PLR, MLR) have been evaluated. The dynamics of these indices have been also evaluated: initially before the operation and on the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> days after the operation.*

**Results.** *On the 3<sup>rd</sup> day after surgery, all indices of systemic inflammation haven't been differed significantly. Statistically significant differences in laboratory parameters in the colchicine and placebo groups appeared on the 5<sup>th</sup> day after surgery: differences have been detected in the level of leukocytes ( $p=0.003$ ), neutrophils ( $p=0.014$ ), lymphocytes ( $p=0.018$ ) and monocytes ( $p=0.034$ ). Among the calculated indices, there have been significant differences only in SIRS ( $p=0.035$ ). In ROC analysis, SIRS value  $>2.1277$  have been statistically significantly associated with the development of AF ( $AUC (CI) 0.610 (0.536-0.680)$ ,  $p=0.019$ , sensitivity – 70.8%, specificity – 55.4%) The remaining indices had no statistical significance.*

**Conclusions.** *On the 5<sup>th</sup> day after surgery, statistically significant differences have been obtained in the groups in absolute values of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes and SIRS. Indices AISI, SII, NLR, PLR, MLR remained statistically insignificant in the groups. "New" markers of inflammation require further in-depth and well-thought-out studies to assess their potential in clinic.*

**Keywords:** *colchicine, "new" markers of systemic inflammation, neutrophils, lymphocytes, monocytes, first-time postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, aortic valve replacement*

## Введение

Системное воспаление — одно из доказанных триггеров развития фибрилляции предсердий (ФП) после кардиохирургических операций на сердце [1–3]. Естественно, что этот триггер запускает послеоперационную фибрилляцию предсердий (ПОФП) при имеющемся электрофизиологическом субстрате в сердце, способствующем развитию этой аритмии: фиброзных изменениях миокарда левого предсердия (ЛП), нарушении симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной регуляции сердца и т. д. [4–6].

Применение противовоспалительных средств в некоторых исследованиях снижало частоту развития ПОФП, доказывая роль системного воспаления в ее патогенезе [7, 8]. Колхицин, обладая противовоспалительными свойствами, может быть эффективен для профилактики ПОФП. Несколько исследований было проведено для оценки влияния колхицина на частоту возникновения впервые возникшей ФП после операции на открытом сердце, результаты которых оказались противоречивы [9–15]. Последующие метаанализы и систематические обзоры объединили данные этих исследований [16, 17]. Выводы метаанализов подтверждают потенциальную эффективность колхицина при систематизации всех данных на настоящий момент. Однако в клинических рекомендациях ESC, АНА/ACC/HRS применение колхицина никак четко не регламентируется, в настоящее время лишь упоминается, что колхицин исследуется в профилактике ПОФП [18–20]. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований в этой области с целью поиска оптимальных доз и оптимальной частоты приема колхицина

для минимизации его побочных явлений и сохранения противовоспалительного эффекта.

Мы провели рандомизированное исследование COCS (Colchicine in Cardiac Surgery), в котором получили убедительные данные об эффективности краткосрочного приема колхицина для профилактики развития ПОФП после перенесенного аортокоронарного шунтирования (АКШ) и/или протезирования аортального клапана (ПАК): в исследуемой группе частота ПОФП была определена у 21 (18,6%) пациента, в контрольной группе — у 39 (30,7%) пациентов. Эти различия имели статистическую значимость (ОР 0,515; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,281–0,943,  $p=0,029$ ) [21].

Недавно были описаны так называемые «новые» биомаркеры воспаления: индекс системного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRS) и совокупный системный индекс воспаления (AISI). Было обнаружено, что они более точно предсказывают неблагоприятный прогноз у пациентов с колоректальным раком и раком пищевода по сравнению с гематологическими маркерами, основанными на количестве лейкоцитов и их подтипов (нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) — NLR и PLR [22, 23].

У кардиологических пациентов повышенный SII был связан с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) и ее большей выраженностью [24–26], а также с более высоким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью [27], после коронарного вмешательства [28, 29] и кардиохирургических вмешательств [30–33]. В ходе 10-летнего наблюдения было обнаружено, что SIRS связан с возникновением сердечно-сосудистых заболе-



ваний [34] и повышенным риском суправентрикулярной тахикардии у пациентов с инсультом в анамнезе [35].

Цель данной работы – сравнительная оценка индексов системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR) при использовании колхицина/плацебо у пациентов после операций на открытом сердце.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Данная работа является субанализом исследования COCS (Colchicine in Cardiac Surgery). Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое было проведено с 2019 по 2022 г. (<http://clinicaltrials.gov>: unique identifier – NCT04224545).

Исследование было выполнено в двух государственных учреждениях: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и ФЦССХ Минздрава России (Астрахань). Исследование было одобрено Этическими комитетами всех участвующих учреждений и проведено в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики. Письменное информированное согласие было получено от каждого пациента перед рандомизацией. Данные были собраны всеми авторами, проверены и проанализированы в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

### Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты в возрасте от 40 до 80 лет, которым планировалось проведение АКШ и/или ПАК. К критериям исключения относились: любая форма ФП или трепетания предсердий в анамнезе, любая форма наджелудочковых нарушений ритма сердца в анамнезе, частая желудочковая или наджелудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная (АВ) блокада II–III степени, прием глюкокортикостероидов в последний месяц, любых антиаритмиков, кроме бета-блокаторов в течение месяца перед операцией, предшествующие открытые операции на сердце и грудной клетке, умеренная или тяжелая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), хронические заболевания печени, патология митрального клапана (недостаточность и/или стеноз более II степени), участие пациента в другом клиническом исследовании.

Причинами исключения из исследования после рандомизации являлись: госпитальная смерть в 1-е сутки после операции, задержка в отделении реанимации и интенсивной терапии более 1 суток после операции, что препятствовало получению пациентом исследуемого препарата, желание пациента прекратить участие в исследовании.

### Рандомизация

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: исследуемая группа получала колхицин в дозе 1 мг в сутки однократно, контрольная группа – плацебо по такой же схеме. Был использован COLCHICINA LIRCA® 1 mg (ACARPIA Farmaceutici S.r.l., Италия).

Дизайн исследования был простым и прагматичным, чтобы максимально использовать возможное практическое применение, которое может быть распространено на реальных пациентов. Схема приема лекарственных препаратов: за 24 ч до операции, на 2-е, 3-е, 4-е, 5-е сутки после операции, совместно с оптимально подобранной медикаментозной терапией. В день операции пациенты не получали исследуемый препарат, поскольку с организационно-технической точки зрения это бы усложняло выполнение исследования.

Рандомизация по группам лечения была реализована с использованием последовательно пронумерованных контейнеров для исследуемых препаратов. Рандомизация была блочная, с размером блока 20.

### Хирургическое вмешательство

Операцию АКШ выполняли на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) (параллельной перфузии) или без ИК (off pump) в зависимости от предпочтений оперирующего хирурга. В качестве кондуитов традиционно применяли левую внутреннюю грудную артерию с шунтированием передней межжелудочковой артерии и большую подкожную вену для шунтирования остальных бассейнов коронарных артерий. Иногда использовали лучевую артерию. В случаях сочетания АКШ с ПАК первым этапом осуществляли забор кондуитов в запланированном количестве, после чего выполняли ПАК. Затем после восстановления целостности аорты и правого предсердия начинали согревание тела пациента до 36,6 °С и восстановление сердечной деятельности. Далее выполняли реваскуляризацию миокарда на работающем сердце в условиях ИК. Оценка качества

сформированных анастомозов была проведена с использованием интраоперационной шунтографии, которая позволяет интраоперационно выявлять и устранять дефекты анастомозов.

### Диагностика исходов

Всем участникам на 3-и и 5-е сутки после оперативного вмешательства проводили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), лабораторные методы исследования крови.

### Определение исходов

Индексы системного воспаления были рассчитаны по следующим формулам:

SIRI (Systemic Inflammation Response Index – индекс системного воспалительного ответа) = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов;

SII (Systemic Inflammation Index – индекс системного воспаления) = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index – совокупный системный индекс воспаления) = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

NLR (Neutrophils Lymphocytes Ratio – нейтрофило-лимфоцитарное отношение) = количество нейтрофилов ÷ количество лимфоцитов;

PLR (Platelets Lymphocytes Ratio – тромбоцито-лимфоцитарное отношение) = количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

MLR (Monocytes Lymphocytes Ratio – моноцито-лимфоцитарное отношение) = количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программ STATISTICA® Statsoft и SPSS® Statistics 25.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3) и частот. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни для количественных переменных и критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера для категориальных переменных. Статистически значимым считалось различие между группами при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Всего были рандомизированы 267 пациентов, из которых 27 выбыли в ходе исследования (19 пациентов из исследуемой группы и 8 из контрольной). В результате в анализ вошли 240 пациентов: в исследуемую группу – 113, в контрольную – 127. Исходная клиническая характеристика групп, медикаментозная терапия и интраоперационные данные в группах не имели статистически значимых различий (табл. 1).

Лабораторные данные, а также индексы системного воспаления исходно, на 3-и и 5-е сутки представлены в таблице 2.

На 3-и сутки после операции эти параметры значимо не отличались. Статистически значимые различия в лабораторных показателях

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
Клинические данные			
Возраст, лет	62 (55; 67)	61 (56; 67)	0,851
Мужчины, n (%)	83 (73,5)	97 (76,4)	0,601
BSA, м <sup>2</sup>	2,01 (1,9; 2,18)	2,02 (1,89; 2,13)	0,806
Масса тела, кг	84 (74; 94)	85 (76; 94)	0,493
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29 (26; 31,9)	29 (26; 32,3)	0,638
Стенокардия, n (%)	103 (91)	112 (88)	0,454
Стенокардия III–IV ФК, n (%)	59 (52)	67 (53)	0,837
Сахарный диабет, n (%)	28 (24,7)	24 (19)	0,270
ХОБЛ, n (%)	7 (6,2)	7 (5,5)	0,822
Артериальная гипертензия, n (%)	100 (88,5)	119 (93,7)	0,155
Перенесенный ИМ, n (%)	46 (40,7)	51 (40)	0,931
Инсульт/ТИА, n (%)	2 (1,7)	2 (1,6)	0,906
Курение, n (%)	25 (22,1)	41 (32,3)	0,079

Таблица 1 (окончание)

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
<b>ЭхоКГ</b>			
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 64)	60 (56; 64)	0,507
Индекс КСР	16,5 (15,3; 18,1)	16,5 (15; 18)	0,644
Индекс КДР	24,8 (22,8; 26,5)	24 (22,7; 26,2)	0,674
Индекс КСО	22,6 (18,7; 26,7)	21,5 (18,4; 26,1)	0,423
Индекс КДО	56,3 (48,6; 66,7)	55,8 (46,8; 64,4)	0,562
Размер ЛП, см	4 (3,8; 4,4)	4 (3,7; 4,4)	0,964
<b>Медикаментозная терапия</b>			
Бета-блокаторы, n (%)	84 (74,3)	95 (74,8)	0,934
ИАПФ, n (%)	69 (61)	72 (56,7)	0,493
БКК, n (%)	37 (32,7)	46 (36,2)	0,572
Тиазидные диуретики, n (%)	14 (12)	7 (5,5)	0,060
Петлевые диуретики, n (%)	13 (11,5)	10 (7,9)	0,341
АМКР, n (%)	24 (21)	22 (17,3)	0,442
НПВС, n (%)	(0)	0 (0)	
Аспирин, n (%)	36 (31,8)	44 (34,6)	0,648
Другие антиагреганты, n (%)	22 (19,5)	22 (17,3)	0,668
Нитраты, n (%)	29 (25,7)	25 (19,7)	0,269
Статины, n (%)	77 (68)	101 (79,5)	0,054
НМГ, n (%)	27 (23,9)	29 (22,8)	0,846
ИК, n (%)	86 (76)	100 (78,7)	0,626
Продолжительность ИК, мин	105 (75; 130)	108 (80; 130)	0,533
Кардиоплегия, n (%)	32 (28,3)	33 (26)	0,685
Продолжительность пережатия аорты, мин	62,5 (57; 66,5)	63 (54; 70)	0,928
АКШ, n (%)	92 (81,4)	108 (85)	
АК-1	63 (55,7)	77 (60,6)	
АК-2	4 (3,5)	5 (3,9)	
АК-3	0 (0)	1 (0,8)	
ВК-1	39 (34,5)	34 (26,7)	0,453
ВК-2	35 (30,9)	34 (26,7)	
ВК-3	9 (7,9)	26 (20,5)	
ВК-4	3 (2,6)	1 (0,8)	
ПАК, n (%)	32 (28,3)	28 (22)	0,263
Продолжительность ИВЛ, ч	8,3 (5,8; 13,6)	8,6 (5,8; 14,8)	0,750

Примечание. BSA – площадь поверхности тела; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; НМГ – низкомолекулярные гепарины; АК – артериальный кондуит; ВК – венозный кондуит; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 2

**Лабораторные данные исходно, на 3-и и 5-е сутки после операции**

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
<b>Исходно</b>			
Лейкоциты, 10 × 9/L	7,5 (6,4; 8,9)	7,6 (6,6; 9,1)	0,518
Нейтрофилы, 10 × 9/L	4,4 (3,4; 5,4)	4,7 (3,7; 5,3)	0,619
Лимфоциты, 10 × 9/L	2,4 (1,9; 2,9)	2,3 (1,9; 3)	0,696

Таблица 2 (окончание)

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
Моноциты, 10 × 9/L	0,49 (0,41;0,61)	0,5 (0,39;0,65)	0,864
Тромбоциты, 10 × 9/L	236 (197; 279)	257 (213; 297)	0,197
SIRI	0,93 (0,68;1,29)	0,87 (0,66;1,38)	0,968
AISI	215 (149;340)	229 (152;338)	0,711
SII	431 (318; 670)	462 (355; 593)	0,599
NLR	1,9 (1,43; 2,28)	1,9 (1,48; 2,36)	0,885
PLR	100 (81; 134)	104 (87; 128)	0,818
MLR	0,23 (0,17; 0,28)	0,21 (0,16; 0,28)	0,641
3-и сутки после операции			
Лейкоциты, 10 × 9/L	11,4 (9,5; 14,2)	12 (9,6; 14,6)	0,284
Нейтрофилы, 10 × 9/L	8,7 (6,7; 11,9)	8,9 (6,8; 12,6)	0,429
Лимфоциты, 10 × 9/L	1,6 (1,1; 2,1)	1,6 (1; 2)	0,609
Моноциты, 10 × 9/L	0,7 (0,6;1)	0,8 (0,67;0,95)	0,805
Тромбоциты, 10 × 9/L	189 (160; 237)	199 (162; 254)	0,442
SIRI	4,5 (2,5; 7,3)	4,04 (2,7;8)	0,792
AISI	902 (448; 1436)	793 (471;1710)	0,728
SII	1148 (601; 1743)	1060 (697; 1990)	0,550
NLR	5,7 (3,7; 9,4)	5,7 (4,1; 9,2)	0,771
PLR	123 (88; 174)	128 (92; 188)	0,629
MLR	0,5 (0,37; 0,73)	0,5 (0,38; 0,68)	0,752
5-е сутки после операции			
Лейкоциты, 10 × 9/L	9,3 (8; 11,1)	11 (8,4; 13,2)	0,003
Нейтрофилы, 10 × 9/L	5,9 (4,7; 7,5)	6,8 (5; 9,4)	0,014
Лимфоциты, 10 × 9/L	2,4 (1,7; 2,8)	2,6 (1,8; 3,2)	0,018
Моноциты, 10 × 9/L	0,79 (0,6; 1)	0,87 (0,66;1)	0,034
Тромбоциты, 10 × 9/L	265 (211; 314)	262 (217; 329)	0,631
SIRI	1,85 (1,29; 3,1)	2,2 (1,7; 3,2)	0,035
AISI	510 (350; 844)	621 (447; 894)	0,084
SII	656 (497; 1006)	705 (492; 928)	0,931
NLR	2,3 (1,97; 3,37)	2,6 (1,8; 3,4)	0,901
PLR	112 (87; 146)	101 (83; 140)	0,184
MLR	0,36 (0,27; 0,44)	0,35 (0,28; 0,43)	0,989

Примечание. SIRI – индекс системного воспалительного ответа; AISI – совокупный системный индекс воспаления; SII – индекс системного воспаления; NLR – нейтрофило-лимфоцитарное отношение; PLR – тромбоцито-лимфоцитарное отношение; MLR – моноцито-лимфоцитарное отношение.

в группах колхицина и плацебо появились на 5-е сутки. Отличия были выявлены по уровню лейкоцитов ( $p=0,003$ ), нейтрофилов ( $p=0,014$ ), лимфоцитов ( $p=0,018$ ) и моноцитов ( $p=0,034$ ) (табл. 2). В расчетных индексах значимые отличия отмечались только по SIRI ( $p=0,035$ ) (табл. 2, рис. 1).

При выполнении ROC-анализа значение SIRI более 2,1277 было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (AUC (ДИ) 0,610 (0,536 – 0,680),  $p=0,019$ , чувствительность

70,8%, специфичность 55,4%) (рис. 2). Остальные индексы не имели статистической значимости (табл. 3).

## Обсуждение

Воспалительный ответ наблюдается вследствие активации системы комплемента в первые 24–72 ч после операции. Несколько ранее проведенных исследований показало взаимосвязь между маркерами воспаления: уровнями интерлейкинов-1, -6, -8, -10, -17A, ФНО- $\alpha$ ,

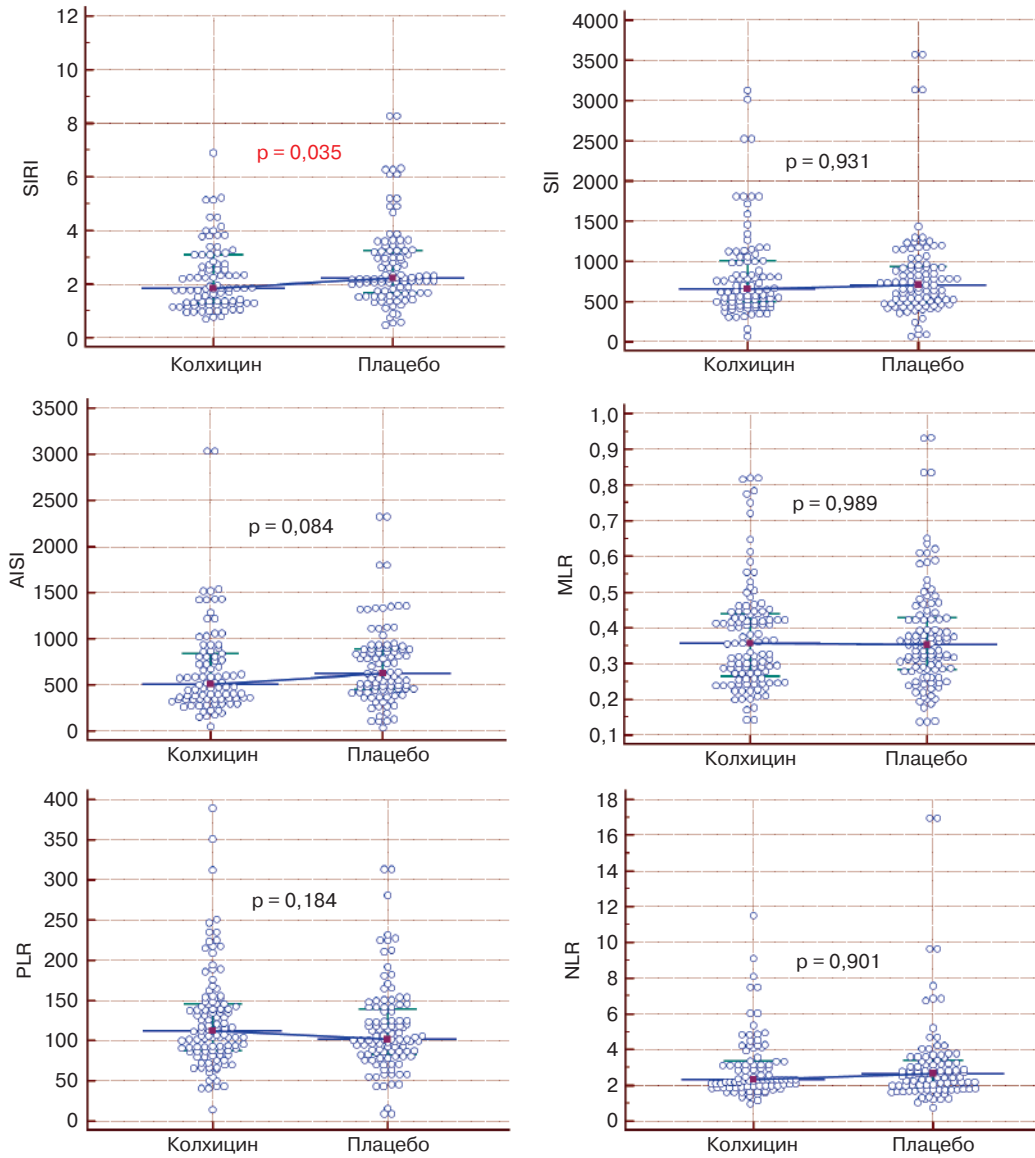


Рис. 1. Сравнительный анализ уровней SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR в группах колхицина и плацебо у пациентов после операций на открытом сердце

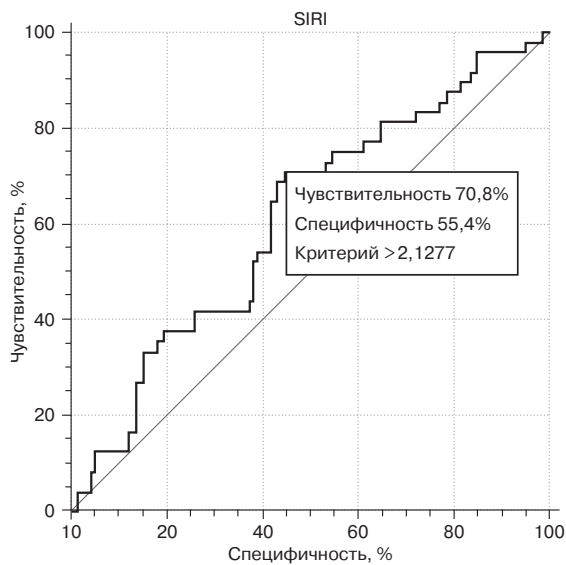


Рис. 2. ROC-кривая для SIRI на 5-е сутки после операции для развития ПОФП

Результаты ROC-анализа уровня маркеров воспаления для исхода «развитие ПОФП»

Параметр	Точка «cut-off»	AUC (ДИ)	Se	Sp	p
SIRI	> 2,1277	0,610 (0,536–0,680)	70,8	55,4	0,019
AISI	> 469,6134	0,527 (0,453–0,601)	72,9	41,7	0,577
SII	≤ 928,147	0,493 (0,419–0,567)	83,3	30,9	0,878
NLR	> 2	0,586 (0,511–0,657)	87,5	34,5	0,059
PLR	≤ 128,947	0,579 (0,510–0,645)	77,8	36,4	0,078
MLR	> 0,5	0,517 (0,450–0,585)	22,2	88,7	0,707

Примечание. AISI – Aggregate Inflammation Systemic Index; SII – Systemic Inflammation Index; NLR – Neutrophil Lymphocytes Ratio; PLR – Platelets Lymphocytes Ratio; MLR – Monocytes Lymphocytes Ratio, AUC – площадь под кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; SIRI – Systemic Inflammation Response Index.

гомоцистеина, эндотелина-1, С-реактивного белка в плазме крови и развитием послеоперационной ФП [36–41].

Наиболее изученным является интерлейкин-6 – это полифункциональный цитокин, выброс которого осуществляется в ответ на действие интерлейкина-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и эндотоксинов. Биологическое действие его представляет собой стимуляцию синтеза иммуноглобулинов В-клетками, роста В- и Т-клеток, дифференциацию Т-клеток и макрофагов, а также инициацию синтеза таких острофазовых белков, как С-реактивный белок. Степень повышения уровней острофазовых белков отражает интенсивность воспаления. Кроме того, стимуляция Т- и В-клеток приводит к развитию и распространению хронического воспаления [42].

Однако доступность исследований биомаркеров семейства интерлейкинов ограничена их дороговизной, вследствие чего ограничивает повсеместное применение их в клинической практике.

В этом исследовании были оценены суррогатные конечные точки исследования COCS. Мы провели сравнительную оценку так называемых «новых» маркеров системного воспаления, которые по существу являются индексами, то есть расчетными показателями системного воспаления (SIRI, AISI, SII), а также гематологических маркеров, основанных на количестве лейкоцитов и их подтипов (NLR, PLR, MLR), при приеме колхицина/плацебо пациентами после операций на открытом сердце. Данные индексы могут быть рассчитаны в рамках общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, что делает их финансово доступными в рутинной клинической практике, поэтому они могут быть легко выполнимы.

На 3-и сутки после операции не было обнаружено статистически значимых отличий ни по

каким лабораторным параметрам. На 5-е сутки мы получили статистически значимые отличия в группах по абсолютным значениям лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и по одному индексированному параметру – SIRI. Индексы AISI, SII, NLR, PLR, MLR остались статистически незначимыми в группах, что вполне логично, учитывая формулу расчета SIRI, поскольку индекс зависит от элементов (нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов), которые как раз отличались в двух группах колхицина/плацебо.

Несколько проспективных исследований продемонстрировали, что лейкоциты и их элементы, включая нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, являющиеся недорогими и легкодоступными системными биомаркерами воспаления, были связаны с повышенным риском ИБС [43–45], развитием инсультов [46, 47] и смертности от всех причин [48–50]. Кроме того, путем интеграции двух различных комплементарных иммунных путей было обнаружено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) имеют большую прогностическую ценность при прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности [51–55].

В настоящее время «новые» маркеры системного воспаления – предмет активного изучения в генезе кардиоваскулярной патологии. Недавно было высказано предположение, что два «новых» маркера воспаления SII и SIRI связаны с плохими исходами рака и демонстрируют лучшую прогностическую способность, чем NLR и PLR [56–59]. Однако их ассоциации с ССЗ и смертностью от всех причин еще не выяснены окончательно и активно изучаются. Например, SII был описан как независимый предиктор массивной тромбоэмболии легочной артерии [60],

фактор риска нефропатии, вызванной контрастированием, у пациентов, перенесших коронарную ангиографию [61, 62], фактор риска послеоперационной и рецидивирующей ФП после операции на сердце [63], а также как предиктор развития систолической дисфункции при послеодовой кардиомиопатии [64].

В исследовании M. Selcuk et al. ретроспективно был проанализирован 391 пациент после АКШ [63]. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что SII был независимым предиктором ПОФП (ОШ 1,002; 95% ДИ 1,001–1,002,  $p < 0,01$ ). При ROC-анализе значение SII более 807,8 (площадь под кривой (AUC) 0,7107) было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (чувствительность 60,8%, специфичность 80,9%). Значение AUC SII при обнаружении ПОФП было намного больше, чем AUC NLR и AUC PLR (AUC 0,6740 и 0,6426 соответственно). В нашем исследовании SII и AISI не продемонстрировали отличий в статистической значимости, как и сам уровень тромбоцитов, который входит в расчет этих двух индексов.

SIRI включает абсолютное количество нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, без тромбоцитов [65]. В одно из крупнейших на сегодняшний день исследований по изучению значимости «новых» маркеров воспаления были включены 85 154 участника, которые наблюдались на предмет кардиоваскулярных событий (ИМ, инсульт) и смерти от всех причин в течение 10 лет [34]. За период наблюдения было выявлено 4262 случая инсульта, 1233 случая ИМ и 7225 смертей от всех причин. Индексы SII и SIRI показали положительную связь с риском инсульта и смерти от всех причин. Кроме того, более высокие показатели SII и SIRI также были связаны с повышенным риском геморрагического и ишемического инсультов. Более высокий SIRI, но не SII, продемонстрировал более высокий риск развития ИМ.

В нашем исследовании SIRI оказался единственным индексом, который статистически значимо отличался в группах колхицина и плацебо. При ROC-анализе значение SIRI более 2,1277 было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (AUC (ДИ) 0,610 (0,536–0,680),  $p = 0,019$ ; чувствительность 70,8%, специфичность 55,4%).

### Заключение

В этом исследовании мы оценили «новые» маркеры системного воспаления (SIRI, AISI,

SII) и гематологические маркеры, основанные на количестве лейкоцитов и их подтипов (NLR, PLR, MLR), при использовании колхицина/плацебо у пациентов после операций на открытом сердце.

На 3-и сутки после операции не было обнаружено статистически значимых отличий ни по каким лабораторным параметрам. На 5-е сутки мы получили статистически значимые отличия в группах по абсолютным значениям лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и по одному SIRI. Индексы AISI, SII, NLR, PLR, MLR остались статистически незначимыми в группах.

«Новые» маркеры воспаления требуют дальнейших углубленных исследований для оценки их потенциала в клинических условиях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Библиографический список/References

1. Patel P., Dokainish H., Tsai P., Lakkis N. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21 (9): 1064–70. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01774.x.
2. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J., Chen, S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (4): 230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2
3. Sagris M., Vardas E.P., Theofilis P. et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, pre-disposing factors, and genetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 6. DOI: 10.3390/ijms23010006
4. Santangeli P., Marchlinski F.E. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017; 14 (7): 1087–96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.02.030
5. Yao Y., Yang M., Liu D., Zhao, Q. Immune remodeling and atrial fibrillation. *Front. Physiol.* 2022; 13: 927221. DOI: 10.3389/fphys.2022.927221
6. Heijman J., Linz D., Schotten U. Dynamics of atrial fibrillation mechanisms and comorbidities. *Annu. Rev. Physiol.* 2021; 83: 83–106. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031720-085307
7. Dvirnik N., Belley-Cote E.P., Hanif H. et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2018; 120 (4): 657–67. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.025
8. Rezaei Y., Gholami-Fesharaki M., Dehghani M.R. et al. Statin antiarrhythmic effect on atrial fibrillation in statin-naive patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.* 2016; 21 (2): 167–76. DOI: 10.1177/1074248415602557
9. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation.* 2011; 124 (21): 2290–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
10. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312 (10): 1016–23. DOI: 10.1001/jama.2014.11026
11. Sarzaem M., Shayan N., Bagheri J. et al. Low dose Colchicine in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft: a double-blind clinical trial. *Tehran. Univ. Med. J.* 2014; 72 (3): 147–54.

12. Zarpelon C.S., Netto M.C., Jorge J.C. et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 107 (1): 4–9. DOI: 10.5935/abc.20160082
13. Tabbalat R.A., Hamad N.M., Alhaddad I.A. et al. Effect of colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am. Heart J.* 2016; 178: 102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.006
14. Mashayekhi N.R., Alisaeeedi A., Rostami A., Soltani P. The impact of colchicine in preventing postpericardiotomy syndrome; a double-blind clinical trial study. *Immunopathol. Persa.* 2020; 6 (1): e11. DOI: 10.15171/ipp.2020.11
15. Tabbalat R.A., Alhaddad I., Hammoudeh A. et al. Effect of low-dose colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF low dose trial. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48 (7): 300060520939832. DOI: 10.1177/0300060520939832
16. Lennerz C., Barman M., Tantawy M. et al. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 249: 127–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.039
17. Rezaei Y., Peighambari M.M., Naghshbandi S. et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: from pathogenesis to potential therapies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20 (1): 19–49. DOI: 10.1007/s40256-019-00365-1
18. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: 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): 2071–104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040
19. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
20. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019; 140 (2): e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
21. Shvartz V., Le T., Enginoev S. et al. Colchicine in cardiac surgery: the COCS Randomized Clinical Trial. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022; 9 (10): 363. DOI: 10.3390/jcdd9100363
22. Geng Y., Zhu D., Wu C. et al. A novel systemic inflammation response index (SRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 6: 503–10. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002
23. Xie Q.-K., Chen P., Hu W.-M. et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Transl. Med.* 2018; 16: 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9
24. Erdoğan M., Erdöl M.A., Öztürk S., Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomark. Med.* 2020; 14 (16): 1553–61. DOI: 10.2217/bmm-2020-0274
25. Liu Y., Ye T., Chen L. et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron. Artery Dis.* 2021; 32: 715–20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001037
26. Candemir M., Kizilıtunç E., Nurkoç S., Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2021; 72 (6): 575–81. DOI: 10.1177/000319720987743
27. Seo M., Yamada T., Morita T., Furukawa Y. P589 Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (suppl\_1). DOI: 10.1093/eurheartj/ehy564.P589
28. Li Q., Ma X., Shao Q. et al. Prognostic Impact of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 811790. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811790
29. Yang Y.-L., Wu C.-H., Hsu P.-F. et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Investig.* 2020; 50 (5): e13230. DOI: 10.1111/eci.13230
30. Urbanowicz T., Michalak M., Al-Imam A. et al. The Significance of Systemic Immune-Inflammatory Index for mortality prediction in diabetic patients treated with off-pump coronary artery bypass surgery. *Diagnostics.* 2022; 12 (3): 634. DOI: 10.3390/diagnostics12030634
31. Tosu A.R., Kalyoncuoglu M., Biter H.I. et al. Prognostic value of Systemic Immune-Inflammation index for major adverse cardiac events and mortality in severe aortic stenosis patients after TAVI. *Medicina.* 2021; 57 (6): 588. DOI: 10.3390/medicina57060588
32. Yoon J., Jung J., Ahn Y., Oh J. Systemic Immune-Inflammation Index predicted short-term outcomes in patients undergoing isolated tricuspid valve surgery. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (18): 4147. DOI: 10.3390/jcm10184147
33. Luo Y., Zhang J., Liu T. et al. The systemic-immune-inflammation index predicts the recurrence of atrial fibrillation after cryomaze concomitant with mitral valve surgery. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022; 22 (1): 45. DOI: 10.1186/s12872-022-02494-z
34. Jin Z., Wu Q., Chen S. et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85,154 Individuals. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 131–40. DOI: 10.2147/JIR.S283835
35. Lin K.-B., Fan F.-H., Cai M.-Q. et al. Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke. *Eur. J. Med. Res.* 2022; 27 (1): 106. DOI: 10.1186/s40001-022-00733-9
36. Weymann A., Popov A.F., Sabashnikov A. et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (2): 440–51. DOI: 10.5603/KP.a2017.0242
37. Xu H., Zhang G.D., Fan G.P., Chen Y. Preoperative plasma predictive factors of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a propensity score matching study. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021; 53 (6): 1139–43 (in Chinese). DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.022
38. Liu Y., Wu F., Wu Y. et al. Mechanism of IL-6-related spontaneous atrial fibrillation after coronary artery grafting surgery: IL-6 knockout mouse study and human observation. *Transl. Res.* 2021; 233: 16–31. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.01.007
39. Wu Q., Liu H., Liao J. et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 $\beta$ -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 129: 110384. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110384
40. Fu X.X., Zhao N., Dong Q. et al. Interleukin-17A contributes to the development of post-operative atrial fibrillation by regulating inflammation and fibrosis in rats with sterile pericarditis. *Int. J. Mol. Med.* 2015; 36 (1): 83–92. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2204
41. Wu F., Feng X., Wu Y. et al. Interleukin-6 Receptor Asp358 A>C polymorphism is associated with postoperative atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2021; 111 (1): 102–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.123



42. Бокерия О.Л., Канаметов Т.Н. Послеоперационная фибрилляция предсердий: роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического средства. *Анналы аритмологии*. 2015; 12 (3): 141–51. DOI: 10.15275/annaritm.2015.3.2  
Bockeria O.L., Canametov T.N. Postoperative atrial fibrillation: role of inflammatory biomarkers and use of colchicine for its prevention. *Annaly Aritmologii*. 2015; 12 (3): 141–51 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2015.3.2
43. Wheeler J.G., Mussolino M.E., Gillum R.F., Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (15): 1287–92. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.05.002
44. Cushman M., Arnold A.M., Psaty B.M. et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women the cardiovascular health study. *Circulation*. 2005; 112 (1): 25–31. DOI: 10.1161/circulationaha.104.504159
45. Kim J.H., Lim S., Park K.S. et al. Total and differential WBC counts are related with coronary artery atherosclerosis and increase the risk for cardiovascular disease in Koreans. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180332. DOI: 10.1371/journal.pone.0180332
46. Zia E., Melander O., Björkbacka H. et al. Total and differential leucocyte counts in relation to incidence of stroke subtypes and mortality: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.* 2012; 272 (3): 298–304. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02526.x
47. Wu T.H., Chien K.L., Lin H.J. et al. Total white blood cell count or neutrophil count predict ischemic stroke events among adult Taiwanese: report from a community-based cohort study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 7. DOI: 10.1186/1471-2377-13-7
48. Abete I., Lu Y., Lassale C. et al. White cell counts in relation to mortality in a general population of cohort study in the Netherlands: a mediating effect or not? *BMJ Open*. 2019; 9 (10): e030949. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030949
49. Wang T., Jiang C.Q., Xu L. et al. White blood cell count and all-cause and cause-specific mortality in the Guangzhou biobank cohort study. *BMC Public Health*. 2018; 18 (1): 1232. DOI: 10.1186/s12889-018-6073-6
50. Vinholt P.J., Hvas A.M., Frederiksen H. et al. Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: a population-based cohort study. *Thromb. Res.* 2016; 148: 136–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.08.012
51. Tokgoz S., Kayrak M., Akpınar Z. et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22 (7): 1169–74. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011
52. Bhat T., Teli S., Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013; 11 (1): 55–9. DOI: 10.1586/erc.12.159
53. Kaya H., Ertas F., Islamoglu Y. et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014; 20 (1): 50–4. DOI: 10.1177/1076029612452116
54. Wang X., Zhang G., Jiang X. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014; 234 (1): 206–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003
55. Horne B.D., Anderson J.L., John J.M. et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (10): 1638–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.054
56. Chen J.H., Zhai E.T., Yuan Y.J. et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (34): 6261–72. DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6261
57. Fu H., Zhang J., Cai J. et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma within hangzhou criteria. *Cell. Physiol. Biochem*. 2018; 47 (1): 293–301. DOI: 10.1159/000489807
58. Xie Q.K., Chen P., Hu W.M. et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Transl. Med.* 2018; 16 (1): 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9
59. Geng Y., Zhu D., Wu C. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 65: 503–10. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002
60. Gok M., Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: Systemic Immune-Inflammation index. *Scand. Cardiovasc. J.* 2021; 55 (2): 91–6. DOI: 10.1080/14017431.2020.1846774
61. Jiang H., Li D., Xu T. et al. Systemic Immune-Inflammation Index predicts contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a cross-sectional study. *Front. Med.* 2022; 9: 841601. DOI: 10.3389/fmed.2022.841601
62. Kelesoglu S., Yilmaz Y., Elc\_k D. et al. Systemic Immune Inflammation Index: a novel predictor of contrast-induced nephropathy in patients with non-st segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2021; 72 (9): 889–95. DOI: 10.1177/00033197211007738
63. Selcuk M., Cinar T., Saylik F. et al. Predictive value of systemic immune inflammation index for postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Med. Med. J.* 2021; 36 (4): 318–24. DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2021.37998
64. Zhang Y., Liu W., Yu H. et al. Value of the Systemic Immune-Inflammatory Index (SII) in predicting the prognosis of patients with peripartum cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 811079. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811079
65. Chao B., Ju X., Zhang L., Xu X., Zhao Y. A novel prognostic marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for operable cervical cancer patients. *Front. Oncol.* 2020; 10: 766. DOI: 10.3389/fonc.2020.00766

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 15.03.2023

© Т.Н. КАНАМЕТОВ, З.Г. ПАНАГОВ, И.И. АВЕРИНА, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313.2:615.22]+616.132.2-089.168

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.4

## РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

*Тип статьи: обзорная статья*

*Т.Н. Канаметов, З.Г. Панагов, И.И. Аверина*

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

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

Панагов Залим Григорьевич, аспирант; orcid.org/0000-0003-2018-9077,  
e-mail: zalim.panagov@yandex.ru

Аверина Ирина Ивановна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., кардиолог;  
orcid.org/0000-0003-1142-8048

*Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – аритмия, впервые выявленная непосредственно в послеоперационном периоде и возникающая у 20–50% пациентов после кардиохирургических вмешательств. Долгое время считалось, что ПОФП – это доброкачественное и самооразрешающееся нарушение ритма сердца. Однако новые исследования и крупные метаанализы свидетельствуют об обратном. Значительную роль в развитии ПОФП играет системное воспаление, о чем свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов и острофазных белков. В данной обзорной статье рассматривается взаимосвязь развития послеоперационной фибрилляции предсердий и уровня интерлейкина-6 у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования.*

*Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, интерлейкин-6, С-реактивный белок, воспаление, коронарное шунтирование*

## THE RELATIONSHIP BETWEEN THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AND THE LEVEL OF INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY BYPASS SURGERY

*T.N. Kanametov, Z.G. Panagov, I.I. Averina*

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

Teymuraz N. Kanametov, Cand. Med. Sci., Researcher, Cardiologist;  
orcid.org/0000-0003-0259-0326

Zalim G. Panagov, Postgraduate; orcid.org/0000-0003-2018-9077,  
e-mail: zalim.panagov@yandex.ru

Irina I. Averina, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Cardiologist;  
orcid.org/0000-0003-1142-8048

*According to the clinical guidelines of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation, postoperative atrial fibrillation (POAF) is an arrhythmia that is first detected immediately in the postoperative period and occurs in 20–50% of patients after cardiac surgery. POAF has long been thought to be a benign and self-limiting arrhythmia. However, new studies and large meta-analyses suggest otherwise. A significant role in the development of POAF is played by systemic inflammation, as evidenced by an increase in the level of proinflammatory cytokines and acute phase proteins. This review article discusses the relationship between the development of postoperative atrial fibrillation and the level of interleukin-6 in patients undergoing coronary bypass surgery.*

*Keywords: postoperative atrial fibrillation, interleukin-6, C-reactive protein, inflammation, coronary bypass grafting*

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет занимает лидирующую позицию в структуре смертности населения. Так, по данным официальной статистики, в 2006 г. в России люди умирали от болезней системы кровообращения в 55% случаев, из них половина случаев приходилась на ИБС. Государственная программа борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, просвещение населения и развитие интервенционных методов лечения и диагностики способствовали снижению смертности до 46% к 2019 г. Однако, несмотря на это, около 10 млн россиян по сегодняшний день страдает ИБС, из них в 30% случаев – разными формами стенокардии.

Операция коронарного шунтирования (КШ) является самым распространенным «открытым» методом хирургической реваскуляризации миокарда.

Число пролеченных больных с ИБС с применением КШ в России в 2021 г. составляет 26 606 чел. [1].

Наиболее частые осложнения в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных – нарушения ритма сердца, среди которых самой распространенной является послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП), которая связана с повышением риска инсульта, увеличением продолжительности пребывания в стационаре, затратами на здравоохранение и смертностью [2].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2020 г., ПОФП – аритмия, впервые выявленная непосредственно в послеоперационном периоде, возникающая у 20–50% пациентов после кардиохирургических вмешательств, у 5–10% пациентов после сосудистых или больших колоректальных операций с пиком развития на 2–4-е сутки после операции. Интра- и послеоперационные особенности, влияющие на предикторы ФП, и уже существующий субстрат в предсердиях увеличивают риск развития ПОФП. В большинстве случаев ПОФП купируется самостоятельно, однако доказано 4–5-кратное увеличение риска рецидива ФП в течение 5 лет у пациентов с ПОФП. Также установлено, что по сравнению с пациентами без ПОФП наличие у пациентов ПОФП ассоциировано с риском развития нарушений моз-

гового кровообращения, инфаркта миокарда и смерти [3].

По оценкам исследователей, стоимость лечения пациентов с развитием ПОФП увеличивается от 10 000 до 11 500 долл. по сравнению со стоимостью лечения больных без нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде, а пребывание в стационаре пролонгируется на 4,9 дня [4].

По разным данным у пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию, ПОФП развивается в 15–45% случаев и зависит от объема и характера операции, а также послеоперационного мониторинга [5]. ПОФП может развиваться в течение всего послеоперационного периода, но пик наблюдается между 2-ми и 5-ми сутками после операции [6].

По данным J.W. Greenberg et al., ПОФП развивается у 50% пациентов после КШ и более чем у 60% пациентов после комбинированного КШ и операции на клапанах сердца [7].

Общепринятыми основными факторами риска развития ПОФП являются наличие пароксизмов ФП до операции, наличие артериальной гипертензии, пожилой возраст, мужской пол, хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, патология митрального клапана и длительная искусственная вентиляция легких (более 24 ч) [8].

В недавно выполненном метаанализе 32 исследований с общим участием 155 575 пациентов, перенесших операции на сердце, ПОФП развилась у 36 988 (23,7%) пациентов. Авторы выявили прямую связь между ПОФП и отдаленной смертностью после операции, в связи с чем необходимо более строгое последующее наблюдение за рецидивом ПОФП после выписки из стационара. Также авторы пришли к выводу, что такие известные факторы риска, как возраст, сниженная фракция выброса и ожирение недостаточны для прогнозирования развития ПОФП. Необходима дальнейшая работа по выявлению факторов риска, приводящих к ПОФП, для своевременной ее профилактики [9].

Доказано, что в развитии ПОФП важное значение имеет системное воспаление. В последние годы все чаще сообщается о повышении уровня лейкоцитов, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в послеоперационном периоде. Нарастание вышеуказанных параметров обычно наблюдается в течение первых 24–72 ч после кардиохирургического вмешательства [10].

Наиболее изученным среди провоспалительных медиаторов является ИЛ-6 — полифункциональный цитокин, продуцируемый в месте воспаления. Выброс ИЛ-6 осуществляется в ответ на активацию ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и эндотоксинов, а эффекты ИЛ-6 зависят от взаимодействия с другими цитокинами. Биологическое действие ИЛ-6 заключается в стимуляции синтеза иммуноглобулинов В-клетками, роста В- и Т-клеток, дифференциации Т-клеток и макрофагов, а также в инициации синтеза острофазовых белков, таких как СРБ. Степень повышения уровней острофазовых белков отражает интенсивность воспаления. Кроме того, стимуляция Т- и В-клеток приводит к развитию и распространению хронического воспаления [11].

В данной обзорной статье рассматривается взаимосвязь развития ПОФП и уровня интерлейкина-6 у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования.

### **Послеоперационная фибрилляция предсердий после операции коронарного шунтирования**

Несмотря на развитие у 15–45% больных после операций на сердце ПОФП, ее влияние на отдаленные результаты лечения изучены недостаточно. В период госпитализации пациента ПОФП связана с увеличением длительности его пребывания в стационаре, ухудшением гемодинамического статуса, более частыми тромбоэмболическими событиями и, как результат, с увеличением риска внутригоспитальной смертности [12]. У большинства пациентов отмечается спонтанное восстановление синусового ритма до выписки из стационара. Лечение ПОФП обычно ограничивается контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС), а четких алгоритмов назначения антикоагулянтной терапии в настоящее время нет.

Согласно клиническим рекомендациям ESC по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2020 г., пациентам с ПОФП и рисками развития тромбоэмболических осложнений после кардиохирургических операций можно рассмотреть длительную терапию оральными антикоагулянтами (ОАК) с учетом ожидаемой клинической пользы терапии ОАК и предпочтений пациента (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [3].

Традиционно закрепилось, что ПОФП — это доброкачественное и самооразрешающееся нарушение ритма сердца. Однако это положение

оспорено новыми исследованиями и мета-анализами.

Так, исследование S.H. Lee et al. показало, что пациенты с ПОФП после кардиохирургического вмешательства имеют 5-кратное повышение риска развития постоянной ФП. В исследование был включен 1171 пациент после КШ. Период наблюдения составлял  $41 \pm 23$  мес (диапазон 0–87). В группе пациентов с ПОФП наблюдалась более высокая общая частота повторных эпизодов ФП (18,9% против 2,2% соответственно,  $p < 0,001$ ) и длительные пароксизмы ФП (10,2% против 1,4% соответственно,  $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе ПОФП кумулятивная выживаемость была ниже, чем в группе без ПОФП ( $p < 0,001$ ) [13].

В крупном метаанализе M.N. Lin et al. показано, что развитие ПОФП увеличивает вероятность развития нарушения мозгового кровообращения на 62% в раннем и на 37% в отдаленном послеоперационном периоде (частота при наблюдении 1 год и более 2,4% и 0,4% соответственно). Риск смерти также выше на 44% в раннем и на 37% в отдаленном периоде у пациентов с ПОФП [14].

Еще в 2013 г. A.V. Hernandez et al. в метаанализе, в который были включены 40 112 пациентов после КШ, показали, что впервые возникшая ПОФП была связана с более высокой краткосрочной смертностью (3,6% против 1,9%; отношение шансов (ОШ) 2,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,74–3,01;  $p < 0,00001$ ). Риск смертности через 1 год и 4 года составил 2,56% (95% ДИ 2,14–3,08) и 2,19% (95% ДИ 1,97–2,45;  $p < 0,0001$ ) соответственно. Пожилой возраст, сниженная фракция выброса левого желудочка, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, длительное время искусственного кровообращения (ИК) и пережатия аорты были независимыми факторами развития ПОФП [15].

В другом метаанализе с общей выборкой 69 518 пациентов выполнен анализ данных с использованием методов кривой Каплана–Мейера для групп с ПОФП и без ПОФП после КШ. Анализ позволил определить показатели выживаемости в течение 1 года (95,7 против 98%), 2 лет (92,3 против 95,4%), 3 лет (88,7 против 93,9%), 5 лет (82,6 против 89,4%) и 10 лет (65,5 против 75,3%) наблюдения. Другие осложнения, включая 30-дневную смертность, инсульт, дыхательную недостаточность, пневмонию, были значительно выше в группе ПОФП [16].

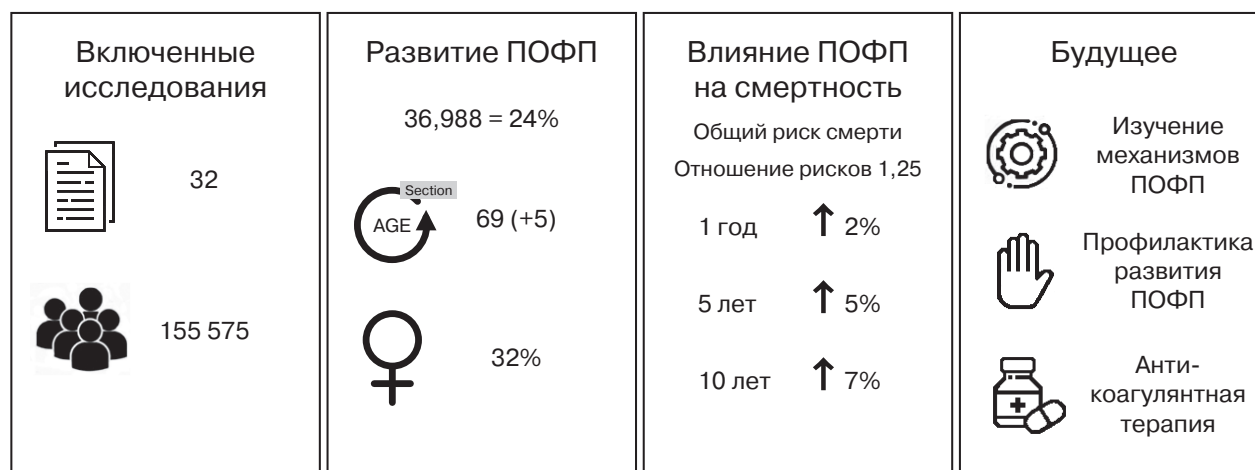


Рис. 1. Влияние ПОФП на отдаленные результаты кардиохирургических операций [9]

Таким образом, впервые возникшая ПОФП после операции КШ связана со значительно более высоким риском смертности в краткосрочном и долгосрочном периоде наблюдения.

Наиболее крупный метаанализ с отдаленными и краткосрочными результатами опубликован R. Eikelboom et al. Критериям включения соответствовали 32 исследования с общей выборкой в 155 575 пациентов, перенесших кардиохирургические операции. При этом в разных исследованиях регистрировалась ПОФП разной продолжительности и клинически выраженности: от аритмии, зарегистрированной по результатам суточного мониторирования ЭКГ до аритмии продолжительностью более 1 ч, требующей кардиоверсии. ПОФП отмечалась у 36 988 (23,7%) пациентов. Метаанализ 10 исследований (44 367 пациентов) продемонстрировал повышенную смертность в течение 1 года у пациентов с развитием ПОФП (ОШ 2,60; 95% ДИ 2–3,38;  $p < 0,01$ ). Общий скорректированный риск смерти (16 исследований,  $n = 84\,295$ ) также был повышен у пациентов с развитием ПОФП (отношение рисков (ОР) 1,25; 95% ДИ 1,2–1,3,  $p < 0,01$ ) (рис. 1) [9].

Таким образом, у пациентов с ПОФП после кардиохирургического вмешательства повышены риски возникновения тромбэмболических событий в течение 1 года и более, что является мощным модификатором результатов операции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение патофизиологии, предикторов развития ПОФП, а также влияния антикоагулянтной терапии в краткосрочном и отдаленном периодах после операции.

### Роль воспаления в развитии ИБС

Повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с ИБС в ряде исследований рассматривается как независимый маркер воспаления, связанный с сердечно-сосудистым риском. Впервые наиболее подробно этот вопрос изучался в исследовании E.Z. Fisman et al., в котором показано, что у пациентов с ранее подтвержденной ИБС, наблюдаемых в течение 6 лет, отмечается более высокий уровень ИЛ-6, что также связано с наиболее неблагоприятным прогнозом. В этом исследовании каждое увеличение ИЛ-6 на 1 пг/мл связано с увеличением отношения шансов последующего инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти до 1,70 (95% ДИ 1,23–2,45) [17].

Воспалительный процесс у пациентов с кардиальной патологией не всегда носит системный характер. Например, процесс ремоделирования миокарда при ИБС способен вызвать местную воспалительную реакцию. Доказано, что кардиомиоциты в состоянии гипоксии продуцируют провоспалительные цитокины [18].

S. Leboube et al. оценивали прогностическое значение уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и отношения ИЛ-10/ИЛ-6 в сыворотке крови в острой фазе ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Проспективно зарегистрировали 247 пациентов, поступивших по поводу острого ИМпST с 2016 по 2019 г. Образцы крови забирали пятикратно: при госпитализации, через 4, 24, 48 ч и 1 мес. ИЛ-6 и ИЛ-10 оценивали с помощью метода полимеразной цепной реакции. Пациентам была проведена магнитно-резонансная томография сердца через 1 мес для оценки размера инфаркта миокарда и фракции выброса левого желудочка

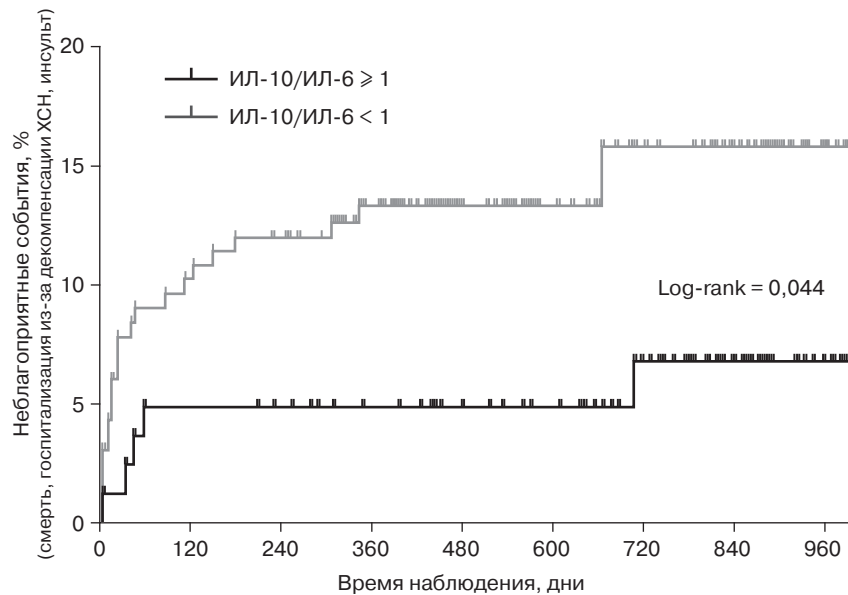


Рис. 2. Прогностическое значение уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и отношения ИЛ-10/ИЛ-6 в сыворотке крови в острой фазе ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [20]

(ФВ ЛЖ). Клинические результаты регистрировались проспективно в течение 18 мес. Таким образом, ИЛ-6 достиг пика через 24 ч после госпитализации и имел величину 5,4 пг/мл, а ИЛ-10 достиг пика уже при поступлении, составляя в среднем 5,6 пг/мл IQR (8,7–29,3), после чего последовало снижение в течение первого месяца. Медиана соотношения ИЛ-10/ИЛ-6 при поступлении составила 4,2 с сильным снижением через 24 ч. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 через 24 ч коррелировали с обширностью инфаркта (соответственно  $r=0,44$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,29$ ,  $p=0,0001$ ) и обратно коррелировали с ФВ ЛЖ (соответственно  $r=-0,42$ ,  $p<0,0001$  и  $r=-0,26$ ,  $p=0,0003$ ). Пациенты с соотношением ИЛ-10/ИЛ-6, составлявшим 1 и более, имели меньшую обширность инфаркта по сравнению с пациентами с соотношением ИЛ-10/ИЛ-6 менее 1 (соответственно 9,0% (2,4–15,4) ЛЖ против 17% (8,7–29,3) ЛЖ,  $p<0,0001$ ), и у них была более высокая ФВ ЛЖ (58,0% (52,0–62,3) против 49% (41,5–56,0),  $p<0,0001$ ) (рис. 2). Таким образом показано, что уровень ИЛ-10/ИЛ-6 в сыворотке более 1 был связан с неблагоприятным исходом после ИМ с подъемом сегмента ST и может быть ценным прогностическим маркером [19].

Н. Rai et al. представили систематический обзор и метаанализ с включением 55 отдельных исследований с общим размером выборки 51 213 (19 160 случаев в исследуемой и 32 053 в контрольной группах). Авторы метаанализа подтверждают связь между полиморфизмом ИЛ-6-174 G/C, находящимся в гене ИЛ-6, и ИБС, особенно среди азиатских и азиатско-индийских слоев населения. Повышение уровня ИЛ-6

в плазме у носителей аллеля С, по-видимому, частично ответственно за наблюдаемую ассоциацию. Требуются дальнейшие исследования с крупными структурированными исследованиями «случай–контроль» среди этих групп предков [20].

М. Mohammadpanah et al. в своем исследовании сравнивали уровни экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов, которым планируется операция КШ с контрольной группой без сердечно-сосудистой патологии. Результаты анализа, выполненные методом полимеразной цепной реакции, показали, что средний уровень рибонуклеиновой кислоты ИЛ-6 у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий был значительно выше, чем в контрольной группе [21].

### Взаимосвязь развития ПОФП и уровня интерлейкина-6

В последнее время в научной литературе обсуждается актуальность вопроса роли воспалительного процесса в развитии ПОФП. При этом установлено, что воспаление — не только свидетельство имеющейся уже ПОФП, а одна из главных причин ее возникновения.

Субстратом для ПОФП могут быть сложные и многофакторные патофизиологические механизмы, такие как окислительный стресс, воспаление, состояние системы гемостаза, симпатическая и парасимпатическая стимуляция [22].

Стоит отметить, что хирургическая травма во время операции, использование ИК и реперфузионное повреждение миокарда в значительной степени могут обуславливать воспалительную реакцию организма в послеоперационном пе-

риоде. В настоящее время принято считать, что ИК является одним из факторов повреждения сердца. Доказано, что чем короче время ИК, тем меньше выраженность повреждения миокарда и, соответственно, воспалительного ответа [23].

Кардиоплегия и реперфузия также являются существенными факторами повреждения миокарда и развития воспалительной реакции. Кардиомиоциты, находящиеся в состоянии ишемии-реперфузии или гипоксии-реоксигенации, продуцируют ИЛ-6. ИЛ-6 также синтезируется в миокарде во время холодовой кардиopleгии в экспериментальной модели ИК. Высвобождение ИЛ-6 начинается через 10 мин после реперфузии и продолжается, возрастая, в течение всего реперфузионного периода. Сделано предположение о том, что сердечные эндотелиальные клетки или макрофаги ответственны за раннее высвобождение ИЛ-6, а кардиомиоциты – за дальнейшее его высвобождение [24].

Впервые в 1996 г. S.F. Aranki et al. провели исследование у 110 пациентов, перенесших операцию КШ, и определили прямую корреляцию между 174G/C геном ИЛ-6, выраженной воспалительной реакцией и развитием ПОФП [25].

В дальнейшем изучение взаимосвязи уровня ИЛ-6 и развития ПОФП стало объектом нескольких исследований. В одном из таких сообщалось о значительном повышении концентрации уровня ИЛ-6 после операций с ИК с первым пиком подъема в течение первых 6 ч. Второй пик возникает одновременно с повышением значений СРБ – на 2-е или 3-и сутки после операции [26]. Очевидно, что повышение данных провоспалительных цитокинов и острофазных белков коррелирует с пиком развития послеоперационной ФП у кардиохирургических пациентов.

В другом исследовании, в которое были включены 49 пациентов после КШ, у 14 (29%) развилась ПОФП. У всех пациентов с развитием ПОФП выявлено значительное повышение концентраций ИЛ-6 и СРБ. Повышение данных факторов также ассоциировано с более длительным нахождением на аппарате ИВЛ [27].

По данным анализа, выполненного M. Pretorius et al. (n = 253), у 67 (26%) пациентов отмечалась ПОФП. У пациентов с развитием ПОФП выявлены более высокие значения уровня ИЛ-6 по сравнению с группой пациентов без нарушений ритма (среднее  $\pm$  SD  $380,6 \pm 151,1$  пг/мл против  $174,8 \pm 16,9$  пг/мл,  $p = 0,014$ ) [28].

A. Weymann et al. провели систематический обзор и метаанализ для оценки взаимосвязи маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) с развитием ПОФП после операций изолированного КШ и изолированной операции на клапанах или комбинации этих процедур. Согласно критериям проанализировано 42 исследования с общей выборкой 8398 пациентов. Статистическая обработка данных показала повышенные показатели исходного и послеоперационного уровня маркеров воспаления у больных с ПОФП: исходный уровень СРБ (среднее стандартное отклонение 0,457 мг/л,  $p < 0,001$ ), ИЛ-6 (среднее стандартное отклонение 0,398 пг/мл,  $p < 0,001$ ); послеоперационный уровень СРБ (среднее стандартное отклонение 0,576 мг/л,  $p < 0,001$ ), ИЛ-6 (среднее стандартное отклонение 1,66 пг/мл,  $p < 0,001$ ); послеоперационный уровень ИЛ-8 (среднее стандартное отклонение 0,839 пг/мл,  $p < 0,001$ ), ИЛ-10 (среднее стандартное отклонение 0,590 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Таким образом, вышеперечисленные лабораторные маркеры могут рассматриваться в качестве параметров воспаления, значительно связанных с развитием ПОФП (рис. 3) [29].

W. Fangqin et al. изучали взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма в гене рецептора ИЛ-6 (Asp358 A > C), промоторе ИЛ-6 (-174G > C и -597G > A), уровня ИЛ-6 и развития ПОФП после КШ. В исследование включен 371 пациент, перенесший операцию КШ. Уровни ИЛ-6 в сыворотке измеряли до операции, через 6, 12 и 18 ч после операции. Выделены группы генотипов для 3 полиморфизмов. ПОФП развилась у 30,2% больных. Частота встречаемости генотипа СС и аллеля С для полиморфизма А > С рецептора ИЛ-6 Asp358 значительно выше у пациентов с ПОФП, чем у пациентов без ПОФП ( $P = 0,003$ ), уровни ИЛ-6 также значительно выше у пациентов с ПОФП. Генотип СС сравнивали с носителями аллеля А через 6, 12 и 18 ч в общей когорте и через 12 и 18 ч в подгруппе ПОФП, но существенных различий в сравнении с подгруппой без ПОФП не отмечались. Одномерный анализ показал, что генотип СС по рецептору ИЛ-6 Asp358 А > С, возраст и цереброваскулярные события связаны с ПОФП. Многопараметрическая регрессионная модель показала, что генотип СС был независимо связан с развитием ПОФП (отношение шансов 2,01; 95% ДИ 1,15–3,52,  $P = 0,014$ ) [30].

В 2022 г. Xinwei Feng et al. провели проспективное когортное исследование, в которое были

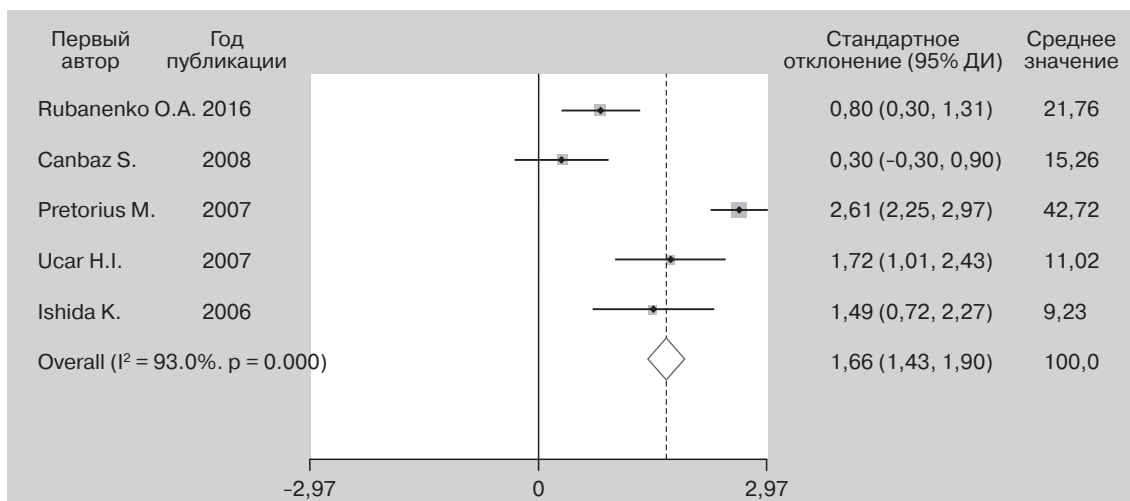


Рис. 3. Forest-график среднего стандартного отклонения взаимосвязи уровня ИЛ-6 и ПОФП [30]

включены 509 пациентов, с целью выявления независимых предикторов развития ПОФП после операции КШ. Множественный логистический регрессионный анализ выявил 6 предикторов: возраст 61 года и старше, диаметр левого предсердия 49 мм и более, диаметр правого предсердия 45 мм и более, количество шунтов 3 и более, уровень мочевой кислоты в сыворотке 226 мкмоль/л и более и уровень ИЛ-6 166 нг/мл и более через 12 ч после операции. АUC-модель составляла 0,78 и 0,77. В результате это позволило разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска развития ПОФП. Таким образом, определение уровня ИЛ-6 можно считать независимым предиктором в развитии ПОФП после коронарного шунтирования [31].

Взаимосвязь развития ПОФП и системного воспаления показаны в эксперименте Qiongfeng Wu et al. Авторы оценивали действие колхицина против ПОФП на модели стерильного перикардита у крыс. Перикардит индуцировали эпикардiallyм нанесением стерильного талька. Лечение колхицином или растворителем начинали за 1 день до перикардитомии. Фибрилляцию предсердий индуцировали чреспищеводной импульсной стимуляцией на 3-й день после операции. Лечение колхицином уменьшало продолжительность ФП и вероятность индукции ФП у крыс. Между тем высвобождение ИЛ-1 $\beta$  (4–24 ч) и ИЛ-6 (4–72 ч) в предсердиях после операции значительно ингибировалось колхицином. Показано, что колхицин предотвращает ФП у крыс за счет ингибирования индуцированного ИЛ-1 $\beta$  высвобождения ИЛ-6 и последующего фиброза предсердий [32].

## Заключение

Таким образом, ПОФП остается наиболее распространенной формой нарушения ритма сердца после кардиохирургических операций, оказывающим негативное влияние на ранние и отдаленные результаты лечения. Системное воспаление играет одну из ключевых ролей в развитии атеросклеротического процесса и, как следствие, ИБС, требующей хирургической реваскуляризации. Клеточные механизмы развития ПОФП остаются актуальным вопросом, требующим дальнейших исследований. Повышение уровня провоспалительных цитокинов и острофазных белков, проанализированное в крупных исследованиях, свидетельствует о существенной роли воспаления в развитии ПОФП. У пациентов с развитием ПОФП после кардиохирургического вмешательства повышены риски возникновения тромбоэмболических событий в течение 1 года и более, что является мощным модификатором результатов операции. Поэтому выявление предикторов развития ПОФП необходимо для улучшения ранних и отдаленных результатов кардиохирургической операции. Выявление группы риска развития ПОФП позволит своевременно начать профилактику, антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, а, возможно, и противовоспалительную.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Библиографический список/References

1. Голухова Е.З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сер-



- дечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2021 год и перспективы развития. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2022; спецвыпуск (23): 12–111. DOI: 10.24022/1810-0694-2022-23S
- Golukhova E.Z. Report on the scientific and clinical activity of Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery for 2021 and development prospects. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2022; 23 (Special Issue) (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2022-23S
2. Muhammad S. Khan, Kennosuke Yamashita, Vikas Sharma et al. Perioperative biomarkers predicting postoperative atrial fibrillation risk after coronary artery bypass grafting: a narrative review. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2020; 34 (7): 1933–41. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.09.022
  3. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
  4. Andrade J., Macle L., Verma A. et al. Comment on «The Canadian Cardiovascular Society 2018 guideline update for atrial fibrillation – a different perspective». *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2020; 22 (3): 1–2. DOI: 10.1017/cem.2019.487
  5. Auer J., Lamm G. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *New Engl. J. Med.* 2021; 385 (11): 1053. DOI: 10.1056/NEJMc2111008
  6. Estella M. Davis, Kathleen A. Packard, Daniel E. Hilleman. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (7): 274–318. DOI: 10.1592/phco.30.7.749
  7. Greenberg J.W., Lancaster T.S., Schuessler R.B. et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 52 (4): 665–72. DOI: 10.1093/ejcts/ezx039
  8. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019; 140 (2): 125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
  9. Eikelboom R., Sanjanwala R., Le M.-L. et al. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2021; 111 (2): 544–54. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.104
  10. Мингалимова А.Р., Драпкина О.М., Сагиров М.А. и др. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21 (3): 99–107. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3094
  - Mingalimova A.R., Drapkina O.M., Sagirov M.A. et al. Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21 (3): 99–107 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3094
  11. Jarlborg M., Gabay C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*. 2022; 149: 155742. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155742
  12. Lowres N., Mulcahy G., Jin K. et al. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018; 26 (3): 504–11. DOI: 10.1093/icvts/ivx348
  13. Lee S.-H., Kang D.R., Uhm J.-S. et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am. Heart J.* 2014; 167 (4): 593–600. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.010
  14. Lin M.H., Kamel H., Singer D.E. et al. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke*. 2019; 50 (6): 1364–71. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023921
  15. Hernandez A.V., Kaw R., Pasupuleti V. et al. Association between obesity and postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac operations: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (3): 1104–16. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.029
  16. Phan K., Ha H.S.K., Phan S. et al. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 48 (6): 817–24. DOI: 10.1093/ejcts/ezu551
  17. Fisman E.Z., Benderly M., Esper R.J. et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (1): 14–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.045
  18. Бокерия Л.А., Бжихшиев З.Ю., Гафуров Ф.С. Фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: выбор стратегии и оптимального лечения. *Анналы аритмологии*. 2020; 17 (3): 194–203. DOI: 10.15275/annaritm.2020.3.5
  - Bockeria L.A., Bzhikshiev Z.Yu., Gafurov F.S. Atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: selecting the right patient and the optimal strategy. *Annaly Arimologii*. 2020; 17 (3): 194–203 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2020.3.5
  19. Leboube S., Paccalet A., Da Silva C.C. et al. Soluble C-Met as a biomarker of clinical outcomes after STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77 (18): 2348–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.015
  20. Rai H., Collieran R., Cassese S. et al. Association of interleukin 6-174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis. *Inflammation Research*. 2021; 70: 1075–87. DOI: 10.1007/s00111-021-01505-7
  21. Mohammadpanah M., Heidari M.M., Khatami M., et al. Relationship of hypomethylation CpG islands in interleukin-6 gene promoter with IL-6 mRNA levels in patients with coronary atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2020; 12 (3): 214–221. DOI: 10.34172/jcvtr.2020.37
  22. Weymann A., Ali-Hasan-Al-Saegh S., Popov A.-F. et al. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis. *Kardiolog. Pol.* 2018; 76 (1): 107–18. DOI: 10.5603/KPa2017.0179
  23. Бокерия Л.А., Бжихшиев З.Ю. Патологические механизмы и подходы к терапии когнитивных нарушений у больных с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2020; 17 (1): 38–45. DOI: 10.15275/annaritm.2020.1.5
  - Bockeria L.A., Bzhikshiev Z.Y. Pathophysiological mechanisms and therapeutic management of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Annaly Arimologii*. 2020; 17 (1): 38–45 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2020.1.5
  24. Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Шукин Ю.В. и др. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (7): 72–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3896
  - Rubanencko O.A., Rubanencko A.O., Shchukin Yu.V. et al. Clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress associated with atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (7): 72–9 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3896

25. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H. 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
26. Gorav Batra, Tatevik Ghukasyan Latic, Johan Lindbäck et al. Interleukin 6 and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and chronic coronary syndrome. *JAMA Cardiol*. 2021; 6 (12): 1440–5. DOI: 10.1001/jamacardio. 2021.3079
27. Dobrev D., Aguilar M., Hejman J. et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019; 16 (7): 417–36. DOI: 10.1038/s41569-019-0166-5
28. Pretorius M., Murray K.T., Chang Yu. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (10): 2805–12. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8be2
29. Weymann A., Popov A.-F., Sabashnikov A. et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol. Pol*. 2018; 76 (2): 440–51. DOI: 10.5603/KP.a2017.0242
30. Fangqin Wu, Xinwei Feng, Ying Wu et al. Interleukin-6 receptor Asp358 A/C polymorphism is associated with postoperative atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg*. 2021; 111 (1): 102–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.123
31. Xinwei Feng, Fangqin Wu, Ying Wu, et al. A prediction rule including interleukin-6 in pericardial drainage improves prediction of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2022; 36: 1975–84. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.09.048
32. Qiongfeng Wua, Huixia Liuc, Jie Liaoa et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 $\beta$ -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model. *Biomed. Pharmacother*. 2020; 129: 110384. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110384

Поступила 15.02.2022

Принята к печати 13.03.2022

© Р.З. ШАЛОВ, А.Г. ФИЛАТОВ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.5

## КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Тип статьи: обзорная статья*

*Р.З. Шалов, 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., д. 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Шалов Руслан Замирович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отделения рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий; orcid.org/0000-0002-4403-2536, e-mail: shal.ruslan@mail.ru

Филатов Андрей Геннадьевич, доктор мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий; orcid.org/0000-0002-7026-7814

*Фибрилляция предсердий (ФП) способствует заболеваемости и смертности миллионов людей. Ее нейрогуморальные, клеточные, молекулярные и гемодинамические патофизиологические механизмы сложны и, несмотря на то что данное нарушение ритма сердца является наиболее изучаемым на сегодняшний день во всем мире, до сих пор нет единой концепции, объясняющей развитие и поддержание ФП. При этом растет понимание того, что широкий спектр сопутствующих заболеваний может способствовать ремоделированию предсердий, которое ведет к развитию ФП. Недавние исследования показали, что риск развития ФП не является постоянным и что различные сопутствующие состояния усложняют динамику ФП.*

*В этом обзоре мы описываем различные сопутствующие заболевания и факторы риска, а также их влияние на развитие ФП. Мы акцентируем внимание на накапливающихся доказательствах значимости различных динамических во времени изменений этих факторов риска и последствий их влияния на возникновение и поддержание ФП.*

*Как сообщают сами пациенты с симптоматической ФП, наиболее частыми триггерами аритмии являются недостаток сна, кофеин, алкоголь и повышенные физические нагрузки. У большинства пациентов ФП является проявлением ремоделирования предсердий, вызванного широким спектром сопутствующих заболеваний и факторов риска, многие из которых также могут быть субклиническими. Так, артериальная гипертензия, пожилой возраст, сердечная недостаточность и пороки клапанов сердца (в частности дисфункция митрального клапана) являются установленными факторами риска, способствующими развитию ФП. Кроме того, появляется множество сообщений о различиях между женщинами и мужчинами в механизмах развития и лечения ФП. Не стоит забывать, что апноэ во сне, употребление алкоголя, ожирение и метаболический синдром, а также повышенные физические нагрузки на выносливость считаются потенциальными факторами риска развития ФП. Из-за неполного понимания системных и местных предсердных механизмов, способствующих развитию ФП в результате воздействия различных факторов риска, современное лечение этой аритмии остается неоптимальным.*

*В связи со старением населения и увеличением распространенности вышеперечисленных факторов риска можно ожидать, что в ближайшие годы распространенность ФП значительно возрастет.*

*Исходя из данных последних исследований становится ясным, что у пациентов с ФП необходима более структурированная и, что важно, непрерывная оценка всех возможных факторов риска развития и поддержания ФП.*

*Управление вышеперечисленными факторами риска может снизить вероятность развития ФП и улучшить результаты лечения пациентов с данной аритмией с удержанием синусового ритма как можно дольше.*

*Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидная патология, факторы риска*

## COMORBID PATHOLOGY AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

*R.Z. Shalov, A.G. Filatov*

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

Ruslan Z. Shalov, Cand. Med. Sci., Junior Researcher of Departments of X-ray Surgical and Intraoperative Diagnostics and Treatment of Arrhythmias; orcid.org/0000-0002-4403-2536, e-mail: shal.ruslan@mail.ru  
Andrey G. Filatov, Dr. Med. Sci., Head of the Department of X-ray Surgical and Intraoperative Diagnosis and Treatment of Arrhythmias; orcid.org/0000-0002-7026-7814

*Atrial fibrillation (AF) contributes to the morbidity and mortality of millions of people. Its neurohumoral, cellular, molecular and hemodynamic pathophysiological mechanisms are complex and, despite the fact that this heart rhythm disorder is the most studied in the world today, there is still no single concept explaining the development and maintenance of AF. At the same time, there is a growing understanding that a wide range of comorbidities can contribute to atrial remodeling, which contributes to the development of AF. Recent studies have shown that the risk of developing AF is not constant and that various comorbid conditions contribute to the complexity of the dynamics of AF. In this review, we describe various comorbidities and risk factors and their roles in contributing to the development of AF. We focus on the accumulating evidence for the significance of various time-dynamic changes in these risk factors and their implications for the onset and maintenance of AF.*

*As reported by patients with symptomatic AF, the most common triggers for arrhythmia are lack of sleep, caffeine, alcohol, and increased exercise. In most patients, AF is a manifestation of atrial remodeling caused by a wide range of comorbidities and risk factors, many of which may also be subclinical. Thus, arterial hypertension, advanced age, heart failure and valvular heart disease (in particular mitral valve dysfunction) are established risk factors that contribute to the development of AF. In addition, there are many reports of differences between women and men in the mechanisms of development and treatment of AF. It should not be forgotten that sleep apnea, alcohol use, obesity and metabolic syndrome, as well as increased endurance exercise are considered potential risk factors for the development of AF. Due to an incomplete understanding of the systemic and local atrial mechanisms that contribute to the development of AF as a result of exposure to various risk factors, current treatment of this arrhythmia remains suboptimal.*

*Due to the aging of the population and the increase in the prevalence of the above risk factors, it can be expected that the prevalence of AF will increase significantly in the coming years.*

*Based on recent research data, it becomes clear that in patients with AF, a more structured and, importantly, continuous assessment of all possible risk factors for the development and maintenance of AF is needed.*

*Management of the above risk factors can reduce the likelihood of developing AF and improve the outcome of patients with this arrhythmia by maintaining sinus rhythm for as long as possible.*

*Keywords: atrial fibrillation, comorbid pathology, risk factors*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), являясь одной из наиболее распространенных аритмий, способствует заболеваемости и смертности миллионов людей [1–3]. Ее нейрогуморальные, клеточные, молекулярные и гемодинамические патофизиологические механизмы сложны и, несмотря на то что данное нарушение ритма сердца является наиболее изучаемым на сегодняшний день во всем мире, до сих пор нет единой концепции, объясняющей развитие и поддержание ФП. При этом растет понимание того, что широкий спектр сопутствующих заболеваний может способствовать ремоделированию предсердий, которое ведет к развитию ФП.

Как сообщают сами пациенты с симптоматической ФП, наиболее частыми триггерами аритмии являются недостаток сна, кофеин, алкоголь и повышенные физические нагрузки [4]. У большинства пациентов ФП – проявление ремоделирования предсердий, вызванного широким спектром сопутствующих заболеваний и факто-

ров риска, многие из которых также могут быть субклиническими. Так, артериальная гипертензия, пожилой возраст, сердечная недостаточность (СН) и пороки клапанов сердца (в частности дисфункция митрального клапана) являются установленными факторами риска, способствующими развитию ФП [5]. Кроме того, появляется множество сообщений о различиях механизмов развития и лечения ФП между женщинами и мужчинами [6]. Не стоит забывать, что апноэ во сне, употребление алкоголя, ожирение и метаболический синдром, а также повышенные физические нагрузки на выносливость считаются потенциальными факторами риска развития ФП [5]. Из-за неполного понимания системных и местных предсердных механизмов, способствующих развитию ФП в результате воздействия различных факторов риска, современное лечение этой аритмии остается неоптимальным.

В связи со старением населения и увеличением распространенности вышеперечисленных факторов риска можно ожидать, что в ближайшие годы распространенность ФП значительно возрастет.

## Заболевания и факторы риска, способствующие развитию и поддержанию фибрилляции предсердий

### Артериальная гипертензия

Вследствие хронической артериальной гипертензии доказаны увеличение размеров предсердий и развитие фиброза, снижение экспрессии коннексина [7–9], изменения электрофизиологических характеристик миокарда, нарушения нормальной работы ионов кальция [10]. Вместе эти механизмы приводят к нарушениям проводимости, способствующим механизму риентри, и связаны с более частыми и длительными эпизодами ФП [8, 10]. Структурное ремоделирование при хронической артериальной гипертензии частично опосредовано активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) из-за повышенного давления в предсердиях [7, 11]. С другой стороны, индуцируемость

ФП также увеличивалась после краткосрочной (5 нед) артериальной гипертензии у овец и была связана с гипертрофией и воспалением предсердий [8]. Таким образом, ремоделирование предсердий, связанное с артериальной гипертензией, развивается быстро, и с течением времени вовлекаются различные механизмы, способствующие развитию механизма риентри (таблица).

### Пожилой возраст

Пожилой возраст – самый сильный независимый фактор риска ФП, но выявление механизмов, способствующих развитию ФП в результате старения, является сложной задачей, поскольку многие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, пороки сердца и СН) становятся более распространенными и тяжелыми с возрастом. Тем не менее прогрессирующее структурное ремоделирование, зависящее от возраста, включая

### Коморбидная патология и факторы риска, системные регуляторы, механизмы развития ФП и динамические компоненты

Фактор риска/коморбидность	Системные регуляторы	Преобладающий механизм, способствующий развитию ФП	Динамический компонент(ы) (временная шкала)
Артериальная гипертензия	РААС, гемодинамика	Структурное ремоделирование	Вариабельность артериального давления (от часов до дней)
Пожилой возраст	Неприменимо	Структурное ремоделирование	Преклонный возраст (годы)
Сердечная недостаточность	ВНС, РААС, гемодинамика	Структурное ремоделирование + нарушения обмена кальция	Изменения объема в периоды декомпенсации (дни), изменения электролитов, например, гипокалиемия (от часов до дней)
Клапанная болезнь сердца	Гемодинамика	Структурное ремоделирование	Неприменимо
Хирургические вмешательства на сердце	ВНС, воспаление	Коннексиновое ремоделирование + нарушения обмена кальция	Разрешение послеоперационного воспаления (дни)
Половые различия	ВНС	Изменение ЭРП + нарушения обмена кальция	Гормональные колебания (недели и годы)
Апноэ во сне	ВНС, гемодинамика	Структурное ремоделирование (хронический период)/изменение ЭРП + нарушения обмена кальция (острый период)	Различная частота и интенсивность апноэ (дни)
Ожирение и метаболический синдром	Воспаление	Структурное ремоделирование	Колебания массы тела (недели)
Употребление алкоголя	ВНС, воспаление	Структурное ремоделирование (хронический период)/изменение ЭРП + нарушения обмена кальция (острый период)	Изменения уровня алкоголя в крови (от минут до часов)
Повышенные физические нагрузки	ВНС	Структурное ремоделирование (хронический период)/изменение ЭРП + нарушения обмена кальция (острый период)	Периоды тренировок и восстановления (от минут до часов)

Примечание. ВНС – вегетативная нервная система; ЭРП – эффективный рефрактерный период; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

дилатацию и фиброз предсердий и связанное с ними снижение скорости проводимости электрического импульса, является последовательным открытием как в моделях на животных (у которых отсутствуют смешанные сопутствующие заболевания), так и у пациентов [12, 13]. Старение также связано с ремоделированием ионных каналов клеток [13], что может в дальнейшем вносить вклад в субстрат, способствующий развитию механизма риентри [14]. В нескольких исследованиях изучалось электрическое ремоделирование, связанное с возрастом. Часто сообщается о гетерогенном удлинении эффективного рефрактерного периода (ЭРП) в кардиомиоцитах, и связанная с этим дисперсия может способствовать формированию повторного входа, хотя результаты противоречивы [12]. Молекулярная основа этого гетерогенного удлинения ЭРП также остается не до конца понятной. С одной стороны, с возрастом происходит стимулирующее ФП снижение экспрессии кальциевых каналов L-типа [15]. С другой стороны, нарушения обмена кальция распространены в стареющих предсердиях [16] и могут способствовать повышению частоты триггеров для инициации ФП. Нарушения обмена кальция также могут быть связаны с изменениями ультраструктуры кардиомиоцитов, включая возрастную клеточную гипертрофию [17], которая связана с повышенной восприимчивостью к спонтанному высвобождению кальция в кардиомиоцитах предсердий крысы [18].

Также клинические данные подтверждают роль предсердной эктопии в риске возрастной ФП, при этом у пожилых людей чаще встречается предсердная экстрасистолия [19].

Наконец, могут способствовать возрастным изменениям системных регуляторов. Например, баланс между симпатической и парасимпатической регуляцией электрофизиологии сердца меняется с возрастом [20], а снижение уровня тестостерона с возрастом связано с ФП [12].

Старение по своей природе – зависящий от времени фактор риска развития ФП, хотя его динамика медленная и однонаправленная. Соответственно, старение будет одной из основных причин увеличения распространенности ФП в ближайшие годы [12] (см. таблицу).

### ***Сердечная недостаточность***

Фибрилляция предсердий и СН имеют общие факторы риска (например, артериальная гипертензия) и усиливают действие друг друга.

Электрическое ремоделирование предсердий при СН различается в зависимости от продолжительности, типа и вида СН [21]. У различных пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в предсердиях отмечается удлиненная, укороченная и неизменная продолжительность потенциала действия. С другой стороны, из-за активации системной нейрогуморальной сигнализации риентри-стимулирующее структурное ремоделирование предсердий, а также увеличение растяжения предсердий в результате увеличения гемодинамической нагрузки часто встречаются при СН. Например, собаки с сердечной недостаточностью, вызванной быстрой стимуляцией желудочков, имеют повышенную способность поддерживать ФП и выраженный фиброз предсердий при гистологическом исследовании [22, 23]. Нарушения обмена кальция, в том числе повышенная частота спонтанных транзиторных токов внутрь, были зарегистрированы на животных моделях с СН и у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [24–26]. Наконец, активация системных регуляторов, включая вегетативную нервную систему и РААС, играет главную роль в развитии ФП. Например, прямые записи нервов звездчатых ганглиев и блуждающих нервов показали повышенную активность симпатических и блуждающих нервов перед началом предсердных аритмий у собак с застойной СН, вызванной электрокардиостимуляцией [27].

Фибрилляция предсердий также поразительно часто встречается при СН с сохраненной ФВ ЛЖ, отчасти из-за общих факторов риска [28]. Недавняя работа выявила структурное ремоделирование (увеличение предсердий и фиброз) и связанные с ними нарушения проводимости у старых крыс с нормальной ФВ ЛЖ, а также усиление воспаления предсердий [29].

Таким образом, хроническая СН способствует как триггерам, инициирующим ФП, так и структурному субстрату для поддержания ФП. Кроме того, быстрый и нерегулярный желудочковый ритм во время ФП часто приводит к тахикардиомиопатии, которая часто способствует прогрессированию СН [28] (см. таблицу).

### ***Клапанная болезнь сердца***

Пороки клапанов сердца, в частности митрального, также способствуют развитию ФП [30, 31]. Растяжение предсердий, вероятно, является центральным профибротическим стимулом при заболеваниях клапанов сердца [32, 33],

хотя распределение фиброза весьма неоднородно [30]. Электрическое ремоделирование также присутствует в моделях регургитации митрального клапана, хотя удлинение ЭРП встречается чаще [30, 31], чем укорочение ЭРП [34], что позволяет предположить, что структурное ремоделирование является основным механизмом, способствующим риентри. Более того, дилатация предсердий из-за самой ФП может вызвать функциональную дисфункцию митрального клапана, косвенно способствуя прогрессированию ФП (см. таблицу).

### *Хирургические вмешательства на сердце*

Примерно у трети пациентов, перенесших операцию на сердце, впоследствии развивается послеоперационная ФП [35, 36]. Временная динамика послеоперационной ФП обычно соответствует маркерам системного воспаления, достигая максимума примерно на 2–3-й день после операции, хотя все чаще распознаются поздние проявления послеоперационной ФП [37]. Модели стерильного перикардита на животных, имитирующего послеоперационное воспалительное состояние, имеют высокую индуцируемость ФП [35]. Эти данные свидетельствуют о важной роли индуцированного воспалением субстрата, способствующего эктопии и механизму риентри с развитием ФП после операции на сердце. В соответствии с этим мета-анализы предполагают защитный эффект противовоспалительной терапии колхицином против послеоперационной ФП и ранних рецидивов ФП после изоляции легочных вен [38, 39] (см. таблицу).

### *Половые различия*

Половые различия значительно влияют на распространенность, клиническую картину, сопутствующие заболевания и результаты лечения ФП [40, 41]. Фибрилляция предсердий чаще встречается у мужчин — с поправкой на возраст заболеваемость в 1,5–2,0 раза выше, чем у женщин. Но пожизненный риск ФП одинаков для обоих полов из-за большей ожидаемой продолжительности жизни женщин [42]. Женщины чаще имеют более симптоматическое течение ФП и худшее качество жизни по сравнению с мужчинами [42].

Женщины также имеют более высокий риск инсульта по сравнению с мужчинами (соотношение рисков 1,1 и 2,0 соответственно). По данным Фрамингемского исследования, сообща-

лось о повышенном риске смерти, связанной с ФП (1,9-кратное и 1,5-кратное увеличение соответственно) [42]. Электрофизиологические и структурные свойства предсердий у женщин и мужчин могут способствовать половым различиям в развитии и поддержании ФП [42]. Также отмечается, что у женщин, перенесших аблацию атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии, ЭРП предсердий короче, чем у мужчин [6]. Электрофизиология предсердий сильно регулируется половыми гормонами, при этом эстроген продлевает продолжительность потенциала действия в кардиомиоцитах [6].

Эстроген также увеличивает склонность к триггерной активности за счет изменения обработки ионов кальция. На активацию вегетативной нервной системы может влиять менструальный цикл. Низкий уровень эстрогена и повышенный уровень прогестерона повышают уровень катехоламинов, а симпатическая активность выше в лютеиновую фазу менструального цикла. Эти гормональные изменения во время менструальных циклов могут способствовать ежемесячной изменчивости воздействия и риска развития ФП, что может быть более выраженным у молодых женщин, чем у пожилых женщин. Точно так же у женщин в постменопаузе повышенный преобладающий симпатический тонус связан со сниженным уровнем эстрогенов. Замечено, что частота ФП низка у женщин в пременопаузе, но увеличивается после менопаузы. Также предполагается более высокая частота ФП у пациентов, получающих лечение антиэстрогенами и более низкий риск ФП при заместительной гормональной терапии на основе эстрогенов [6]. Наконец, недостаток женских половых гормонов у женщин в постменопаузе связан с изменениями сопутствующих заболеваний, тем самым косвенно влияя на риск развития ФП (см. таблицу).

### *Апноэ во сне*

Обструктивное апноэ сна характеризуется повторяющимися обструктивными респираторными явлениями во время сна, что приводит к прерывистой гипоксии и отрицательным колебаниям внутригрудного давления из-за неэффективного вдоха в обход обструктивных верхних дыхательных путей [43]. Перемежающаяся гипоксия у крыс, вызванная повторяющимися прерываниями вентиляции во время ежедневной интубации, показывает нарушения предсердной проводимости, связанные с нарушени-

ем регуляции коннексина и усилением фиброза предсердий после четырех недель имитации апноэ во сне [44]. В миокарде предсердий пациентов апноэ во сне приводит к нарушению регуляции токов ионов натрия с проаритмической активностью, которая не зависит от существовавших ранее сопутствующих заболеваний [45]. Хроническая гипоксемия способствует ремоделированию путем модулирования экспрессии факторов, индуцируемых гипоксией 1 и 2, которые действуют как ключевые регуляторы адаптивного ответа на гипоксию и регулируют индуцированные гипоксемией стрессы эндоплазматического ретикула.

Хроническое обструктивное апноэ сна создает уязвимый субстрат для поддержания ФП. Кроме того, острые транзиторные аритмогенные изменения, зависящие от тяжести индивидуального апноэ, могут дополнительно способствовать развитию ФП [46]. В модели обструктивного апноэ сна на свиньях применение отрицательного давления в трахее во время окклюзии трахеи укорачивало предсердный ЭРП и усиливало индуцируемость ФП [47]. У крыс обструктивные респираторные явления приводили к острой дилатации левого предсердия и повышенной индукции ФП [44]. Переход от гиперкапнии обратно к нормальным газам крови, а не более длительные гипоксические или гиперкапнические эпизоды как таковые, приводил к повышенной уязвимости предсердий в модели овец с непрерывной вентиляцией в условиях вегетативной блокады. Этот эффект был обусловлен дифференцированным восстановлением рефрактерности предсердий и характеристик предсердной проводимости [48]. Помимо транзиторных изменений проводимости и предсердного ЭРП, связанных с апноэ, острые апноэ также могут усиливать образование триггеров ФП.

Во время реакции возбуждения в конце эпизода обструкции выраженная симпатическая активация сопровождается активацией нырательного рефлекса, что приводит к вагусной активности и брадикардии [43]. Эта симпатовагусная активация способствует преждевременным сокращениям предсердий, что потенциально может инициировать ФП (см. таблицу).

### **Ожирение и метаболический синдром**

Все больше данных указывает на то, что ожирение может способствовать развитию ФП несколькими путями: воспалительные изменения, биология эпикардиальной жировой ткани

(ЭЖТ), структурное ремоделирование сердца и фиброз предсердий [49–51]. Генетические и экологические факторы могут привести к изменениям ЭЖТ, характеризующимися провоспалительным и профибротическим фенотипом. Из-за непосредственной анатомической близости к коронарным артериям более толстая ЭЖТ активно способствует региональным процессам ремоделирования предсердий. Помимо классической паракринной передачи, ЭЖТ может напрямую высвобождать медиаторы в *vasa vasorum* стенки коронарной артерии (механизм, называемый вазокринным). Кроме того, инфильтрация адипоцитов в предсердный миокард также может дезорганизовать фронт волны деполяризации, благоприятствуя механизму микроориентри и локальному блоку проводимости электрического импульса. Аналогично предсердно-эпикардиальное картирование у пациентов, перенесших операцию на сердце, выявило более высокую частоту нарушений проводимости у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [52] (см. таблицу).

### **Употребление алкоголя**

Растет осведомленность о влиянии потребления алкоголя на развитие и поддержание ФП [53]. Как количество, так и продолжительность употребления алкоголя влияют на риск развития ФП. Есть данные об увеличении риска примерно на 8% при приеме каждых 10 г алкоголя в день [54] и снижении примерно на 20% случаев ФП на каждое десятилетие воздержания от алкоголя [55]. Но точная количественная оценка влияния алкоголя на ФП является сложной задачей.

Алкоголь оказывает как краткосрочное, так и долгосрочное стимулирующее действие на ФП. Хроническое употребление алкоголя способствует развитию кардиомиопатии, включая гипертрофию и фиброз предсердий, которые служат субстратом для ФП [53]. Кроме того, он стимулирует другие факторы риска, способствующие развитию ФП, такие как гипертония и ожирение. Острое запойное воздействие алкоголя (синдром праздничного сердца), часто определяемое как более 5 стандартных порций или содержание алкоголя в крови 0,8%, также оказывает прямое и косвенное влияние на ФП. Частое употребление алкоголя способствует эпизодам нарушения дыхания во сне и дисфункции вегетативной нервной системы. С другой стороны алкоголь оказывает сложное прямое воздей-



ствие на электрофизиологию предсердий и регуляцию ионов кальция, остро воздействуя на многочисленные ионные каналы дозозависимым образом. Из-за сложных взаимодействий между этими эффектами ионных каналов (например, включающих как усиливающие, так и ингибирующие эффекты на IK1 в зависимости от концентрации [56]) сложно предсказать проли антиаритмические последствия вызванных алкоголем электрофизиологических изменений. Также в недавних работах авторы выявили аномалии в ионных каналах кальция в ответ на острое воздействие алкоголя [57, 58] (см. таблицу).

### **Повышенные физические нагрузки**

Существует множество данных о неоспоримой пользе физической активности и упражнений, которые снижают частоту сердечно-сосудистых заболеваний, общую заболеваемость и смертность. Но данные положительные эффекты от физических нагрузок могут не проявляться у пациентов с ФП, особенно с большим и более интенсивным тренировочным анамнезом в течение всей жизни [59, 60]. Постоянные тренировки на выносливость вызывают сдвиг вегетативного баланса с переходом в сторону большей парасимпатической активации и приглушения симпатического тонуса [61, 62]. Кроме того, возникновению ФП часто предшествуют резкие сдвиги в симпатовагусном балансе, часто наблюдаемые в начале физической нагрузки и во время восстановления. Кроме того, большая гемодинамическая нагрузка во время высокоинтенсивных упражнений, вероятно, способствует увеличению размера предсердий [63]. Изменения в активации вегетативной нервной системы и развитие фиброза при упражнениях на выносливость были продемонстрированы на крысах, где 16 нед физических нагрузок привели к значительному увеличению фиброза предсердий [62]. Усиление фиброза было связано с активацией профибротических механизмов и экспрессией трансформирующего фактора роста- $\beta$  (известного стимулятора сердечных миофибробластов, продуцирующих коллаген) и усилением воспаления, опосредованного воспалительным белком (фактором некроза опухоли-альфа) [64]. Интересно, что во время снижения физических нагрузок индуцируемость ФП снижалась, что было связано с реверсированием повышенной активации блуждающего нерва, но не с полным реверсированием фиброза предсердий, что указывает на существенную роль активации вегета-

тивной нервной системы для развития и поддержания ФП, связанной с интенсивными физическими упражнениями [62] (см. таблицу).

### **Выводы**

Таким образом, молекулярные и клеточные механизмы развития и поддержания ФП, вызванные индивидуальными факторами риска вместе с их системной регуляцией со стороны вегетативной нервной системы, РААС, воспалением и гемодинамическими изменениями, на сегодняшний день стали более понятны благодаря многочисленным исследованиям в этом направлении. Прогрессирующее структурное ремоделирование является центральным механизмом, способствующим развитию и поддержанию ФП, но не может объяснить сложную динамику отдельных эпизодов ФП. Хотя стало ясно, что факторы риска демонстрируют сильную временную изменчивость и сложные нелинейные взаимодействия, влияние этих свойств на механизмы ФП остается в значительной степени неизвестным.

### **Рекомендации**

На основании данных последних исследований становится ясным, что у пациентов с ФП необходима более структурированная и, что важно, продолжительная оценка всех возможных факторов риска развития и поддержания ФП.

Управление вышеперечисленными факторами риска может снизить вероятность развития ФП и улучшить результаты лечения пациентов с данной аритмией с удержанием синусового ритма как можно дольше.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Библиографический список/References**

1. Аванесян Г.А., Сапарбаев А.А., Филатов А.Г. и др. Абляция импульсным полем в лечении ФП. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (3): 332–41. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341  
Avanesyan G.A., Saparbayev A.A., Filatov A.G. et al. Impulse 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
2. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З., Ковалев А.С. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2022; 19 (2): 78–85. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.2  
Avanesyan G.A., Filatov A.G., Shalov R.Z., Kovalev A.S. Evaluation of efficiency and identification of predictors of

- recurrence in patients of cryoballoon isolation of pulmonary vein ostias with paroxysmal and persistent forms of presserial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2022; 19 (2): 78–85 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.2
3. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Биофизические аспекты абляции миокардиальной ткани при лечении пациентов с ФП. *Анналы аритмологии*. 2022; 19 (1): 23–31. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.4  
Avanesyan G.A., Filatov A.G. Biophysical aspects of myocardial tissue ablation in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2022; 19 (1): 23–31 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.4
  4. Groh C.A., Faulkner M., Getabecha S. et al. Patient-reported triggers of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019; 16 (7): 996–1002. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.027
  5. Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res*. 2014; 114 (9): 1453–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
  6. Odening K.E., Deiss S., Dilling-Boer D. et al. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodeling. *Europace*. 2019; 21 (3): 366–76. DOI: 10.1093/europace/euy215
  7. Okazaki H., Minamino T., Tsukamoto O. et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens. Res*. 2006; 29 (4): 277–84. DOI: 10.1291/hyres.29.277
  8. Lau D.H., Mackenzie L., Kelly DJ. et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (9): 1282–90. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.05.010
  9. Hohl M., Lau D.H., Muller A. et al. Concomitant obesity and metabolic syndrome add to the atrial arrhythmogenic phenotype in male hypertensive rats. *J. Am. Heart Assoc*. 2017; 6. DOI: 10.1161/JAHA.117.006717
  10. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circ. Res*. 2018; 122 (2): 352–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311402
  11. Li X., Deng C.Y., Xue Y.M. et al. High hydrostatic pressure induces atrial electrical remodeling through angiotensin upregulation mediating FAK/Src pathway activation. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2020; 140: 10–21. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.01.012
  12. Laredo M., Waldmann V., Khairy P., Nattel S. Age as a critical determinant of atrial fibrillation: a two-sided relationship. *Can. J. Cardiol*. 2018; 34 (11): 1396–406. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.08.007
  13. Koura T., Hara M., Takeuchi S. et al. Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping: preferential direction of conduction block changes from longitudinal to transverse with increasing age. *Circulation*. 2002; 105 (17): 2092–98. DOI: 10.1161/01.cir.0000015506.36371.0d
  14. Yan J., Thomson J.K., Zhao W. et al. The stress kinase JNK regulates gap junction Cx43 gene expression and promotes atrial fibrillation in the aged heart. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2018; 114: 105–15. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.11.006
  15. Biliczki P., Boon R.A., Girmatsion Z. et al. Age-related regulation and regionspecific distribution of ion channel subunits promoting atrial fibrillation in human left and right atria. *Europace*. 2019; 21 (8): 1261–69. DOI: 10.1093/europace/euz135
  16. Clarke J.D., Caldwell J.L., Pearman C.M. et al. Increased Ca buffering underpins remodeling of Ca<sup>2+</sup> handling in old sheep atrial myocytes. *J. Physiol*. 2017; 595 (1): 6263–79. DOI: 10.1113/JP274053
  17. Sheydina A., Riordon D.R., Boheler K.R. Molecular mechanisms of cardiomyocyte aging. *Clin. Sci*. 2011; 121 (8): 315–29. DOI: 10.1042/CS20110115
  18. Zhang H., Cannell M.B., Kim S.J. et al. Cellular hypertrophy and increased susceptibility to spontaneous calcium-release of rat left atrial myocytes due to elevated afterload. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0144309. DOI: 10.1371/journal.pone.0144309
  19. Tasaki H., Serita T., Ueyama C. et al. Longitudinal age-related changes in 24-hour total heart beats and premature beats and their relationship in healthy elderly subjects. *Int. Heart J*. 2006; 47 (4): 549–63. DOI: 10.1536/ihj.47.549
  20. Abhishekh H.A., Nisarga P., Kisan R. et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J. Clin. Monit. Comput*. 2013; 27 (3): 259–64. DOI: 10.1007/s10877-012-9424-3
  21. Pandit S.V., Workman A.J. Atrial electrophysiological remodeling and fibrillation in heart failure. *Clin. Med. Insights. Cardiol*. 2016; 10 (Suppl 1): 41–6. DOI: 10.4137/CMC.S39713
  22. Sridhar A., Nishijima Y., Terentyev D. et al. Chronic heart failure and the substrate for atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2009; 84 (2): 227–36. DOI: 10.1093/cvr/cvp216
  23. 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 (1): 87–95. DOI: 10.1161/01.cir.100.1.87
  24. Molina C.E., Abu-Taha I.H., Wang Q. et al. Profibrotic, electrical, and calcium-handling remodeling of the atria in heart failure patients with and without atrial fibrillation. *Front. Physiol*. 2018; 9: 1383. DOI: 10.3389/fphys.2018.01383
  25. Yeh Y.H., Wākili R., Qi X.Y. et al. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2008; 1 (2): 93–102. DOI: 10.1161/CIRCEP.107.754788
  26. Chang S.L., Chen Y.C., Yeh YH. et al. Heart failure enhanced pulmonary vein arrhythmogenesis and dysregulated sodium and calcium homeostasis with increased calcium sparks. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2011; 22 (12): 1378–86. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02126.x
  27. Ogawa M., Zhou S., Tan A.Y. et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50 (4): 335–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.045
  28. Sugumar H., Nanayakkara S., Prabhu S. et al. Pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure: dangerous interactions. *Cardiol. Clin*. 2019; 37 (2): 131–38. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.01.002
  29. Ribeiro Mesquita T.R., Zhang R., de Couto G. et al. Mechanisms of atrial fibrillation in aged rats with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (6): 1025–33. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.007
  30. Li B., Luo F., Luo X. et al. Effects of atrial fibrosis induced by mitral regurgitation on atrial electrophysiology and susceptibility to atrial fibrillation in pigs. *Cardiovasc. Pathol*. 2019; 40: 32–40. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.01.006
  31. Verheule S., Wilson E., Everett T. et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation*. 2003; 107 (20): 2615–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066915.15187.51
  32. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol*. 2017; 3 (5): 425–35. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
  33. De Jong A.M., Maass A.H., Oberdorf-Maass S.U. et al. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2011; 89 (4): 754–65. DOI: 10.1093/cvr/cvq357
  34. Ruaeangri C., Schill M.R., Lancaster T.S. et al. The hemodynamic and atrial electrophysiologic consequences of chronic left atrial volume overload in a controllable canine model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2018; 156 (5): 1871–79.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.078
  35. Dobrev D., Aguilar M., Heijman J. et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019; 16 (7): 417–36. DOI: 10.1038/s41569-019-0166-5

36. Maesen B., Nijs J., Maessen J. et al. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012; 14 (2): 159–74. DOI: 10.1093/europace/eur208
37. Park Y.M., Cha M.S., Park C.H. et al. Newly developed postoperative atrial fibrillation is associated with an increased risk of late recurrence of atrial fibrillation in patients who underwent open heart surgery: long-term follow up. *Cardiol. J.* 2017; 24 (6): 633–41. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0073
38. Lennerz C., Barman M., Tantawy M. et al. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 249: 127–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.039
39. Salih M., Smer A., Charnigo R. et al. Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2017; 243: 258–62. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.022
40. Kostopoulou A., Zeljko H.M., Bogossian H. et al. 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
41. Marcos E.G., DeWith R.R., Mulder B.A. et al. Young-onset atrial fibrillation: Sex differences in clinical profile, progression rate and cardiovascular outcome. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019; 25: 100429. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100429
42. Ko D., Rahman F., Schnabel R.B. et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (6): 321–32. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.45
43. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R. et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (6): 532–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0095
44. Iwasaki Y.K., Kato T., Xiong F. et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (19): 2013–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.077
45. Lebek S., Pichler K., Reuthner K. et al. Enhanced CaMKII-dependent late INa induces atrial proarrhythmic activity in patients with sleep-disordered breathing. *Circ. Res.* 2020; 126 (5): 603–15. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA
46. Linz D., Brooks A.G., Elliott A.D. et al. Variability of sleep apnea severity and risk of atrial fibrillation: The VARIOS-AF Study. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2019; 5 (9): 692–701. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.053
47. Linz D., Schotten U., Neuberger H.R. et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm.* 2011; 8: 1436–43.
48. Stevenson I.H., Roberts-Thomson K.C., Kistler P.M. et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (9): 1263–70. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.020
49. Schofield S.E., Parkinson J.R., Henley A.B. et al. Metabolic dysfunction following weight cycling in male mice. *Int. J. Obes.* 2017; 41 (3): 402–11. DOI: 10.1038/ijo.2016.193
50. Vnteclef N., Guglielmi V., Balse E. et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (13): 795–805. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz099
51. Hatem S.N., Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2014; 102 (2): 205–13. DOI: 10.1093/cvr/cvu045
52. Schram-Serban C., Heida A., Roos-Serote M.C. et al. Heterogeneity in conduction underlies obesity-related atrial fibrillation vulnerability. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2020; 13 (5): e008161. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.008161
53. Voskoboinik A., Prabhu S., Ling L.H. et al. Alcohol and atrial fibrillation: a sobering review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68 (23): 2567–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.074
54. Kodama S., Saito K., Tanaka S. et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (4): 427–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.641
55. Dixit S., Alonso A., Vittinghoff E. et al. Past alcohol consumption and incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLOS ONE.* 2017; 12 (10): e0185228. DOI: 10.1371/journal.pone.0185228
56. Bebarova M., Matejovic P., Pasek M. et al. Dual effect of ethanol on inward rectifier potassium current IK1 in rat ventricular myocytes. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 65 (4): 497–509.
57. Yan J., Thomson J.K., Zhao W. et al. Role of stress kinase JNK in binge alcohol-evoked atrial arrhythmia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (13): 1459–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.060
58. Mustroph J., Wagemann O., Lebek S. et al. SR Ca<sup>2+</sup>-leak and disordered excitation-contraction coupling as the basis for arrhythmogenic and negative inotropic effects of acute ethanol exposure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018; 116: 81–90. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.02.002
59. Elliott A.D., Linz D., Mishima R. et al. Association between physical activity and risk of incident arrhythmias in 402 406 individuals: evidence from the UK Biobank cohort. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (15): 1479–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz897
60. Elliott A.D., Linz D., Verdicchio C.V., Sanders P. Exercise and atrial fibrillation: Prevention or causation? *Heart Lung. Circ.* 2018; 27 (9): 1078–85. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.04.296
61. Okazaki K., Iwasaki K., Prasad A. et al. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99 (3): 1041–49. DOI: 10.1152/jappphysiol.00085.2005
62. Guasch E., Benito B., Qi X. et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.091
63. Calvo N., Ramos P., Montserrat S. et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace.* 2016; 18 (1): 57–63. DOI: 10.1093/europace/euv216
64. Aschar-Sobbi R., Izaddoustdar F., Korogyi A.S. et al. Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNF $\alpha$ . *Nat. Commun.* 2015; 6: 6018. DOI: 10.1038/ncomms7018

Поступила 30.11.2022

Принята к печати 10.03.2023

© Г.А. АВАНЕСЯН, А.Г. ФИЛАТОВ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.318:578.834.11

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.6

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ COVID-19. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

*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., д. 135, Москва, 121552, Российская Федерация

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

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

---

*В декабре 2019 г. мир столкнулся с новой пандемической ситуацией – тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом (SARS-CoV-2).*

*По оперативным данным с сайта stopcoronavirus.rf, заболеваемость COVID-19 на конец августа 2022 г. в России насчитывала около 18,5 млн людей, что составляло 13% от общей популяции проживающих на территории РФ.*

*COVID-19 может вызвать вирусную пневмонию с сопутствующими сердечно-сосудистыми осложнениями. В одних из первых исследований, проведенных китайскими учеными, было выявлено, что примерно у 40% пациентов, госпитализированных с COVID-19, отмечались сердечно-сосудистые заболевания, при этом у 15% – артериальная гипертензия, в 20% случаев у пациентов наблюдался сахарный диабет.*

*Основная цель обзора – ознакомить читателей с патофизиологией возникновения нарушений ритма сердца после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.*

*Ключевые слова: нарушения ритма сердца, аритмии, патофизиология аритмий, COVID-19, коронавирусная инфекция*

## CARDIAC ARRHYTHMIAS AFTER COVID-19. EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

**G.A. Avanesyan, A.G. Filatov**

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

Grayr A. Avanesyan, Resident Physician, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0001-5367-8382, e-mail: grair707@mail.ru

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

---

*In December 2019, the world faced a new pandemic situation, with severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus (SARS-CoV-2).*

*According to current data from the site stopcoronavirus.rf, the incidence of COVID-19 at the end of August 2022 in Russia was about 18.5 million people, which is 13% of the total population living in the Russian Federation.*

*COVID-19 can cause viral pneumonia with associated cardiovascular complications. In one of the first studies conducted by Chinese scientists, it was found that approximately 40% of patients hospitalized with COVID-19 had cardiovascular disease, while 15% had arterial hypertension, also in 20% of patients had diabetes mellitus.*

*The main purpose of this review is to acquaint readers with the pathophysiology of cardiac arrhythmias in humans after COVID-19.*

*Keywords: cardiac arrhythmias, arrhythmias, pathophysiology of arrhythmias, COVID-19, coronavirus infection*

---

## Введение

В декабре 2019 г. мир столкнулся с новой пандемической ситуацией, тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом (SARS-CoV-2). Хотя клинические проявления коронавирусной болезни (COVID-19) носили в основном респираторный характер, есть множество сообщений о влиянии вируса на возникновение серьезных сердечно-сосудистых осложнений [1].

Патологическое влияние коронавируса на сердечно-сосудистую систему (ССС) носит полиэтиологический характер. Среди основных факторов влияния вируса можно выделить следующие: прямое повреждение миокарда, гипоксию, повышенный воспалительный статус, подавление регуляции ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2), лекарственную токсичность и другие. На сегодняшний день изучение влияния факторов повреждения при SARS-CoV-2 – одно из приоритетных направлений в медицине. По имеющимся данным, нарушения ритма сердца (НРС), которые возникают у пациентов во время и после перенесенной вирусной инфекции COVID-19, являются одним из наиболее частых осложнений [2].

Кроме того, известно, что лекарства, используемые в настоящее время для лечения COVID-19, вызывают удлинение интервала QT и могут иметь проаритмогенное действие и спровоцировать такое грозное НРС, как ширококомплексную желудочковую тахикардию по типу «torsade de pointes» (TdP). Данная обзорная статья посвящена «аритмическим проявлениям» COVID-19 [3].

## Этиология

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS) [4].

В XXI веке были зарегистрированы три крупные вспышки данного заболевания, которые явились причиной крупных пандемий смертельной пневмонии:

1. В 2003 г. SARS-CoV был идентифицирован как причина вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), который возник в Китае приблизительно в конце 2002 г.

2. В 2012 г. коронавирус – как причина ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, или MERS).

3. SARS-CoV-2 – это новый коронавирус – как причина коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), возникшей в городе Ухань (Китай) в конце 2019 г. и распространившейся по всему миру [5].

SARS-CoV-2 – оболочечный вирус с одноцепочечной РНК-позитивной полярности, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*. Для представителей семейства *Coronaviridae* характерны выявляемые на поверхности вирусной частицы при электронной микроскопии булавовидные шипы (пепломеры), выглядящие как корона. Исходный штамм, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 г., является референтным геномом для всех последующих полученных при секвенировании последовательностей [6].

## Эпидемиология

По оперативным данным с сайта стопкоронавирус.рф, заболеваемость COVID-19 на конец августа 2022 г. в Российской Федерации (РФ) насчитывала около 18,5 млн людей, что составляло 13% от общей популяции проживающих на территории РФ.

COVID-19 может вызвать вирусную пневмонию с сопутствующими сердечно-сосудистыми осложнениями. В одних из первых исследованиях, проведенных китайскими учеными, было выявлено, что примерно у 40% пациентов, госпитализированных с COVID-19, отмечалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом у 15% пациентов – артериальная гипертензия (АГ), в 20% случаев – сахарный диабет [7].

Проведенный Z. Zheng et al. метаанализ шести исследований, связанных со смертностью при COVID-19, показал, что распространенность таких сопутствующих осложнений, как ССЗ и сахарный диабет составила 35 и 10% соответственно. При этом наличие АГ подтверждалось у 17,1% пациентов с ССЗ [8].

Частота сердечно-сосудистых осложнений широко варьировала в зависимости от масштабов исследований больных COVID-19 [9].

Кроме того, были выявлены факторы, связанные с увеличением смертности у пациентов

с COVID-19. К ним относятся: мужской пол, преклонный возраст, наличие АГ, сахарного диабета и цереброваскулярных заболеваний. При этом к основным осложнениям, приводящим к увеличению риска летального случая, следует относить повреждения, возникающие в сердечной ткани, а именно миокардит, кардиомиопатию с последующим развитием сердечной недостаточности [10].

Изучение патофизиологии повреждения миокарда выявило тесную взаимосвязь коронавируса и АПФ2. С помощью АПФ2 вирус проникает в клетку-хозяина. Также была выявлена тесная взаимосвязь вируса и ренин-ангиотензиновой системы (РАС). РАС способствует увеличению частоты возникновения АГ в 2 раза. Тем самым взаимодействие АПФ2 с клеткой-хозяином и РАС приводило к коморбидному течению ковида [11].

### **Возможные механизмы аритмогенеза при SARS-CoV-2**

Клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 в основном характеризуется симптомами, связанными с поражением дыхательных путей, включая лихорадку, кашель, воспаление носоглотки, которые могут сопровождаться развитием пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и шока. Тем не менее клинический опыт, о котором сообщили R.M. Inciardi et al., предполагает, что сердечно-сосудистые осложнения могут произойти у пациентов с COVID-19 даже без признаков и симптомов инфекции дыхательных путей [12].

Многочисленные потенциальные механизмы повышают риск сердечных аритмий во время инфекции COVID-19. К ним относятся различные способы деструкции миокардиальной ткани, а также экстракардиальные процессы, которые могут усугубить течение аритмии у пациентов с уже существующими НРС. При вирусной инфекции хронические ССЗ могут стать нестабильными из-за повышенного метаболического спроса и снижения сердечного резерва. Этот дисбаланс в сочетании с прямым повреждением миокарда и усиленной воспалительной реакцией может увеличить риск развития острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности и сердечных аритмий [13].

Ряд ионных каналов может подвергаться негативному влиянию при COVID-19, что приведет к изменениям в свойствах сердечной проводимости и/или реполяризации.

К наиболее распространенным НРС, возникающим при коронавирусе, относят брадиаритмии вследствие атриовентрикулярных (АВ) блокад и синдрома слабости синусового узла, предсердные и желудочковые тахикардии [14].

Во-первых, аритмии при COVID-19 могут возникнуть из-за следующих факторов:

- гипоксии, вызванной вирусной пневмонией;
- миокардита;
- аномального иммунного ответа человека;
- ишемии миокарда в результате коронарного повреждения.

Во-вторых, аритмии могут возникнуть в результате действия лекарственных препаратов, применяемых в лечении коронавирусной инфекции. Несколько противовирусных и антибактериальных препаратов, которые в настоящее время используются в качестве потенциальных терапевтических средств для COVID-19 (хлорохин, гидроксихлорохин и азитромицин), имеют неопределенную пользу в лечении пневмонии, однако могут вызвать удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) с потенциальным проаритмическим эффектом на миокард желудочков [15].

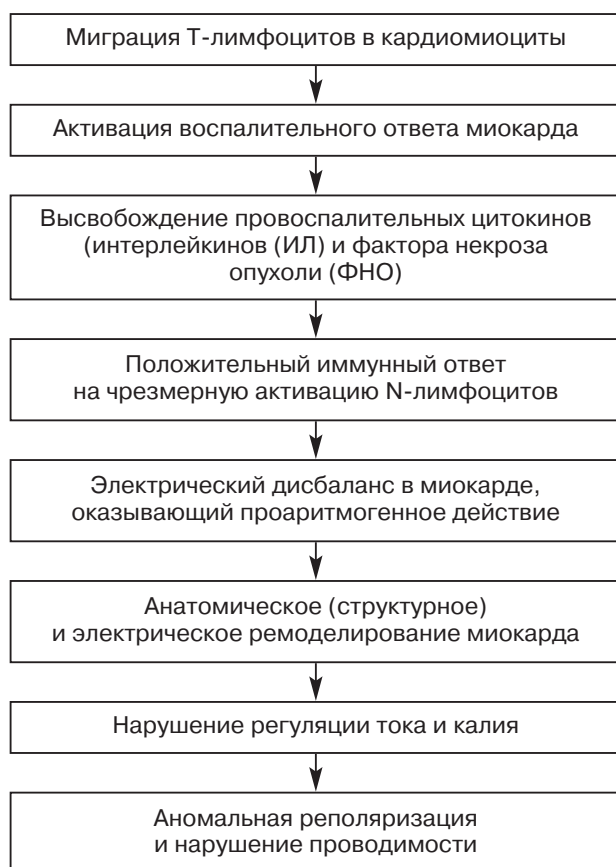
### **Гипоксия, вызванная вирусной пневмонией**

Острая дыхательная недостаточность в результате повреждения легких при возникновении заболевания новой коронавирусной инфекцией может привести к гипоксии в результате развития вирусной пневмонии. Гипоксия, в свою очередь, может активировать анаэробный гликолиз, снижая внутриклеточный рН и таким образом увеличивая уровень цитозольного кальция. Это может способствовать ранней и поздней деполяризации, что является причиной возникновения транзиторных НРС. Помимо этого, гипоксия также вызывает повышение внеклеточного уровня калия, что снижает порог деполяризации, ускоряя проведение импульса по миокарду [16].

### **Миокардит**

На сегодняшний день о причине миокардита при SARS-CoV-2 существует небольшое количество данных. Однако предлагаемый механизм патофизиологии НРС при миокардите включает в себя следующую последовательность:

- во-первых, в результате проникновения вируса в клетку-хозяина из-за внелегочной миграции инфицированных альвеолярных макро-



Механизм клеточно-опосредованной цитотоксичности вируса ковида

фагов происходит прямое повреждение стенки миокарда [17];

– во-вторых, после возникновения деструкции кардиомиоцитов происходит возникновение нарушения распространения импульса по миокарду предсердий и желудочков, что в дальнейшем приводит к повышенному аритмическому риску [18, 19].

При этом стоит отметить, что в вирусе ковида был обнаружен шиповидный белок (S-белок), который участвует в процессе связывания с рецепторами АПФ2, расположенными на клеточной мембране миокарда. В результате происходит подавление регуляции АПФ2, что приводит к большему образованию и накоплению ангиотензина II. Далее происходит взаимодействие ангиотензина II с рецепторами типа АПФ1, в результате чего развивается неблагоприятное воздействие на миокард, приводящее к его ремоделированию [20].

Другим возможным механизмом является клеточно-опосредованная цитотоксичность (рисунок). Стоит отметить, что наиболее выраженное проаритмогенное воздействие происходит на острой стадии воспаления [21].

В исследование G. Tavazzi et al. описан клинический случай COVID-19 с возникновением кардиомиопатии и последующим кардиогенным шоком. По данным эхокардиографии отмечалась дилатация левого желудочка (ЛЖ) с выраженным гипокинезом стенки ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 34%). По данным коронарографии отмечалось мультифокальное повреждение сосудов с гемодинамически значимыми сужениями в передней межжелудочковой артерии до 80% [21, 22].

Пациенту была выполнена биопсия эндомиокарда, которая показала цитопатические интерстициальные воспалительные клетки. Однако в кардиомиоците не наблюдалось наличия вирусных частиц. Это клиническое наблюдение предполагает, что развитие миокардита было связано с механизмом клеточно-опосредованной цитотоксичности вируса ковида [23, 24].

### Аномальный иммунный ответ человека

Наряду с непосредственной ролью при повреждении миокарда, цитокины, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  и ИЛ-1, могут моделировать экспрессию и изменять функцию каналов калия и кальция и вызывать удлинение потенциала действия миокарда желудочков. Воспалительные цитокины являются хорошо изученным триггером аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлиненного QT, из-за чрезмерной активации сердечной симпатической системы с гипоталамус-опосредованным воспалительным рефлексом и периферически опосредованной активацией фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Кроме того, ИЛ-6 ингибирует цитохром P450 (CYP450), что повышает биодоступность препаратов, удлиняющих QT [25, 26].

### Ишемия миокарда

Потенциальными причинами образования нарушения коронарной сосудистой эндотелиальной функции, приводящими к ишемии миокарда, являются микрососудистая дисфункция и гипервоспалительное состояние. При этом у пациентов с уже имеющимися атеросклеротическими бляшками воспалительный процесс наиболее ярко протекает в самой бляшке, что приводит к выраженному сужению микрососудистого русла коронарных артерий [27–29].

Следует отметить, что из-за активации цитокинового всплеска и высвобождения воспалительных медиаторов в уже имеющейся атеро-

склеторической бляшке может возникнуть острый коронарный синдром.

В исследовании, проведенном N. Tang et al., сообщается об обнаружении микрососудистого повреждения в результате возникновения внутрисосудистой коагуляции из-за гипервоспалительной реакции и иммунного ответа. ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  могут вызвать увеличение коагуляции и снижение фибринолитической активности крови [30].

### Побочное действие лекарственных препаратов

Многие из «немаркированных» препаратов для лечения COVID-19, включая (гидрокси)хлорохин, лопинавир/ритонавир и азитромицин, имеют либо известный, либо возможный риск развития опасных аритмий. (Гидрокси)хлорохин и азитромицин ингибируют ионные калиевые каналы, что вызывает удлинение потенциала действия и совместно с противоположным внутренним током натрия и кальция вызывают раннюю деполяризацию кардиомиоцита, что может привести к развитию тахикардии по типу TdP [31].

N.J. Mercuro et al. провели исследование 90 пациентов с COVID-19, у которых введение гидроксихлорохина с азитромицином или без него было связано с повышенным риском удлинения интервала QT на ЭКГ и риском развития TdP [31]. Противомаларийные препараты ((гидрокси) хлорохин) могут вызвать не только этот смертельный побочный эффект, но и образование АВ-блокады [32].

### Брадиаритмии

Брадикардия, включая синусовую или АВ-блокаду у пациентов с COVID-19, может возникнуть из-за побочного эффекта препаратов: (гидрокси)хлорохина, лопинавира/ротинавира и азитромицина. АВ-блокада также может возникнуть при миокардите ввиду возникновения неспецифической задержки внутрижелудочковой проводимости. Все это является одним из этиологических факторов, приводящих к возникновению АВ-блокады [33].

У пациентов с постоянной брадикардией использование изопrenalина и атропина может быть рассмотрено как альтернативная терапия до подключения временного кардиостимулятора. Такой подход считается разумным вариантом терапии брадиаритмии и АВ-блокады из-за временного характера НРС, риска развития бакте-

риального инфицирования и суперинфекции. Тем не менее при стойких нарушениях после выздоровления от инфекции COVID-19 требуется имплантация постоянного электрокардиостимулятора [34, 35].

### Возникновение предсердных тахикардий

У 14% пациентов с COVID-19 во время заболевания и в раннем периоде после выздоровления от коронавирусной инфекции отмечается ускоренный синусовый ритм. В среднем увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) находится в диапазоне от 80 до 88 уд/мин. При этом была выявлена корреляционная зависимость между тяжестью течения заболевания и ЧСС. Чем тяжелее течение инфекции, тем выше ЧСС. В исследовании, проведенном H. Hui et al., были зарегистрированы НРС по типу синусовой тахикардии с ЧСС от 100 до 120 уд/мин [36].

Электрическое ремоделирование, которое вызывает влияние COVID-19 на миокард предсердий, увеличило число пациентов с такими НРС, как предсердная тахикардия (ПТ), трепетание предсердий (ТП) и фибрилляция предсердий (ФП). Коронавирус, взаимодействуя с рецепторами АПФ2, приводит к изменению ионных каналов в миокарде предсердий, в результате чего мембрана кардиомиоцитов становится нестабильной и способна к спонтанной деполяризации и реполяризации. При этом отмечается ухудшение течения аритмии у пациентов с уже имеющимися НРС [37].

Важно выявлять и лечить вторичные причины предсердных тахиаритмий, такие как гипоксия, ишемия миокарда, метаболический и электролитный дисбаланс, проаритмический эффект лекарственных средств.

У пациентов с суправентрикулярной тахикардией использование внутривенного введения аденозина может быть использовано для купирования тахикардии. Электрическая кардиоверсия может быть применена в качестве терапии у пациентов с устойчивыми гемодинамически значимыми нарушениями (ТП, ФП) и должна быть отложена у стабильных и бессимптомных пациентов. Следует использовать минимальные дозы для начала и поддерживающую терапию бета-блокаторами (ББ) или блокаторами кальциевых каналов (БКК), если ББ противопоказаны. Однако перед началом использования данных лекарственных препаратов следует оценить взаимодействие антиаритмиче-



ской терапии с противовирусными препаратами, чтобы избежать возникновения брадикардии и удлинения интервала QT [38].

При впервые выявленных НРС рекомендована терапия с контролем частоты ритма. Стратегия контроля ритма может быть достигнута с помощью синхронизирования электрокардиоверсии и антиаритмической терапии [39, 40].

### Желудочковые нарушения ритма сердца

В стратегии лечения желудочковых аритмий важно выявить и лечить вторичные причины, такие как гипоксия, метаболический или электролитный дисбаланс и проаритмическое воздействие лекарственных препаратов [41].

У пациентов с желудочковыми тахикардиями (ЖТ), не связанными с вышеупомянутыми причинами, особенно если есть подозрение на перенесенный инфаркт миокарда, препаратами выбора являются амиодарон или лидокаина. У пациентов с полиморфной ЖТ или фибрилляцией желудочков (ФЖ) с удлиненным интервалом QT требуется контроль целевого уровня калия в крови более 4,5 ммоль/л [42, 43].

Имплантация электродов для временной кардиостимуляции при брадиаритмиях может вызвать раздражение миокарда желудочков с последующей индукцией ЖТ/ФЖ. При устойчивых желудочковых нарушениях рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики внезапной сердечной смерти [44].

### Заключение

Наше понимание влияния COVID-19 на развитие и поддержание НРС продолжает развиваться по мере появления новых данных.

Текущие данные свидетельствуют о том, что аритмии чаще встречаются у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Растущий риск аритмии у пациентов с COVID-19, вероятно, является результатом системного заболевания, а не просто прямого воздействия вирусной инфекции. Для лечения аритмии у пациентов с COVID-19 необходимо повысить осведомленность о потенциальных лекарственных взаимодействиях, контролировать удлинение скорректированного интервала QT на ЭКГ при назначении терапии против COVID-19 и уделять особое внимание пациентам с наследственными НРС. После перенесенной коронавирусной инфекции следует оценить НРС и возмож-

ность коррекции антиаритмической и антикоагулянтной терапии с последующим выполнением радиочастотной абляции аритмогенных участков.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Библиографический список/References

1. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (5): 533–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
2. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr. Probl. Cardiol.* 2020; 45 (8): 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
3. Xu X., Chen P., Wang J. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63 (3): 457–60. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5
4. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1017–32. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
5. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
6. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J. et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020; 141 (20): 1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
7. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R. et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020; 141 (23): 1930–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164
8. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81 (2): e16–e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
9. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
10. Tian S., Xiong Y., Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020; 33 (6): 1007–14. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x
11. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 470–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
12. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 819–24. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
13. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
14. Kazi D.S., Martin L.M., Litmanovich D. et al. Case 18-2020: a 73-year-old man with hypoxemic respiratory failure and cardiac dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (24): 2354–2364. DOI: 10.1056/NEJMcpc2002417
15. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
16. Berman J.P., Abrams M.P., Kushnir A. et al. Cardiac electrophysiology consultative experience at the epicenter of the COVID-19 pandemic in the United States. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2020; 20 (6): 250–6. DOI: 10.1016/j.ipej.2020.08.006

17. Gawalko M., Kaplon-Cieślicka A., Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020; 30: 100631. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100631
18. Ambrus D.B., Benjamin E.J., Bajwa E.K. et al. Risk factors and outcomes associated with new-onset atrial fibrillation during acute respiratory distress syndrome. *J. Crit. Care.* 2015; 30 (5): 994–7. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.06.003
19. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости: клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (4): 203–45. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4448  
Revishvili A.S., Artyukhina E.A., Glezer M.G. et al. 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
20. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (24): 2372–4. DOI: 10.1056/NEJMc2010419
21. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (5): 911–5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
22. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S.; 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–e267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041
23. Bhatla A., Mayer M.M., Adusumalli S. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1439–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
24. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (5): 223–68. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4484  
Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Popov S.V. et al. 2020 Clinical practice guidelines for supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26 (5): 4484 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4484
25. Yamin M., Demili A.U. Prevention of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in COVID-19 patients. *Acta Med. Indones.* 2020; 52 (3): 290–6. PMID: 33020340.
26. Proietti R., Joza J., Essebag V. Therapy for ventricular arrhythmias in structural heart disease: a multifaceted challenge. *J. Physiol.* 2016; 594 (9): 2431–43. DOI: 10.1113/JP270534
27. Abrams M.P., Coromilas E.J., Wan E.Y. et al. Malignant ventricular arrhythmias in patients with severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 without significant structural heart disease. *HeartRhythm Case Rep.* 2020; 6 (11): 858–62. DOI: 10.1016/j.hrcr.2020.08.017
28. Бокерия Л.А., Шалов Р.З. Использование многополюсных диагностических электродов при катетерном лечении фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2019; 16 (2): 71–80. DOI: 10.15275/annaritm.2019.2.2  
Bockeria L.A., Shalov R.Z. the use of a multipolar diagnostic electrodes in catheter treatment of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii.* 2019; 16 (2): 71–80 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2019.2.2
29. Аванесян Г.А., Темирбулатов И.А., Сапарбаев А.А. Этапный подход в лечении фибрилляции предсердий у пациента с коморбидной патологией. *Анналы аритмологии.* 2022; 19 (2): 90–5. DOI: 10.15275/annaritm.2022.2.4  
Avanesyan G.A., Temirbulatov I.A., Saparbaev A.A. Staged approach in the treatment of atrial fibrillation in a patient with comorbid pathology. *Annaly Aritmologii.* 2022; 19 (2): 90–5 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2022.2.4
30. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768
31. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J. et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (9): 1036–41. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
32. Long B., Brady W.J., Koefman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (7): 1504–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048
33. Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0
34. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Биофизические аспекты абляции миокардиальной ткани при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии.* 2022; 19 (1): 23–31. DOI: 10.15275/annaritm.2022.1.4  
Avanesyan G.A., Filatov A.G. biophysical aspects of myocardial tissue ablation in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii.* 2022; 19 (1): 23–31. (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2022.1.4
35. Kashi M., Jacquin A., Dakhil B. et al. Severe arterial thrombosis associated with COVID-19 infection. *Thromb. Res.* 2020; 192: 75–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.025
36. Hui H., Yingquan Zhang, Xin Yang, Xi Wang. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Cardiovascular Medicine.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.2420027052
37. Pattara Rattanawong, Win Shen, Hicham El Masry et al. Guidance on short-term management of atrial fibrillation in coronavirus disease 2019. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (14): e017529. DOI: 10.1161/JAHA.120.017529
38. Sorajja D., Munger T.M., Shen W.K. Optimal antiarrhythmic drug therapy for electrical storm. *J. Biomed. Res.* 2015; 29 (1): 20–34. DOI: 10.7555/JBR.29.20140147
39. Enriquez A., Liang J., Gentile J. et al. Outcomes of rescue cardiopulmonary support for periprocedural acute hemodynamic decompensation in patients undergoing catheter ablation of left atrial storm. *Heart Rhythm.* 2018; 15 (1): 75–80. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.005
40. Mitacchione G., Schiavone M., Gasperetti A., Forleo G.B. Ventricular tachycardia storm management in a COVID-19 patient: a case report. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2020; 4 (F11): 1–6. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa217
41. Wang Y., Wang Z., Tse G. et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. *J. Arrhythm.* 2020; 36 (5): 827–36. DOI: 10.1002/joa3.12405
42. Cooper L.T. Jr, Blauwet L.A. When should high-grade heart block trigger a search for a treatable cardiomyopathy? *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011; 4 (3): 260–1. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.963249
43. Haddadin F.I., Mahdawi T.E., Hattar L. et al. A case of complete heart block in a COVID-19 infected patient. *J. Cardiol. Cases.* 2021; 23 (1): 27–30. DOI: 10.1016/j.jccase.2020.08.006
44. Gupta M.D., Qamar A., Safal S. et al. Bradyarrhythmias in patients with COVID-19: a case series. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2020; 20 (5): 211–2. DOI: 10.1016/j.ipej. 2020.08.004

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 15.03.2023

© Л.А. БОКЕРИЯ, Е.Р. ДЖОБАВА, В.В. РАДИН, О.И. КУРЧАТОВА, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-089:578.834.11

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.7

## ЗАРАЖЕНИЕ ВИРУСОМ SARS-CoV-2 ПРИ НАЛИЧИИ ВЫСОКОГО ТИТРА IGG ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОПЕРАЦИИ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Тип статьи: клинический случай*

*Л.А. Бокерия, Е.Р. Джобав, В.В. Радин, О.И. Курчатова*

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

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

Есма Роландовна Джобав, канд. мед. наук, кардиолог; orcid.org/0000-0002-6141-2231

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

Курчатова Ольга Ивановна, аспирант, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-9200-4206

*Заболевание коронавирусом 2019 г. (COVID-19), вызванное штаммом, известным как коронавирус 2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), стало глобальной пандемией, которая затронула жизни миллионов людей. Описано влияние COVID-19 на формирование сердечно-сосудистой патологии, включая повреждение миокарда, нарушение ритма сердца и проводимости. Влияние COVID-19 на послеоперационное течение пациентов после операций на сердечно-сосудистой системе изучено недостаточно.*

*В настоящее время значительное число пациентов перенесли COVID-19 различной степени выраженности, но это не дает 100% гарантии от последующего заражения. Системный воспалительный ответ, который следует за экстракорпоральным кровообращением, а также нарушение целостности грудной клетки (срединная стернотомия), длительная вентиляция легких могут маскировать типичные клинические и лабораторные показатели, что затрудняет диагностику COVID-19 в раннем послеоперационном периоде.*

*Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, фибрилляция предсердий, операция «Лабиринт»*

## THE INFECTION OF SARS-CoV-2 IN THE PRESENCE OF HIGH LEVEL OF IGG AFTER ON-PUMP OPERATION

*L.A. Bockeria, E.R. Dzhobava, V.V. Radin, O.I. Kurchatova*

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

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

Esma R. Dzhobava, Cand. Med. Sci., Cardiologist; orcid.org/0000-0002-6141-2231

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

Olga I. Kurchatova, Postgraduate, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-9200-4206

*The 2019 coronavirus disease (COVID-19) caused by a strain known as severe respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2). Has become a global pandemic that has affected the lives of millions of people. The describe influence of COVID-19 on the formation cardio-vascular pathology which include myocardial injury, rhythm and conduction disturbances. The effect of COVID-19 on the postoperative course of patients after operations on the cardiovascular system has not been sufficiently studied.*

*Currently, there are a significant number of patients who have suffered SARS COVID-19 in varying degrees of severity; this does not give a 100% guarantee against subsequent infection. The systemic inflammatory response that follows the extracorporeal circulation, as well as the violation of the integrity of the chest (median sternotomy), prolonged ventilation of the lungs, can mask typical clinical and laboratory parameters, which makes it difficult to diagnose COVID-19 in the early postoperative period.*

*Keywords: coronavirus infection, COVID-19, atrial fibrillation, Maze operation*

## Введение

Заболевание коронавирусом 2019 г. (COVID-19), вызванное штаммом, известным как коронавирус 2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), стало глобальной пандемией, которая затронула жизни миллионов людей. Обширные исследования показали, что SARS-CoV-2 имеет много общих биологических характеристик с SARS-CoV, зоонозным вирусом, вызвавшим вспышку тяжелого острого респираторного синдрома в 2002 г. [1]. Описано влияние COVID-19 на формирование сердечно-сосудистой патологии, включая повреждение миокарда, нарушение ритма сердца и проводимости, острый коронарный синдром и т. д. [2, 3]. Взаимодействие между белком вирусного шипа (S) и ангиотензинпревращающим ферментом 2, которое запускает проникновение вируса в клетки-хозяева, по данным разных авторов, способствует манифестации симптомов сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19 [4, 5]. Уже известно, что наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 характеризуется высокой смертностью [6–8]. Доказана связь COVID-19 с нарушениями системы свертывания крови, которые могут привести к тромботическим осложнениям [9].

Известно, что оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК) может снижать титр антител на 40% от исходного уровня, учитывая тот факт, что оперативное лечение увеличивает риски заражения другими любыми вирусными и бактериальными заболеваниями, а также высокую мутагенность и контагиозность группы коронавирусов, — все это в совокупности может привести к повторному заражению пациента, несмотря на изначально высокий титр антител [10].

Эффект ИК, оказываемый на титры антител, может иметь важные клинические последствия. Кардиохирургические вмешательства с проведением ИК вызывают состояние иммунной дисфункции на ранних стадиях послеоперационного периода с нарастающим фактором некроза

опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-10 (IL-10) [10].

В большинстве случаев повторное заражение происходит уже через 45 или более чем через 300 дней после первоначального заражения [11]. Повторное заражение SARS-CoV-2 возможно как у вакцинированных, так и у невакцинированных лиц, поскольку вакцины против вируса могут не привести к развитию 100% иммунной защиты [12]. Кроме того, уровни иммуноглобулина могут не коррелировать с вирулентностью вируса и риском его передачи [13].

Представленный клинический случай демонстрирует пример клинического послеоперационного течения подобных пациентов.

## Описание случая

Пациентка И., 66 лет, госпитализирована в отделение хирургического лечения интерактивной патологии в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с диагнозом приобретенный порок сердца: недостаточность митрального клапана III степени. Недостаточность трикуспидального клапана IV степени. Состояние после пластики дефекта межпредсердной перегородки от 1998 г. Нарушение ритма сердца: персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП).

При поступлении предъявляет жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, отеки нижних конечностей и аритмичное сердцебиение.

При осмотре — состояние средней тяжести, сознание ясное. Питание пониженное. Температура тела 36,8 °С. Кожные покровы не изменены. Отеков нет. Перкуторно над легкими звук ясный легочный. Дыхание жесткое. Сердце: тоны ясные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке, зависящий от положения тела. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 100 уд/мин. Язык влажный, живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной. Селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный.

Из анамнеза известно, что пациентка перболела новой коронавирусной инфекцией



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки при поступлении

COVID-19 уровень (IgM = 0,06, IgG = 560). При поступлении ПЦР на РНК SARS-CoV-2 отрицательный.

Рентгенограмма при поступлении: без патологии легочной ткани (рис. 1).

Пациентке проведен стандартный протокол обследования:

По данным электрокардиографии: ритм — ФП, норма — 80–90 уд/мин.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): левое предсердие — 61 × 73 мм, V = 160; правое предсердие — 67 × 68 мм, V = 170 мл. Левый желудочек: конечный систолический объем (КСО) 50,9 мл, конечный диастолический объем (КДО) 112,8 мл, ударный объем (УО) 61,9 мл, фракция выброса (ФВ) 54,9%, фракция укорочения (ФУ) 28,6%. Митральный клапан: створки подвижные, неравномерно уплотнены; движение разнонаправленное фиброзное кольцо 35 мм; пиковый градиент давления 5,0 мм рт. ст., регургитация 2–3 степени. Трикуспидальный клапан: створки не кооптируют, втянуты в правый желудочек, фиброзное кольцо 48 мм, регургитация 4 степени, Vcontracta 19 мм.

Учитывая наличие у пациентки персистирующей формы ФП, недостаточности митрального и трикуспидального клапанов, высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений и бесперспективность консервативной терапии, выполнено оперативное вмешательство (акад. Л.А. Бокерия) по жизненным показаниям в объеме

операции «Лабиринт 3Б»\*, которая включает пластику митрального и трикуспидального клапанов, криоизоляция устьев легочных вен и правого перешейка.

После стабилизации параметров газового состава крови и параметров дыхания, выполнена плановая экстубация пациента с рентгенконтролем (рис. 2).

Данные ЭхоКГ в послеоперационном периоде: левый желудочек — КСО 39,0 мл, КДО 88,0 мл, УО 49,0 мл, ФВ 55,7%. Митральный клапан — регургитация 1–1,5 степени. Трикуспидальный клапан — регургитация 2 степени.

Переведена в отделение на следующие сутки. Через 2 дня отмечалось однократное повышение температуры до 38,2 °С. Взяты посевы крови и мокроты. Пациентка изолирована.

На следующий день после повышения температуры выполнена рентгенография органов грудной клетки — отрицательная динамика, множественные субплевральные облаковидные тени, местами сливные, преимущественно справа и в нижней доле слева (R-картина интерстициальной пневмонии, нельзя исключить COVID) (рис. 3).

С целью исключения новой коронавирусной инфекции взяты мазки на определение полимеразной цепной реакции (ПЦР) к возбудителю COVID-19. Абсолютный показатель лейкоцитов, по данным общего анализа крови, составил  $18,61 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов —  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , что нетипично для коронавирусной инфекции [10].

Анализ ПЦР на COVID-19 (от 06.10.2021 г.) положительный. Сатурация (SpO<sub>2</sub>) 80–85%, нуждается в кислородной терапии. Пациентка переведена в специализированное учреждение с целью лечения SARS-CoV-2.

Учитывая отрицательный результат ПЦР и высокий уровень IgG, пациентка была прооперирована в плановом порядке. Стоит принять во внимание, что средний период инкубации семейства коронавирусов составляет 5–7 дней [14]. В данном случае манифестации клинических признаков заболевания произошла на 5-й день госпитализации.

Вероятнее всего, на момент госпитализации пациентка находилась уже в инкубационном периоде, однако учитывая отрицательный

\*Бокерия Л.А., Бокерия О.Л. Способ одновременной хирургической коррекции фибрилляции предсердий и патологии атриовентрикулярных: Патент РФ № 2644924, рег. 14.02.2018. Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели». 2018; 5.

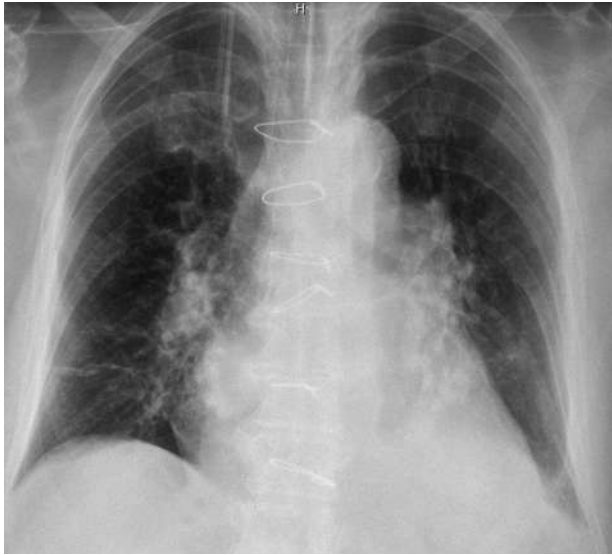


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки после экзубации



Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки в динамике

результат ПЦР, высокий титр IgG и отсутствие клинической картины, противопоказаний к госпитализации и оперативному лечению не было.

### Обсуждение

Несмотря на то, что пациент ранее перенес COVID-19, это не дает 100% гарантии от последующего заражения [15]. По данным исследования SIRENA, риск заражения в течение 6 мес снижается на 83% [6]. Но учитывая появление новых штаммов и сроки, превышающие 6-месячный период, риск заражения становится выше, несмотря на наличие отрицательных результатов ПРЦ-тестов и высоких титров Ig [16].

Учитывая мировую потребность в большом количестве тестов для оценки Ig, их производство осуществляется более чем одним производителем, что приводит к погрешностям в количественном определении уровня Ig. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения разработала стандарт условных единиц (BAU/мл), который позволял бы определять статус иммунной системы к семейству коронавирусов [17].

Влияние COVID-19 на послеоперационное течение пациентов после операций на сердечно-сосудистую систему изучено недостаточно [18].

### Заключение

Вопрос о влиянии оперативного вмешательства на риски заражения новой коронавирусной инфекцией в раннем послеоперационном периоде также остается неизученным. Системный воспалительный ответ, который следует за

экстракорпоральным кровообращением, а также нарушение целостности грудной клетки (срединная стернотомия), длительная вентиляция легких могут маскировать типичные клинические и лабораторные показатели, что затрудняет диагностику COVID-19 в раннем послеоперационном периоде.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Библиографический список/References

1. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (9): 543–58. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9.
2. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
3. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
4. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A. et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020; 141 (20): 1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
5. Chen L., Li Q., Zheng D., Jiang H., Wei Y., Zou L. et al. Clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): e100. DOI: 10.1056/NEJMc2009226
6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585

8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
9. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C., Calabró M.P., Curcio A., Filardi P.P. et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur. Heart J*. 2020; 41 (22): 2083–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa409
10. Gaudriot B., Uhel F., Gregoire M., Gacouin A., Biedermann S., Roisne A. et al. Immune dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: beneficial effects of maintaining mechanical ventilation. *Shock*. 2015; 44 (3): 228–33. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000416
11. Weisblum Y., Schmidt F., Zhang F., DaSilva J., Poston D., Lorenzi J.C. et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020; 9: e61312. DOI: 10.7554/eLife.61312
12. Choudhary M.C., Crain C.R., Qiu X., Hanage W., Li J.Z. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sequence characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) persistence and reinfection. *Clin. Infect. Dis*. 2022; 74 (2): 237–45. DOI: 10.1093/cid/ciab380
13. Roy S. COVID-19 reinfection: myth or truth? *SN Compr. Clin. Med*. 2020; 2 (6): 710–13. DOI: 10.1007/s42399-020-00335-8
14. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М.: Минздрав России; 2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf> (дата обращения 01.03.2023).
15. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. Temporary methodological recommendations prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Moscow: Ministry of Health of Russia; 2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf> (in Russ.) (accessed March 01, 2023).
16. Letizia A.G., Ge Y., Vangeti S., Goforth C., Weir D.L., Kuzmina N.A. et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2021; 9 (7): 712–20. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00158-2
17. Heidi Ledford. COVID reinfections are unusual – but could still help the virus to spread. *Nature*. 2021 Jan 14. DOI: 10.1038/d41586-021-00071-6
18. Standardization of vaccines for coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization. 2021 March 29. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/standardization-of-vaccines-for-coronavirus-disease-covid-19> (дата обращения 01.03.2023 / accessed March 01, 2023).
19. Fattouch K., Corrao S., Augugliaro E., Minacapelli A., Nogra A., Zambelli G. et al. Cardiac surgery outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case-series report. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2022; 163 (3): 1085–92.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.138

Поступила 28.10.2022

Принята к печати 01.03.2023

## 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**