

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ ИМ. Г.Ф.ЛАНГА



ФГБУ «СЗФМИЦ ИМ. В.А.АЛМАЗОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ

ISSN 1561-8641

87
2017



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ,
АРИТМОЛОГИИ И КАРДИОСТИМУЛЯЦИИ



ВЕСТИНИК АРИТМОЛОГИИ

www.vestar.ru forum.vestar.ru

Включен в Перечень изданий,
рекомендованных экспертным
советом Высшей аттестационной комиссии
Подписной индекс каталога Роспечати: 36799



УЛУЧШЕННЫЙ
КОМФОРТ
ДЛЯ ПАЦИЕНТА
ТОНЬШЕ
ЛЕГЧЕ
ДОЛГОВЕЧНЕЙ

МРТ СОВМЕСТИМЫЕ
КАЧЕСТВО,
ПРЕВЫШАЮЩЕЕ
ОЖИДАНИЯ
VIP™ И AT/AF АЛГОРИТМ

ЗАО «ИМПЛАНТА»

119002, Москва, Карманицкий пер., д.9, «Арбат Бизнес Центр» офис 701
Тел.: (495) 234 91 19 • Факс: (495) 232 26 55
<http://www.implanta.ru>

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ холтер монитор ЭКГ + АД + дыхание



© возможность проведения как комплексного полифункционального, так и отдельных видов мониторирования

© полная суточная запись 12 отведений ЭКГ, пневмограммы, спирограммы, запись храпа, пульсоксиметрии, двигательной активности и положения тела пациента, измерение АД двумя методами



Институт кардиологической техники «ИНКАРТ»
Выборгское шоссе, 22А
тел./факс: (812) 347 75 01; тел.: (921) 956 55 77
e-mail: incart@incart.ru
www.incart.ru

Medtronic

Further, Together

Для пациентов с имплантированными устройствами Medtronic

Дистанционная связь с устройством
для лучшей заботы и контроля

CareLink®. На связи с сердцем.



ООО "Медтроник"

123317, Москва,

Пресненская набережная, д. 10

Тел.: +7(495)580-73-77

Факс: +7(495)580-73-78

www.medtronic.ru

Инновации ради жизни



Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 18 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶



КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагридолом (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергавшихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злока-

чественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

СОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов головного или спинного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);
 - при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
 - при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбоза;
 - у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
 - у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.
- Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровооточность десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 11.12.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock E., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. *Clin. Cardiol.* 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban), Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS Database: Monthly Sales June 2015. 6. IMS MIDAS, Database: Monthly Sales December 2015. L.RU.MKT.GM.06.2016.0883

Доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА¹⁻³



Быстрое и эффективное лечение с 1-го дня и в течение 3-х недель самого высокого риска рецидива ВТЭО^{1,2,4}



Снижение риска массивных кровотечений в 2 раза по сравнению с эноксапарином / АВК^{a,1}



Удобный однократный прием для длительной защиты от рецидивов ВТЭО^{b,2}

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **Показания к применению:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С осторожностью:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии,

бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно; – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **Побочное действие:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоте-

чество десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* Регистрировались после больших ортопедических операций;
 ** Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.06.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.

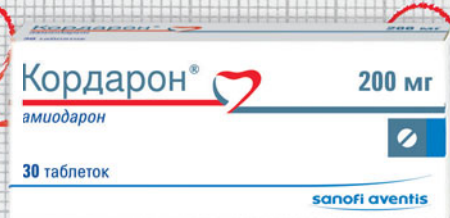
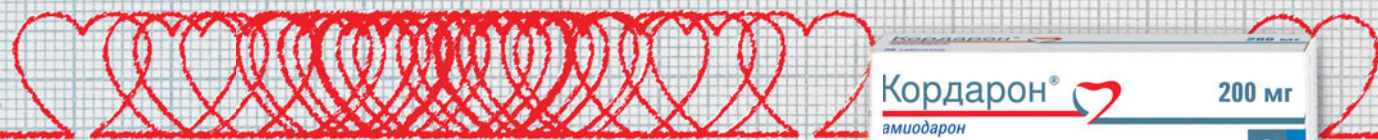
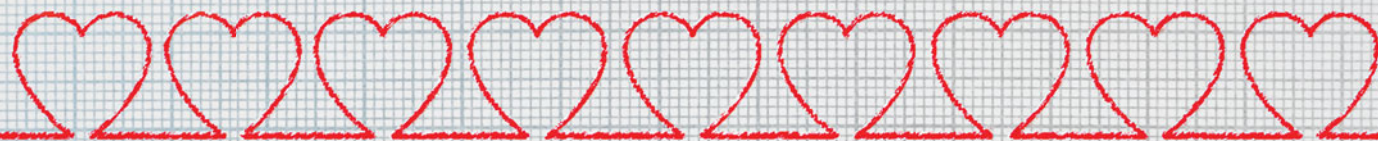
*Частота клинически значимых кровотечений была сопоставима при применении Ксарелто® и терапии эноксапарин + антагонисты витамина К.

**Под длительной защитой понимается профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА после 21-го дня лечения.

Литература: 1. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis J.* 2013;11(1):21. 2. Xarelto (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 3. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D. et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thromb Res.* 2013;132(4):420-6.

Кордарон® — ритм жизни

Универсальный антиаритмик для лечения
и профилактики любых типов тахиаритмий,
желудочковых и наджелудочковых¹⁻³



Рег. уд. П 014833/02-270109 от 27.01.2009



- Снижение относительного риска смерти на 13%⁴
- Снижение риска внезапной смерти на 29%⁴
- Длительное удержание синусового ритма⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОРДАРОН®: Амиодарон, антиаритмическое средство. П N014833/02. Лекарственная форма. Таблетки круглые белого или белого с кремоватым оттенком цвета с линией разлома с одной стороны и с фаской с двух сторон. Имеется гравировка: символ в виде сердца над линией разлома и «200» под линией разлома и скос от краев к линии разлома. Содержит амиодарона гидрохлорид 200 мг и вспомогательные вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика рецидивов: • Угрожающих жизни желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (лечение должно быть начато в стационаре при тщательном кардиомониторном контроле). • Наджелудочковых пароксизмальных тахикардий: документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с органическими заболеваниями сердца и документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению; документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. • Мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий. • Профилактика внезапной аритмической смерти у больных группы высокого риска – больные после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющие более 10 желудочковых экстрасистол в час, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию левого желудочка (менее 40%). • Может использоваться при лечении нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями функции левого желудочка. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к йоду и/или амиодарону. Синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев коррекции искусственным водителем ритма (опасность остановки синусового узла). Атриовентрикулярная блокада (II-III ст.), двух- и трехпучковые блокады при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). Гипокалиемия, гипомagneмия. Сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (антиаритмические средства IA класса и III класса), другие препараты – бепридил, винкамин, некоторые нейролептики, фенотиазины, бензамиды, бутирофеноны, сертиндол, пимозид, цизаприд, трициклические антидепрессанты, макролидные антибиотики, азолы, противомаларийные средства, пентамидин при парентеральном введении, дифеманила метилсульфат, мизоластин, астемизол, терфенадин, фторхинолоны. Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT. Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз). Интерстициальная болезнь легких. Беременность. Период лактации. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять при декомпенсированной или тяжелой хронической (III-IV ФК NYHA) сердечной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхальной астме, тяжелой дыхательной недостаточности, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии), при атриовентрикулярной блокаде I степени. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Нагрузочная доза. В стационаре: начальная доза от 600-800 (в несколько приемов) до (максимальной) 1200 мг в сутки (в течение 5-8 дней) до достижения суммарной дозы 10 г. Амбулаторно: от 600 (в несколько приемов) до 800 мг в сутки (в течение 10-14 дней) до достижения суммарной дозы 10 г. Поддерживающая доза: от 100 до 400 мг/сут. Дозу 200 мг можно применять через день или делать перерывы в приеме 2 дня в неделю. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки 200 мг: по 10 таблеток в блистере Ал/ПВХ. 3 блистера в коробке. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Список Б. При температуре не выше 30оС. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** Отпускается по рецепту. Пожалуйста, перед применением обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

Кордарон®
амиодарон

¹Голицын С.П. Амиодарон десятилетия спустя. Терапевтический архив 2011; N 8:25-33.

²Сулимов В. А., Гиларов М. Ю. Амиодарон: первичная профилактика внезапной сердечной смерти. Врач, 2004; №7: 73-75

³Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССС, 2012 г.

⁴Connolly et al. Lancet 1997;350:1417-1424 (мета-анализ ATMA).

⁵Roy D. et al., N Engl J Med 2000;342:913-20 (исследование CTAf).

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АО «САНОФИ-АВЕНТИС ГРУП» (ФРАНЦИЯ). 125009, МОСКВА, УЛ. ТВЕРСКАЯ, Д. 22.

ТЕЛ.: (495) 721-14-00, ФАКС: (495) 721-14-11. WWW.SANOFI-AVENTIS.RU

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

SANOFI

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий.

Выбор антиаритмического препарата с учетом основного заболевания*



*Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА, АССХ, 2012 г., стр.68 (108).

http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibrillyacii_predserdiy_2012/ последний доступ: 13. 02. 2015

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОРДАРОН®

Амиодарон, антиаритмическое средство П №014833/01 от 27. 01. 2009

Лекарственная форма: Раствор для внутривенного введения - прозрачный раствор светло-желтого цвета. Содержит Амиодарона гидрохлорид 150 мг и вспомогательные вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

Купирование приступов: пароксизмальной тахикардии, желудочковой пароксизмальной тахикардии, наджелудочковой пароксизмальной тахикардии с высокой частотой сокращений желудочков, в особенности на фоне синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта; пароксизмальной и устойчивой формы мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий. **Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ-** Повышенная чувствительность к йоду и/или амиодарону. Синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев коррекции искусственным водителем ритма (опасность остановки синусового узла). Атриовентрикулярная блокада (III-II ст.), в отсутствие постоянного водителя ритма; нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трехпучковые блокады) при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). При таких нарушениях проводимости применение Кордарона в/в возможно только в специализированных отделениях под прикрытием временного водителя ритма (кардиостимулятора). Гипокалиемия, гипомагниемия. Сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (антиаритмические средства IA класса и III класса, другие препараты - бепридил, кинкамин, некоторые нейролептики (фенотиазины, бензамиды, бутирофеноны, сертиндол, пимозид, цизаприд, трициклические антидепрессанты, макролидные антибиотики, азолы, противомаларийные средства, пентамид при парентеральном введении, дифеманил метилсульфат, мизоластин, астемизол, терфенадин, фторхинолоны). Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT. Выраженная артериальная гипотензия, коллапс, кардиогенный шок. Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз), беременность. Период лактации. Возраст до 18 лет (эффektivность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** При артериальной гипотензии, декомпенсированной или тяжелой (III-IV ФК NYHA) сердечной недостаточности, тяжелой дыхательной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхиальной астме, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии), при атриовентрикулярной блокаде 1 степени. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Нагрузочная доза: начальная доза 5 мг на кг массы тела в 250 мл 5%-ного раствора декстрозы (глюкозы) в течение 20-120 минут. Может вводиться повторно 2-3 раза в течение 24 часов. Скорость введения Кордарона корректируется в зависимости от клинического эффекта. Поддерживающие дозы: 10-20 мг/кг/24 часа (обычно 600-800 мг, но могут быть увеличены до 1200 мг в течение 24 часов) в 250 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в течение нескольких дней. С первого дня инфузии следует начинать постепенный переход на прием Кордарона внутрь (3 таблетки по 200 мг в сутки). Доза может быть увеличена на 4-5 таблеток в сутки. Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к кардиоверсии. Внутривенно-струйное введение: Доза - 300 мг (или 5 мг/кг) кордарона, после разведения в 20 мл 5%-ра декстрозы (глюкозы). Возможно дополнительное в/в струйное введение 150 мг (или 2.5 мг/кг) Кордарона. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (СМ. ПОЛНУЮ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ).** Частые и очень частые п.д.: Брадикардия, снижение артериального давления, случаи выраженной артериальной гипотензии или коллапса наблюдались при передозировке или слишком быстром введении препарата, тошнота, воспалительные реакции (флебит), реакции в месте введения (боль, эритема, отек, некроз и др.). Редкие и очень редкие: аритмогенное действие, выраженная брадикардия, прогрессирование сердечной недостаточности (возможно при в/в-струйном введении), интерстициальный пневмонит, бронхоспазм и/или апное у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс синдром, острое поражение печени (в течение 24 ч. после введения), анафилактический шок, ангионевротический отек. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Информации в отношении передозировки внутривенного амиодарона нет. Лечение должно быть симптоматическим. Специфического антидота нет. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Противопоказано совместное применение с другими препаратами, которое могут вызывать полиморфную пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes)** (предрасполагающими факторами для ее развития может быть гипокалиемия, брадикардия, врожденное или приобретенное удлинение интервала QT) (см. «Противопоказания»). **Не рекомендуемые комбинации:** Бета - андреноблокаторы, верапамил и дилтиазем. Слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника средства (могут вызвать гипокалиемию). **С осторожностью:** Средства, вызывающие гиперкалиемию; диуретики, амфотерицин В (в/в); системные глюкокортикостероиды, тетракозактид. Прокаиамид. Антикоагулянты непрямого действия. Сердечные гликозиды. Эсмолол. Фенитоин. Флекаинид. Препараты, метаболизирующиеся с помощью цитохрома P450 3A4 (Циклоспорин, Фентанил и др). Орлистат. Клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы, пилокарпин. Циметидин, грейпфрутовый сок. Препараты для ингаляционного наркоза. Радиактивный йод. Рифампицин. Препараты зверобоя. Ингибиторы ВИЧ-протеазы. Клопидогрел. Декстрометорфан. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** В/в введение должно проводиться только в блоке интенсивной терапии при постоянном контроле ЭКГ и АД, исключительно в форме инфузии. Рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Только в случае кардиореанимации Кордарон можно вводить в крупную периферическую вену. Кордарон нельзя смешивать в одном шприце или капельнице с другими лек. средствами. В связи с возможностью развития интерстициального пневмонита при появлении после введения Кордарона выраженной одышки или сухого кашля требуется рентгенография грудной клетки и, при необходимости, отмена препарата. Эти явления обратимы при назначении кортикостероидов. После искусственной вентиляции легких у больных, которым вводился Кордарон, были редкие случаи развития острого респираторного дистресс синдрома. Рекомендуется контроль состояния пациентов. В течение первых суток может развиться острое поражение печени. Рекомендуется регулярный контроль функции печени. Кордарон может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения Кордарона. Перед началом лечения рекомендуется провести регистрацию ЭКГ, уровня калия в сыворотке крови и уровня гормонов щитовидной железы. Побочные эффекты зависят от дозы. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы следует определить уровень ТТТ в сыворотке крови. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Раствор для внутривенного введения 50 мг/мл: 6 ампул по 3 мл в пластиковой контурной ячейковой упаковке без покрытия в картонной коробке. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре не выше 25°С в недоступном для детей месте. Список Б. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

Кордарон®
амиодарон

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АО «САНОФИ-АВЕНТИС ГРУП» (ФРАНЦИЯ). 125009, МОСКВА, УЛ. ТВЕРСКАЯ, Д. 22.

ТЕЛ.: (495) 721-14-00, ФАКС: (495) 721-14-11. WWW.SANOFI-AVENTIS.RU

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

SANOFI

Снижение смертности более чем на 50%

Исследование IN-TIME* продемонстрировало значительное снижение общей летальности в группе пациентов, наблюдавшихся с помощью системы BIOTRONIK Home Monitoring®, по сравнению с контрольной группой, находившейся на стандартной схеме ведения

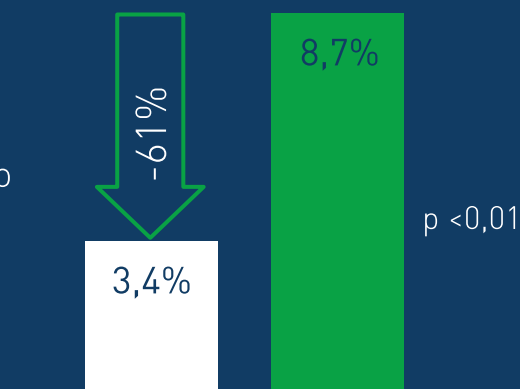
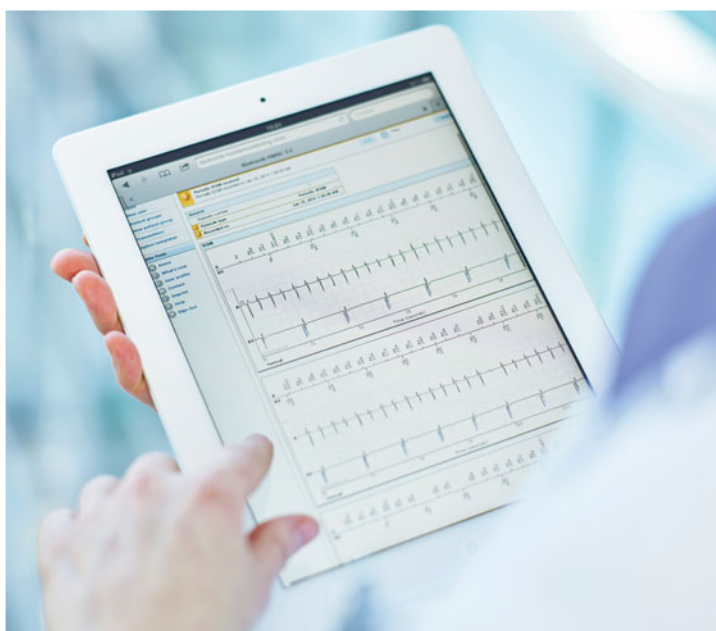


Диаграмма снижения смертности от всех причин у пациентов с ИКД и CRT-D спустя 12 месяцев после рандомизации

- Группа пациентов с BIOTRONIK Home Monitoring® (n = 333)
- Контрольная группа (n = 331)



*Hindricks G et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. The Lancet 2014; 384(9943).



www.biotronik.com

BIOTRONIK
excellence for life

100% ProMRI®

Уникальные возможности
при проведении МРТ-исследования



Более **16000** возможных
МРТ-совместимых комбинаций
имплантатов и электродов

Проведение МРТ **без**
зон исключаемых из сканирования

Поддержка постоянного
магнитного поля **1,5 и 3 Тесла**

Любые комбинации МРТ-совместимых
моделей электродов

Специализированный **интернет-портал**
для верификации МРТ-совместимости
компонентов имплантированной системы

Наличие в портфолио **единственного**
в мире МРТ-совместимого
CRT-P устройства

Удаленный контроль за статусом
пациента **даже во время проведения**
МРТ-сканирования



Для более подробной информации посетите:
www.100percentpromri.com

 **BIOTRONIK**
excellence for life



АЛЛАФОРТЕ® таблетки

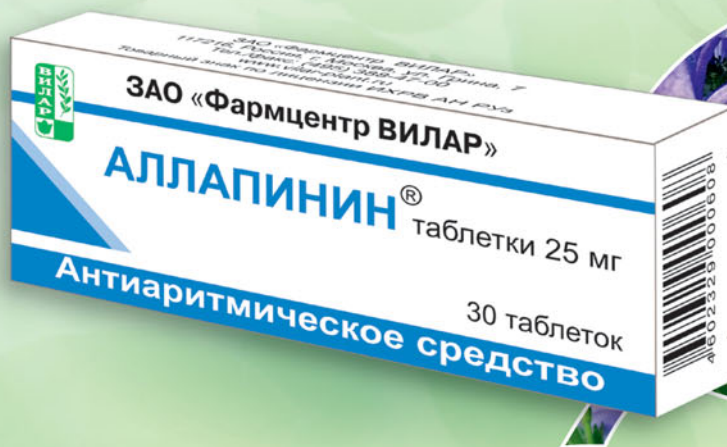
инновационный растительный антиаритмический препарат пролонгированного действия 1С класса

Рекомендован РКО и ВНОА при отсутствии органических поражений сердца

ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии
- ✓ желудочковая экстрасистолия
- ✓ мономорфные желудочковые тахикардии, непрерывно рецидивирующие и пароксизмальные
- ✓ монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии

АЛЛАПИНИН® таблетки



ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», тел. (499) 519-30-88
www.vilar-plant.ru, www.allapinin.ru

ЗДОРОВЬЕ В ГАРМОНИИ С ПРИРОДОЙ®

БЕЛЛАТАМИНАЛ®

комплексное седативное средство

Обладает альфа -
адреноблокирующим,
М- холиноблокирующим и
успокаивающим свойствами



www.bellataminal.ru



Применяют при:
повышенной раздражительности,
бессоннице,
неврогенных расстройствах менструального цикла,
для облегчения зуда при нейродермитах,
в комплексной терапии вегето-сосудистой дистонии.

ЗАО "Фармцентр ВИЛАР"
117216, Москва, ул. Грина дом 7 (495) 388-47-00

Устройства для кардиоресинхронизирующей терапии с многополюсными левожелудочковыми электродами стандарта X4

Кардиовертеры-дефибрилляторы X4 CRT-D **DYNAGEN™ / INOGEN™**

МРТ совместимость без компромиссов

С устройствами CRT-D X4 разрешено магнитно-резонансное сканирование всего тела при 1.5 Тесла без ограничения времени исследования



Преимущества стандарта X4

Максимальное удобство при подборе параметров стимуляции:

- 8 вариантов векторов чувствительности
- 17 вариантов векторов стимуляции
- Широкие возможности электронной репозиции
- Стимуляция из оптимальной точки: с наилучшим порогом и без стимуляции диафрагмального нерва

Трехкамерный кардиостимулятор X4 CRT-P **VALITUDE™**



Непревзойденная долговечность

За счет уникальной технологии производства батарея данного CRT-P имеет емкость 1.6 Ам/ч и непревзойденный срок службы: более 10 лет*

*Режим DDDR, базовая частота стимуляции 70/мин, 100% бивентрикулярная стимуляция, 15% предсердной стимуляции, длительность импульса ПП, ПЖ, ЛЖ – 0.4 мсек, сопротивление 5000 м, запись ЭГМ включена

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, д. 4/17, стр. 1, офис 40, тел. +7 (495) 935 84 71 info@cardiomedics.ru www.cardiomedics.ru

INOGEN™ EL

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с увеличенным сроком службы

В новых ИКД Boston Scientific's с увеличенным сроком службы используется усовершенствованная технология производства батарей. ИКД серии EL с батареями наибольшей емкости и функциями оптимизации энергопотребления работают более 11 лет в реальных условиях эксплуатации.



DYNAGEN™ MINI

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор уменьшенных размеров



Максимальные возможности при минимальном размере

- 26.5 см³
- Максимальная накапливаемая энергия 41J
- Стандартная продолжительность срока службы
- Непревзойденная функциональность

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»:
101000, Москва,
Покровский бульвар, д. 4/17,
стр. 1, офис 40,
тел. +7 (495) 935 84 71
info@cardiomedics.ru
www.cardiomedics.ru

Электрокардиостимулятор эндокардиальной стимуляции наружный «ЭКС-Сетал-1В»

Применяется в практической медицине, кардиологических, кардиохирургических, реанимационных отделениях.

Лечение

Временная стимуляция предсердий и желудочков при синдроме слабости синусового узла, угрожающих жизни брадикардиях, а также при А-V блокадах.

Диагностика

Подбор медикаментозных средств при различных видах нарушений ритма сердца. Определение параметров стимулирующих импульсов при имплантации постоянного водителя ритма (ИВРС).

Кардиостимулятор обеспечивает стимуляцию в одном из двух режимов : асинхронном (A00, V00) и деманд. (AAI, VVI)

Диапазон частот импульсов в асинхронном режиме от 30 до 250 имп/мин +0,1 имп/мин.

Диапазон частот импульсов в режиме деманд от 30 до 180 имп/мин +0,1 имп/мин.

Шаг установки частоты 1 имп/мин +0,1 имп/мин.

Длительность импульсов 1,5 мс ±0.01 мс.

Амплитуда импульсов тока от 0 до 15мА, +0,4 ма.

Шаг установки амплитуды тока 1 мА.

Масса не более 250 гр.



Устройство вызова медсестры УВ-1

Многофункциональное устройство предназначено для оперативной коммуникации медицинского персонала и пациентов, находящихся в любых круглосуточных и дневных стационарах, санаториях, домах отдыха, интернатах, домах- престарелых, санаторно-курортных учреждениях. Прибор позволяет повысить уровень сервиса, удобен и прост в использовании, как для пациентов, так и для сотрудников учреждений.

Каждое палатное место пациента оборудуется кнопкой вызова персонала, мгновенно отправляющей сигнал на основной коммуникационный блок медицинской сестры, что позволяет не покидать место дислокации и не вмешиваться в ход течения лечебных процедур самостоятельно. Сотрудник учреждения получает сигнал о вызове на основном коммуникационном блоке в виде звукового сигнала и световой индикации. При необходимости сотрудник может самостоятельно задать временной интервал, по истечении которого также будет подан звуковой и световой сигналы.



Универсальный электрокардиостимулятор для чреспищеводной и эндокардиальной стимуляции ЭКС-ЧСП-01-02 «Сетал»



Предназначен для использования в диагностических и лечебных целях. Поддерживает два вида стимуляции – чреспищеводную и эндокардиальную – в асинхронном, программируемом и парном режимах.

Диагностика

- оценка функции синусового узла (СУ);
- выявление ваготонической дисфункции и синдрома слабости СУ;
- определение состояния атриовентрикулярного (АВ) проведения и выявление добавочных путей;
- уточнение генеза пароксизмальных наджелудочковых реципрокных тахикардий (ПНРТ), изучение их электрофизиологических особенностей и выбор лечебной тактики;
- оценка эффективных рефрактерных периодов различных участков проводящей системы сердца;
- оценка результатов кардиохирургического лечения (модификации АВ-узла, аблации дополнительных путей для оценки проведения, балонирования, стентирования и шунтирования коронарных артерий);
- диагностика коронарной недостаточности;
- подбор антиаритмической и антиангинальной протекторной и купирующей терапии.

Лечение

- брадиаритмии у пациентов с синдромом слабости СУ или с нарушениями АВ-проведения;
- купирование тахикардий (в том числе ПНРТ, трепетания предсердий и реципрокных желудочковых тахикардий).

Прибор имеет интуитивно понятную панель управления, отличается простотой исполнения и надежностью в эксплуатации. Обеспечивает возможность стремительного оперативного вмешательства в экстренных случаях. Габаритные размеры прибора – 218х224х84 мм, масса – 1,8 кг. Он может успешно применяться как в стационарных условиях, например, в реанимационных кардиологических отделениях, так и бригадами скорой реанимационной помощи.

Лицензия на производство
№ ФС-99-03-003474 от 29 декабря 2012 г.
Регистрационное удостоверение
№ ФСР 2008/02347 от 28 марта 2008 г.
Декларация о соответствии
№ РОСС RU.ИМ31.Д00586
от 15 июля 2014 г.



ООО «НПО «Сетал»
420029, г.Казань, ул.Щапова, д.26, 400Д
Тел. +7(843) 267-60-50, 236-24-16
8-800-700-69-03 (звонок бесплатный)
setal@npo-setal.ru
www.npo-setal.ru

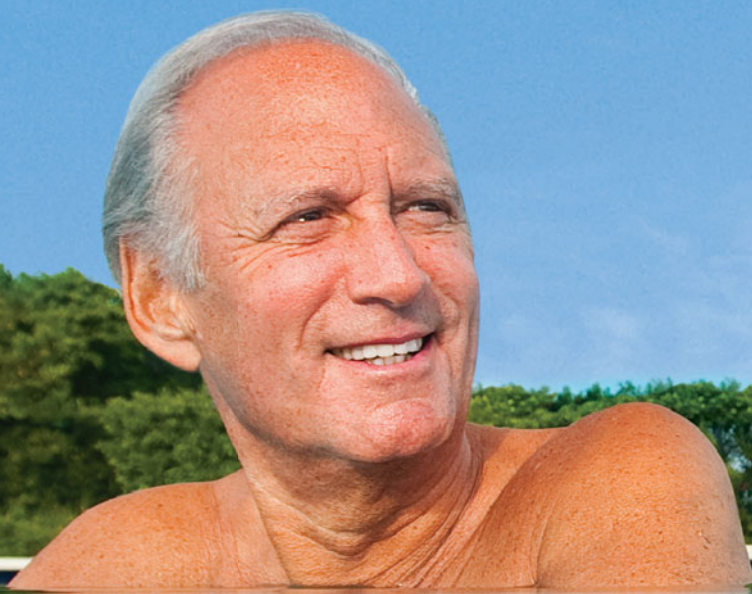
Medtronic

Further, Together

Protecta™ XT

с технологией SmartShock™

CRT-D, DR и VR ICDs



Меньше шоков. Больше жизни.

ООО "Медтроник"

123317, Москва,

Пресненская набережная, д. 10

Тел.: +7(495)580-73-77

Факс: +7(495)580-73-78

www.medtronic.ru



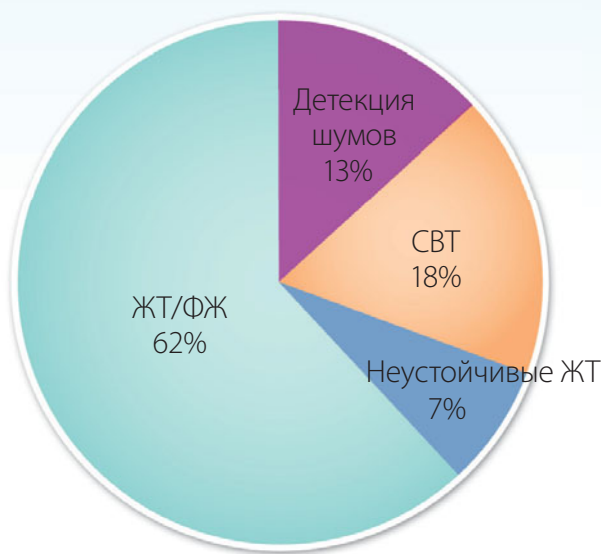
ИКД с технологией SmartShock™,
который значительно снижает частоту
необоснованных шоков, сохраняя
чувствительность.

Защищает пациентов физически
и эмоционально, сейчас и в будущем.

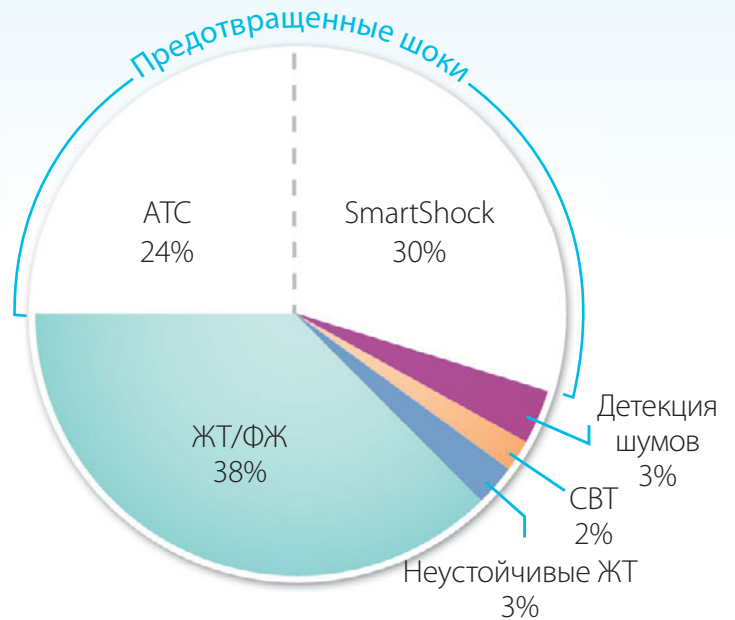
Технология SmartShock™

98,5 % пациентов с ИКД семейства Protecta™ не испытывают необоснованных шоков в течение 1 года¹

Причины нанесения шоков



Исследование SCD-HeFT⁺
Запрограммированы только шоки
(n = 736, > 188 уд/мин)



Прогнозируемые показатели Protecta™ XT
при номинальных установках
(SmartShock Technology, ATP During Charging™, NID 18/24)

Аритмические (СВТ, НЖТ, ТП/ФП)	Неаритмические (гиперчувствительность, шум)
Wavelet + PR Logic®*	T-Wave Discrimination
SVT Discriminators in VF Zone	Lead Integrity Alert
Confirmation +	Lead Noise Discrimination and Alert
Все установки включены по умолчанию	

¹ Двухкамерные ИКД и СРТ-Д устройства. По данным исследования Painfree SST. Auricchio et al. Heart Rhythm, Vol12, No5, May2015

Электрокардиостимулятор временный носимый одно- двухкамерный ЭКС-ВН-12 "Вектор-МС"

Обладает всеми возможностями
современных кардиостимуляторов
от ведущих мировых производителей

Имеет дополнительную функцию
визуального контроля электрограммы
из любой камеры сердца!

**РОССИЙСКАЯ
НОВИНКА
НА РЫНКЕ!**

Особенности:

- ⊙ отображение электрограммы позволяет выполнить проведение электрода в камеры сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф);
- ⊙ измерение импеданса и внутрисердечных потенциалов (Р и R) позволяет оценить качество контакта электрода с эндокардом в камерах сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф);
- ⊙ позволяет оперативно, нажатием одной кнопки, определить возможность возникновения нежелательной стимуляции диафрагмального нерва или грудных мышц при высоких амплитудах импульсов стимуляции;
- ⊙ измерение и индикация ЧСС;
- ⊙ позволяет, не ограничивая свободы движения пациента, моментально оценить сердечную активность и «навязку» ритма.



Аппарат
экстренной помощи

Новейшая разработка
российских инженеров

Электрокардиостимулятор временный
портативный накожный чреспищеводный
эндокардиальный ЭКС-ВП-3 «Вектор-МС»

Предназначен:

Для проведения временной накожной (транскутанной), чреспищеводной и эндокардиальной электрической стимуляции сердца у пациентов с нарушениями ритма.

Особенности:

Использование накожной электростимуляции сердца для первичной стабилизации пациента, в условиях работы бригад скорой медицинской помощи, медицины катастроф, МЧС, когда требуется быстрое применение временной электростимуляции сердца, в том числе в условиях отсутствия квалифицированного медперсонала. При необходимости может проводиться чреспищеводная электростимуляция.

Использование эндокардиальной электростимуляции (временный носимый однокамерный электрокардиостимулятор).

Оценка качества установки электрода в камерах сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф).

Отображение электрограммы позволяет позиционировать электроды в камерах сердца без применения дополнительного оборудования (рентгеновский аппарат, электрокардиограф).

Портативность и автономность при сохранении всех возможностей, присущих стационарным электрокардиостимуляторам.

Применение за пределами лечебных учреждений в полевых условиях в широком диапазоне температур окружающей среды от -25°C до +40°C.

Рисунок к статье М.В.Еремеева, Т.В.Сухачева, В.А.Васковский и др.

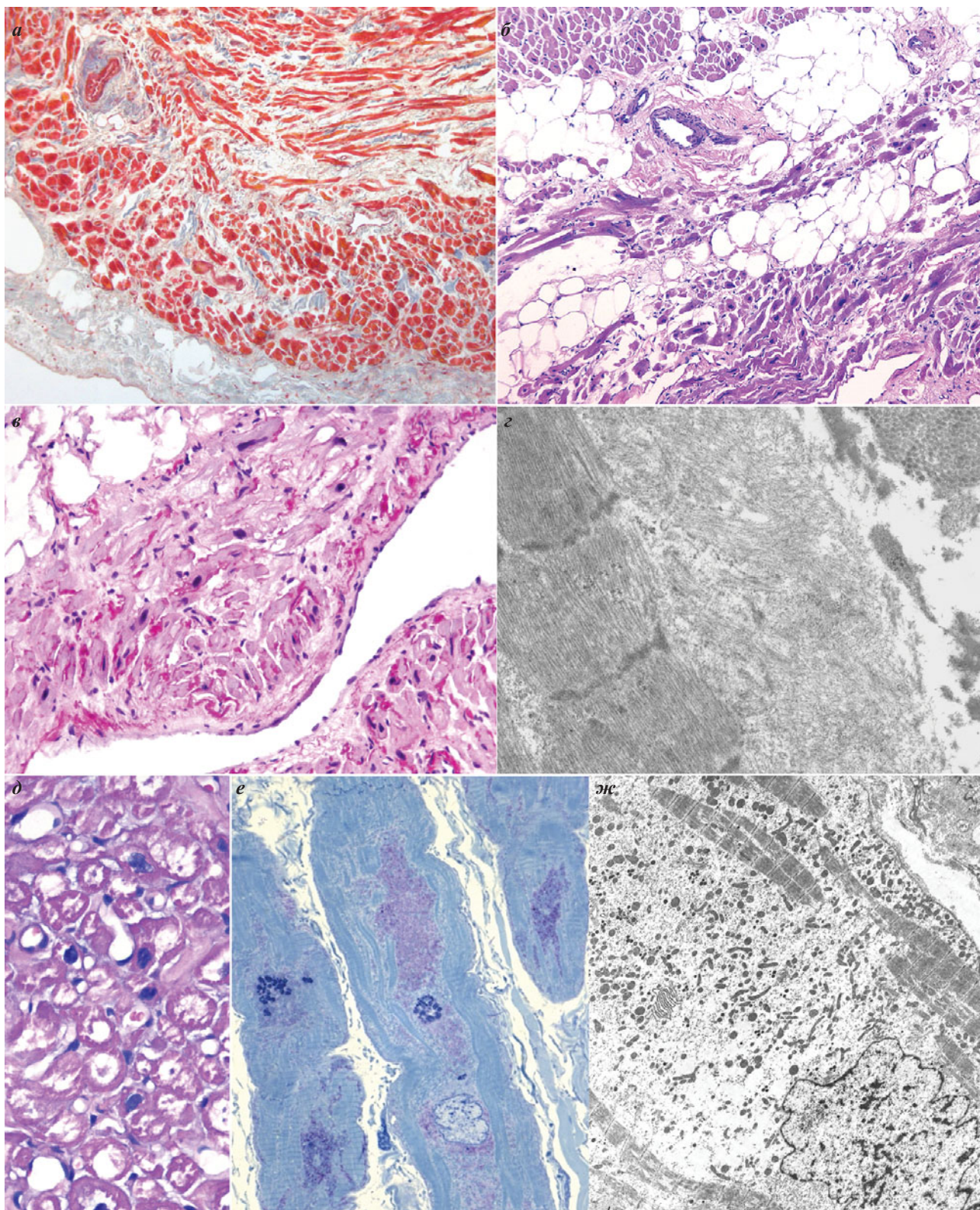


Рис. 1. Особенности морфологии миокарда предсердий пациентов с ДПФП: а - выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз (Массон-трихром, $\times 100$); б - липоматоз (гематоксилин-эозин, $\times 100$); в - изолированный амилоидоз предсердий при окраске Сириус красным ($\times 200$); г - ультраструктура фибрилл амилоида (электронная микроскопия, $\times 15000$); д - явление частичной утраты миофибрилл в кардиомиоцитах при разных методах обработки материала - оптически пустые зоны саркоплазмы при окрашивании гематоксилином-эозином ($\times 400$), е - гранулы гликогена, липофусцин при окраске ШИК-метиленовым синим полутонких срезов ($\times 1000$), ж - мелкие полиморфные митохондрии, гранулы гликогена, гранулярный эндоплазматический ретикулум в околоядерной зоне кардиомиоцитов (электронная микроскопия, $\times 2800$).

«ТЕЛЕХОЛТЕРЫ» (приборы для телемониторирования)

- ⦿ миниатюрные размеры и вес
- ⦿ ориентированы на работу с мобильным телефоном
- ⦿ длительность мониторинга от 24 часов до бесконечности
- ⦿ защищенный от влаги корпус
- ⦿ эргономичный, минимально обременительный для пациента кабель



**СЕДЬМОЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АРИТМОЛОГОВ
01-03 ИЮНЯ 2017 ГОДА, МОСКВА**

Уважаемые коллеги!

Доброй традицией на протяжении последних десяти лет стало проведение национальных аритмологических форумов. В 2017 году национальный съезд аритмологов будет проходить в Москве. Организаторами выступают: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Российское кардиологическое общество, Российское общество хирургов, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Активное участие в разработке и воплощении научной программы съезда примут Heart Rhythm Society, World Society of Arrhythmias, European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, European Cardiac Arrhythmia Society.

Президент съезда: А.Ш. Ревшвили, академик РАН, профессор, президент Общероссийской общественной организации «Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции», директор ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Председатель оргкомитета: С.В. Попов, академик РАН, профессор, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии».

Председатель оргкомитета: Е.А. Покушалов, член-корр. РАН, профессор, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Научная программа будет построена по принципу саммитов, включающих целый ряд мероприятий по заявленной теме.

Прием материалов открывается 1 декабря 2016 года.

Официальный язык съезда - русский. Будет осуществляться синхронный перевод докладов иностранных участников.

Надеемся, что очередная встреча в Москве станет интересным и ярким событием в жизни профессионального сообщества и останется у участников приятным и добрым воспоминанием! Ждем вас в Столице!

Оргкомитет

ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ

РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 87

JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY

РЕДАКТОРЫ:

А.Ш. Ревишвили Москва
Е.В. Шляхто Санкт-Петербург

ЗАМ. РЕДАКТОРА:

С.П. Голицын Москва
Д.Ф. Егоров Санкт-Петербург
С.В. Попов Томск

ОТВ. СЕКРЕТАРИ:

В.В. Купцов Москва
М.М. Медведев Санкт-Петербург

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

А.В. Ардашев	Москва	В.А. Цырлин	Санкт-Петербург
Ю.Н. Беленков	Москва	М.А. Школьникова	Москва
Л.А. Бокерия	Москва	Ю.В. Шубик	Санкт-Петербург
А.Б. Выговский	Санкт-Петербург	В.А. Шульман	Красноярск
Е.З. Голухова	Москва	С.М. Яшин	Санкт-Петербург
О.Л. Гордеев	Санкт-Петербург		
Ю.Н. Гришкин	Санкт-Петербург		
А.М. Жданов	Москва	E. Aliot	Nancy, France
Р.С. Карпов	Томск	J. Brachmann	Coburg, Germany
Е.В. Колпаков	Москва	J. Bredikis	Kaunas, Lithuania
Д.С. Лебедев	Санкт-Петербург	M. Haissaguerre	Bordeaux, France
В.П. Поляков	Самара	J. Jalife	Syracuse, USA
Л.В. Розенштраух	Москва	J. Kautzner	Prague, Czech
А.Ф. Соколов	Москва	N. Marrouche	Coburg, Germany
Б.А. Татарский	Санкт-Петербург	C. Pappone	Milan, Italy
В.М. Тихоненко	Санкт-Петербург		
Т.В. Трешкур	Санкт-Петербург		

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати № 016512 от 13 августа 1997 г.

Подписной индекс каталога Роспечати: 36799

Адрес редакции: 194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росздрава.

Сдано в набор 15.04.2016 г. Подписано в печать 15.02.2017 г. Отпечатано в ООО «Контраст».

Адрес типографии: 192029, г. Санкт-Петербург, пр. Обуховской обороны, д. 38.

Бумага мелованная 110 г/м², формат 60x90 1/8. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9. Заказ . Тираж 3000 экз.

Издательство ЗАО Институт кардиологической техники. Лицензия на осуществление издательской деятельности

ИР № 065572 выдана Комитетом Российской Федерации по печати 16.12.97 г.

Адрес издательства: 194214 г. Санкт-Петербург, Выборгское ш., д. 22А, ЗАО «ИНКАРТ»

Санкт-Петербургское кардиологическое общество им. Г.Ф.Ланга
ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Росмедтехнологий»
Институт кардиологической техники
Санкт-Петербург
2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

Ю.В.Шубик

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИИ 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В.Еремеева, Т.В.Сухачева, В.А.Васковский, Р.А.Серов, А.Ш.Ревшвили
УЧАСТИЕ MIR208A/B В СТРУКТУРНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА
ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 7

**А.В.Богачев-Прокофьев, А.Н.Пивкин, Я.В.Сырцева,
С.И.Железнев, А.В.Афанасьев, Р.М.Шарифулин, А.М.Караськов**
СОЧЕТАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: АНАЛИЗ
ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 16

В.И.Стеглов, А.А.Серговец, Ф.Г.Рзаев, М.В.Емельяненко, Д.А.Морозов
ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ
ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ НИЖНЕГО ПЕРЕШЕЙКА 23

А.Ю.Рычков, Н.Ю.Хорькова, А.В.Минулина
КАК ИЗМЕНИЛОСЬ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ
С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ 29

ОБЗОРЫ

А.Ш.Ревшвили, Н.М.Неминуций
ТЕРАПИЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕТОДА 33

В.А.Кузнецов, А.М.Солдатова, Л.М.Малишевский
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ КОМПЛЕКСА QRS ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ
ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ 42

Е.С.Жабина, Т.Э.Тулинцева, Е.А.Рыньгач, Т.В.Трешкур
ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ 49

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.В.Чапурных, В.Б.Нижниченко, С.В.Лакомкин
ШТОРМ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ КОРОТКОГО ИНТЕРВАЛА СЦЕПЛЕНИЯ:
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ 55

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

**М.А.Школьникова, Е.Б.Полякова, Р.А.Ильдарова,
Т.А.Трофимова, И.В.Леонтьева, И.А.Ковалёв**
СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ 59

ЮБИЛЕЙ

К 60-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА МАКАРОВА ЛЕОНИДА МИХАЙЛОВИЧА 72

CONTENT

EDITORIAL

Yu.V. Shubik

PECULIAR FEATURES OF PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC EVENTS
IN ATRIAL FIBRILLATION IN RUSSIA 5

ORIGINAL ARTICLES

M.V. Ereemeeva, T.V. Sukhacheva, V.A. Vaskovsky,

R.A. Serov, A.Sh. Revishvili

ROLE OF MIR208A/B IN STRUCTURAL MYOCARDIAL REMODELING
IN ATRIAL FIBRILLATION 7

A.V. Bogachev-Prokofyev, A.N. Pivkin, Ya.V. Syrtseva, S.I. Zheleznev,

A.V. Afanasyev, R.M. Sharifulin, A.M. Karaskov

COMBINED TREATMENT OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS
WITH MITRAL VALVE DISEASE: ANALYSIS OF LONG-TERM OUTCOMES 16

V.I. Steklov, A.A. Sergoventsev, F.G. Rzaev, M.V. Emelyanenko, D.A. Morozov

PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FLUTTER
AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE LOWER ISTHMUS 23

A.Yu. Rychkov, N.Yu. Khorkova, A.V. Minulina

TRENDS IN USE OF ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR
ATRIAL FIBRILLATION 29

REVIEWS

A.Sh. Revishvili, N.M. Neminushchy

CURRENT IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR THERAPY:
PROGRESS AND STANDARDIZATION 33

V.A. Kuznetsov, A.M. Soldatova, L.M. Malishevsky

USE OF PARAMETERS OF ECG QRS COMPLEX WHEN SELECTING CANDIDATES
FOR CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY 42

E.S. Zhabina, T.E. Tulintseva, E.A. Ryngach, T.V. Treshkur

VENTRICULAR ARRHYTHMIAS INDUCED BY EXERCISE 49

CASE REPORT

A.V. Chapurnykh, V.B. Nizhnichenko, S.V. Lakomkin

ELECTRICAL STORM WITH SHORT COUPLING INTERVAL: TREATMENT STRATEGY 55

GUIDE FOR PRACTITIONERS

M.A. Shkolnikova, E.B. Polyakova, R.A. Ildarova, T.A. Trofimova, I.V. Leontyeva, I.A. Kovalev

SYNCOPE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS 59

ANNIVERSARY

THE SIXTIETH ANNIVERSARY OF PROF. LEONID M. MAKAROV 72

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИИ

Хорошо известно, что важнейшим аспектом лечения фибрилляции предсердий (ФП) является профилактика тромбоэмболий (ТЭ), в частности, ишемических инсультов (ИИ). Очевидно, что определяющим фактором профилактики ТЭ является стратификация их риска и своевременное назначение антитромботической терапии. С появлением рекомендаций ESC 2010 г. по лечению ФП стало понятно, что наши представления о профилактике ТЭ радикально изменились. Это связано с появлением новых пероральных антикоагулянтов (ПА): сначала прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата, а затем ингибиторов Ха фактора ривароксабана, апиксабана и не зарегистрированного пока в России эдоксабана. Однако за время, прошедшее с 2010 г., накопилось достаточно много данных, в соответствии с которыми показания к назначению ПА не только изменились, но и продолжают меняться, что нашло свое отражение в обновлении рекомендаций по лечению ФП ESC 2012 г. и рекомендациях 2016 г. [1]. Журнал «Вестник аритмологии» уделяет этой проблеме самое пристальное внимание [2-5]. Вот наиболее важные из самых последних, появившихся в 2016 г., изменений в профилактике ТЭ.

1. При назначаемой впервые терапии ПА рекомендуется отдавать предпочтение новым препаратам. Таким образом, прием варфарина можно рекомендовать только в тех случаях, когда по тем или иным причинам (в том числе и финансовым) назначение новых ПА невозможно.
2. Терапия ПА рекомендована всем пациентам с ФП мужского пола с риском ТЭ по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов и женского пола - ≥ 3 баллов. Кроме того, назначение ПА необходимо рассмотреть (с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациента) у мужчин с ФП и количеством баллов = 1, у женщин = 2. Таким образом, выделение женского пола в шкале CHA₂DS₂-VASc как отдельного фактора риска ТЭ во многом утрачивает смысл.
3. Монотерапия антиагрегантами больше не рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП вне зависимости от риска инсульта. Их применение возможно только в составе тройной и двойной терапии после реваскуляризации миокарда, а также на время отмены ПА после перенесенного ИИ.
4. Новые ПА не рекомендуются у пациентов с механическими протезами клапанов сердца или умеренным/тяжелым митральным стенозом. Во всех остальных случаях их назначение возможно. Таким образом, понятие «неклапанная ФП» становится формальным.
5. Дополнительно к шкале HAS-BLED предлагается учитывать факторы риска кровотечений в соответствии со шкалами HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT и ABC.
7. У пациентов, имеющих высокий риск инсульта, после успешной хирургической или катетерной абляции ФП терапию ПА следует продолжать неопределенно долго.
8. Перед процедурой катетерной абляции ФП могут назначаться как варфарин, так и новые ПА. Последняя

доза ПА назначается за 24 часа до процедуры. Возможна непрерывная терапия ПА (ривароксабан).

9. У пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ИИ, рекомендуется проводить скрининг ФП с использованием рутинной ЭКГ и последующим холтеровским мониторингом ЭКГ как минимум в течение 72 часов.

К сожалению, не складывается впечатления, что российская практическая кардиология успевает за этими стремительными изменениями в представлениях о профилактике ТЭ у больных с ФП. Кроме того, располагая достаточно подробной информацией о состоянии проблемы в мире в целом, в нашем распоряжении сравнительно немного исследований, характеризующих состояние вопроса в нашей стране. Тем более интересной и важной представляется публикация из Тюмени А.Ю.Рычкова с соавт. «Как изменилось применение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий» в текущем выпуске журнала «Вестник аритмологии», в которой проведено сравнение назначения ПА пациентам с неклапанной ФП и высоким риском ТЭ по шкале CHADS₂ (≥ 2 баллов) на амбулаторном этапе в 2007-2008 гг. и в 2014 г. Общее количество пациентов составляет более 1000 человек (436 за период 2007-2008 гг. и 643 - в 2014 г.) и превышает число включенных российских больных в таких интернациональных многоцентровых исследованиях, как Real Life international Survey Evaluating Atrial Fibrillation (REALISE AF) [6], или отечественных, таких как Регистр Кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА) [7]. Результаты работы продемонстрировали удручающую в целом картину состояния проблемы и лишь намечающийся тренд к ее улучшению за достаточно продолжительный (6-7 лет) период времени. В исследовании показано, что количество больных с высоким риском ТЭ, которые получали ПА, увеличилось с 17% до 42%. Для сравнения можно представить недавно опубликованные очередные данные Датского регистра [8]. В него включались все пациенты с впервые выявленной ФП с 01.01.2005 г. по 30.06.2015 г., всего 108410 больных в возрасте от 30 до 100 лет. До 2010 г. ПА назначались 40-50% пациентам с ФП, но к июню 2015 г. эта цифра составила уже 66,5%.

Наиболее впечатляющими в исследовании А.Ю.Рычкова с соавт. можно считать цифры, характеризующие количество пациентов, находящихся в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения (МНО). Таковых в 2007-2008 гг. оказалось 24%, а в 2014 г. - немногим больше: 30%. Это отличается в худшую сторону от данных REALISE AF, где адекватная антикоагуляция (МНО в диапазоне 2,0-3,0) в российских центрах в среднем была достигнута в 48,1% случаев. Соответственно, относительно защищенными от риска ТЭ (ведь прием варфарина даже в адекватной дозе не является абсолютной гарантией отсутствия ТЭ) из числа больных с количеством баллов

по шкале CHADS₂ ≥ 2 составило всего 4% в 2007-2008 гг. и 9% в 2014 г.! В исследовании REALISE AF их было 28,8%, что также, прямо скажем, не много.

Возможно, такие различия между исследованиями обусловлены тем, что в обсуждаемой работе анализировались результаты назначения ПА и контроля МНО на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, а в исследование REALISE AF включались как амбулаторные, так и стационарные лечебно-профилактические учреждения. Вполне можно допустить, что врачи специализированных кардиологических отделений имеют более высокую квалификацию. Однако, независимо от различий, приведенные цифры указывают на важнейшую «болеую точку» в сфере профилактики ТЭ у больных с ФП в нашей стране. Известно, что реального снижения риска ТЭ в целом и ИИ в частности при лечении варфарином можно добиться, если время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне превышает 70%. Как совершенно справедливо отмечают авторы публикации, при более низких значениях времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне риск ИИ не уменьшается. Добавим: при результатах лечения варфарином, представленных в статье, в сравнении с пациентами, совсем не получающими антагонисты витамина К, он может оказаться даже более высоким.

Данные, представленные А.Ю.Рычковым с соавт., свидетельствуют также о неудовлетворительном уровне знаний врачей-терапевтов поликлиник, назначающих ПА. В соответствии с полученными авторами публикации данными, назначение или неназначение ПА больным высокого риска никак не зависело от количества баллов по шкале CHADS₂ ни в 2007-2008 гг., ни даже в 2014 г. Это неприемлемо именно в России, где по данным исследования РЕКВАЗА у пациентов с ФП в среднем число сопутствующих диагнозов сердечно-сосудистой патологии составляет 3,9, а количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc - 4,62! В то же время хотелось бы напомнить, что в соответствии с рекомендациями по лечению ФП, как ESC, так и российскими, как раз на терапевтов и семейных врачей возложены

обязанности по лечению ФП, в то время как врачи-кардиологи лишь должны с определенной периодичностью осуществлять консультации пациентов.

Еще одной важной проблемой, на которую обратили внимание авторы статьи, является слишком медленное внедрение в практическую кардиологию новых ПА. Из числа получавших антикоагулянты всего 1/3 принимала новые препараты (более половины из них - ривароксабан), а 2/3 - варфарин. Для сравнения, в Датском регистре новые ПА к окончанию исследования получало 72,5% пациентов с ФП, а варфарин, соответственно, 27,5%. Мы вправе ожидать, что предпочтение новых ПА варфарину может и должно, в полном соответствии с рекомендациями по лечению ФП ESC 2016 г., способствовать улучшению профилактики ТЭ. На этом пути может оказаться полезной регистрация в России еще одного ингибитора Ха фактора, эдоксабана. Безусловно, важным шагом по увеличению доступности новых ПА станет анонсированная недавно локализация производства ривароксабана непосредственно в России, в Санкт-Петербурге. Она намечена на 2019 год.

Итак, для решения проблемы улучшения профилактики ТЭ у больных с ФП можно выделить следующие направления. Важным резервом по-прежнему остается грамотное определение показаний для назначения ПА. Очевидным направлением является образовательная деятельность: знакомство врачей-терапевтов (в меньшей степени - кардиологов), в первую очередь - амбулаторного этапа оказания медицинской помощи, с основами профилактики ТЭ у пациентов с ФП.

Следует признать полезной также организацию специализированных центров, задачей которых стал бы контроль за адекватной антикоагуляцией у тех больных, которые в ней нуждаются. Такие центры в последние годы уже создаются в разных регионах России. Не стоит рассчитывать на то, что необходимость в них будет уменьшаться с внедрением в практику новых ПА, прием которых, как известно, не требует контроля МНО. Пока не вполне понятно, насколько быстро будет снижаться стоимость и, следовательно, увеличиваться их доступность.

ЛИТЕРАТУРА

1. P.Kirchhof P, S.Benussi, D.Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016. pii: ehw210.
2. Ю.В.Шубик. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии, 2014, Том 75, с.50-75.
3. Ю.В.Шубик. К вопросу об антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии, 2014, Том 78, с.71-72.
4. Ю.В.Шубик. Пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии, 2016, Том 85, с.66-68.
5. Д.С.Лебедев, Е.Н.Михайлов, Т.Н.Новикова и др. Приглашение экспертов Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества аритмологов по периперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение нарушений ритма сердца или имплантацию антиаритмических устройств. Вестник аритмологии, 2016, Том 86, с.72-77.
6. M.Alam, S.J.Bandeali, S.A.Shahzad, N.Lakkis Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Mar;10(3):283-91.
7. С.А.Бойцов, М.М.Лукьянов, С.С.Якушин и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50.
8. K.Gadssboll, L.Staerk, E.L.Fosbol et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. European Heart Journal (2017) 00, 1-8 doi:10.1093/eurheartj/ehw658.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В.Еремеева, Т.В.Сухачева, В.А.Васковский, Р.А.Серов, А.Ш.Ревитшвили¹

УЧАСТИЕ MIR208A/B В СТРУКТУРНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, ¹ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва

С целью выяснения роли определенных микро рибоксинуклеиновых кислот в развитии и/или поддержании фибрилляции предсердий обследованы 23 взрослых пациента с длительно персистирующей формой аритмии, направленных на радиочастотную модификацию операции «лабиринт», и 12 пациентов группы сравнения с синусовым ритмом.

Ключевые слова: микро рибоксинуклеиновые кислоты, кардиомиоциты, фибрилляция предсердий, синусовый ритм, левое предсердие, амилоид, фиброз, липоматоз, полимеразная цепная реакция.

To clarify the role of certain micro-ribonucleic acids in development and/or maintenance of atrial fibrillation, 23 adult patients with long-lasting persistent AF, referred for the radiofrequency modification of the "Labyrinth" procedure and 12 subjects of the control group with the sinus rhythm were assessed.

Key words: micro-ribonucleic acids, cardiomyocytes, atrial fibrillation, sinus rhythm, sinus rhythm, left atrium, amyloid protein, fibrosis, lipomatosis, polymerase chain reaction.

Фибрилляция предсердий (ФП) является часто встречающимся видом аритмий, особенно в пожилом возрасте. Известно, что механизм ФП включает в себя электрическое и структурное ремоделирование миокарда, и для понимания этих процессов необходимо учитывать эпигенетические факторы. В частности, малые нетранслируемые микро рибоксинуклеиновые кислоты (микроРНК), состоящие из 18-25 нуклеотидов, служат мощными посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов. Они регулируют более 60% генов, кодирующих белки [35]. МикроРНК участвуют в негативной регуляции экспрессии генов путем ингибирования трансляции или стимуляции деградации мРНК [30]. Одна микроРНК может иметь несколько мРНК-мишеней и, таким образом, влиять на различные биологические процессы. МикроРНК принимают участие в дифференцировке, пролиферации, метаболизме, гибели клеток, обеспечивают гомеостаз всего разнообразия тканей, включая и ткани сердечно-сосудистой системы. Исследование функций определенных кардиоспецифических микроРНК подтверждает идею о том, что микроРНК контролируют множество как физиологических, так и патологических процессов в сердечно-сосудистой системе [17]. Поэтому целью настоящей работы явилось выяснение роли определенных микро рибоксинуклеиновых кислот в развитии и/или поддержании фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 23 взрослых пациента с длительно персистирующей (ДП) ФП и группа сравнения с синусовым ритмом (СР) - 12 пациентов с пороками аортального клапана, миксомами левого предсердия (ЛП), ишемической болезнью сердца, не имевшие в анамнезе ФП (табл. 1). Пациенты с ДПФП подвергались радиочастотной модификации операции «лабиринт» на работающем сердце в условиях

нормотермического искусственного кровообращения [1]. На этапе подготовки к операции всем пациентам было выполнено трансторакальная эхокардиография и компьютерная томография с целью определения параметров сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, размера фиброзного кольца митрального клапана (МК), степени регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах, объема и передне-заднего размера ЛП. Все пациенты имели показания к хирургическому лечению соответствующей патологии согласно рекомендациям ВНОА и АССХ. Интраоперационно выполняли биопсию миокарда ушек левого и правого предсердий (УЛП и УПП), исследовали их морфологию и определяли уровень экспрессии микроРНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (RT-PCR).

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

	СР (n=12)	ДПФП (n=23)
Возраст, лет	47,1±18,1	57,7±10,5
Мужской пол	7 (58,3%)	13 (56,5%)
Индекс массы тела	28,3±5,3	29,6±2,1
Объем ЛП, мл	-	131,7±25
Размер ЛП, см	4,6±8,3	4,95±7
Фракция выброса ЛЖ, %	61,2±5,4	60,6±8
Продолжительность ФП, лет	-	5,9±5
АГ, n (%)	4(33,3%)	10(43,5%)
ИБС, n (%)	2(16,7%)	1(4,3%)

здесь и далее, СР - синусовый ритм, ДП - длительно персистирующая, ФП - фибрилляция предсердий, ЛП - левое предсердие, ЛЖ - левый желудочек, АГ - артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца

Для определения экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени из фрагмента ткани выделяли тотальную РНК, используя TRIzol реагент (Invitrogen). С помощью реакции полиаденилирования и обратной транскрипции выделяли кДНК. Затем с использованием соответствующих праймеров (Eurogen) и набора miScript SYBR Green PCR Kit (200) (QIAGEN) проводили анализ экспрессии 9 микроРНК (miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-208a, miR-208b, miR-499, miR-195, miR-29a, miR-21) на приборе CFX96 Real Time System (BioRad). В качестве референсного гена использовали RNU19 (Eurogen), относительную экспрессию каждой микроРНК рассчитывали по формуле $2^{-\Delta Ct}$, где Ct - пороговый уровень сигнала амплификации, а $\Delta Ct = (Ct_{\text{микроРНК}} - Ct_{\text{референсной микроРНК}})$.

Исследование морфологии миокарда УЛП и УПП проведено на светооптическом и ультраструктурном уровнях. Фрагменты миокарда УЛП и УПП фиксировали формалином, обрабатывали по стандартной методике, заливали в парафин. Парафиновые срезы, толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, полуколичественно по 4-х-балльной шкале оценивали распространенность липоматоза в миокарде предсердий: 0 - жировые клетки отсутствуют; 1 - единичные жировые клетки; 2 - единичные жировые клетки или небольшие их скопления в нескольких полях зрения; 3 - крупные скопления жировых клеток. На препаратах, окрашенных Массон трихромом (Bio-Optica) при увеличении $\times 100$ оценивали в процентах долю фиброза с использованием морфометрической программы ImagePro (Media Cybernetics, USA). Для выявления амилоидоза предсердий парафиновые срезы окрашивали Сириус красным (BioVitrum) и полуколичественно по 5-балльной шкале оценивали содержание депозитов амилоида: 0 - отложения отсутствуют; 1 - отмечены вокруг единичных кардиомиоцитов (КМЦ); 2 - вокруг небольших групп КМЦ; 3 - вокруг половины КМЦ и единичных сосудов; 4 - вокруг более 75% КМЦ и сосудов.

Для приготовления полутонких и ультратонких срезов небольшие фрагменты миокарда фиксировали в растворе 2,5% глютарового альдегида и 1% параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4), дофиксировали в 1,5% растворе четырехоксида осмия, обезвоживали, заливали в аралдит. Полутонкие срезы окрашивали по методу ШИК с докраской метиленовым синим. На продольных срезах, проходящих через ядро, не менее чем в 50 КМЦ для каждого больного на светомикроскопическом уровне при увеличении $\times 1000$ измеряли диаметр и длину КМЦ. В этих же КМЦ полуколичественно по 4-х-балльной шкале определяли размеры зон саркоплазмы, свободных от миофибрилл, которые составляли менее 10% (0), 10-50% (1), 50% (2) и более 50% (3) площади среза клетки. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе Philips CM100 (Нидерланды).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8.0. Соответствующие клинические, морфометрические и молекулярно-биологические данные пациентов с ДПФП и СР сравнивали с использованием непараметрического критерия

Манн-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. В группе с ДПФП определяли взаимосвязь между параметрами с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (значения γ и ρ приведены в соответствующих таблицах) при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ экспрессии 9 микроРНК выявил у пациентов с ДПФП в миокарде УЛП достоверное повышение экспрессии miR-208a в 44,2 раза по сравнению с группой с СР ($p < 0,05$), а также повышение экспрессии miR-208b (в УЛП - в 2,8 раза и в УПП - в 3,8 раза) по сравнению с группой с СР ($p < 0,05$) (табл. 2). При сравнении экспрессии микроРНК в УЛП и УПП различия были обнаружены только для miR-208a в группе с СР (УПП > УЛП, $p < 0,05$).

Анализ корреляций между экспрессией микроРНК и процессами структурного ремоделирования выявил взаимосвязь между определенными микроРНК (miR-208a, miR-195, miR-499, miR-29a, miR-133b) и выраженностью фиброза миокарда УЛП. Кроме этого, экспрессия нескольких микроРНК УЛП была повышена у пациентов с увеличенным размером ЛП и гипертрофией КМЦ (miR-208b), с дилатацией фиброзного кольца МК (miR-208b и miR-499). Также обнаружена обратная корреляция экспрессии микроРНК с выраженностью изолированного амилоидоза предсердий (miR-499-УЛП и miR-21-УЛП) (табл. 3).

Морфометрическое исследование препаратов миокарда УЛП и УПП, окрашенных по Массону, вы-

Таблица 2.

Уровень экспрессии микроРНК

	УЛП/ УПП	СР микроРНК, медиана, $2^{-\Delta Ct}$	ДПФП микроРНК, медиана, $2^{-\Delta Ct}$	p^*
miR-1	УПП	125,26	186,15	0,69
	УЛП	132,47	171,05	0,98
miR-133a	УПП	52,20	83,01	0,61
	УЛП	46,29	81,13	0,42
miR-133b	УПП	24,02	14,21	0,98
	УЛП	23,96	12,67	0,51
miR-208a	УПП	8,52	8,94	0,66
	УЛП	0,19	8,48	0,00
miR-208b	УПП	0,72	2,79	0,02
	УЛП	0,30	0,84	0,03
miR-195	УПП	16,09	13,03	0,78
	УЛП	13,43	12,28	0,81
miR-499	УПП	7,10	5,80	0,98
	УЛП	3,76	4,42	0,61
miR-29a	УПП	8,63	14,30	0,48
	УЛП	6,21	10,70	0,27
miR-21	УПП	25,98	19,19	0,53
	УЛП	24,06	19,47	0,58

здесь и далее, УЛП и УПП - ушко левого и правого предсердия, * - критерий Манна-Уитни

явило значительные колебания содержания фиброза как в группах с ДПФП, так и в группе с СР (табл. 4; рис. 1а). Выраженность фиброза в УЛП не отличалась между группами с ДПФП и СР, а в УПП пациентов с ДПФП даже была достоверно ниже, чем в группе с СР ($p < 0,05$). Кроме того, в интерстиции УЛП и УПП регистрировали как единичные жировые клетки, так и крупноочаговые их скопления (рис. 1б) как в группе с ДПФП, так и в группе с СР (табл. 4).

Окрашивание препаратов Сириус красным выявило в миокарде предсердий депозиты амилоида (рис. 1в). Наибольшее отложение амилоида отмечено в субэндомиокарде предсердий. Депозиты амилоида регистрировали в инвагинациях сарколеммы КМЦ, в интерстиции вокруг КМЦ и в стенках мелких интрамиокардиальных сосудов. На ультраструктурном уровне амилоидные массы были представлены скоплением хаотично расположенных прямых неветвящихся фибрилл (диаметр 8-10 нм) (рис. 1г). Амилоид наблюдали в миокарде УЛП пациентов с ДПФП и в миокарде обоих предсердий пациентов с ДПФП и СР, без достоверной разницы между УЛП и УПП (табл. 4). Депозиты амилоида чаще регистрировали в миокарде предсердий у женщин (УЛП: $r=0,47$; $p=0,038$). Выраженность амилоидоза прямо коррелировала с гипертрофией КМЦ (УЛП: $r=0,44$; $p=0,038$), утратой в КМЦ миофибрилл (УПП: $r=0,58$; $p=0,009$), обратно коррелировала фиброзом в миокарде (УПП: $r=-0,59$; $p=0,016$) и липоматозом (УПП: $r=-0,56$; $p=0,012$) (табл. 4).

В миокарде обоих предсердий пациентов с ДПФП выявлена умеренная гипертрофия КМЦ: диаметр КМЦ УЛП не отличался от диаметра КМЦ пациентов группы с СР, а диаметр КМЦ УПП - достоверно превышал соответствующий показатель у пациентов группы СР ($p < 0,05$) (табл. 4). Во многих КМЦ пациентов с ДПФП наблюдали обширные зоны саркоплазмы, не содержащие миофибрилл. В таких КМЦ остатки сократительного материала располагались под сарколеммой, в то

время как остальная саркоплазма была заполнена многочисленными митохондриями, гранулами гликогена, цистернами гранулярного эндоплазматического ретикула (рис. 1д-ж). У пациентов с ДПФП увеличение диаметра КМЦ УЛП положительно коррелировало с дилатацией фиброзного кольца МК, увеличением размера ЛП, увеличением доли интерстициального фиброза в УЛП и выраженностью изолированного амилоидоза предсердий ($p < 0,05$, табл. 4). Кроме того, у пациентов с большей продолжительностью ФП в анамнезе отмечено увеличение длины КМЦ УЛП ($p < 0,05$, табл. 4). Увеличение диаметра КМЦ УПП коррелировало с дилатацией фиброзного кольца трехстворчатого клапана и утратой в КМЦ миофибрилл, причем наиболее выраженную утрату миофибрилл в КМЦ УПП регистрировали у пациентов с изолированным амилоидозом предсердий ($p < 0,05$, табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сравнительный анализ экспрессии 9 микроРНК выявил достоверное повышение экспрессии miR-208a/b при ФП по сравнению с экспрессией этих микроРНК в группе сравнения. Полученные результаты предполагают активное участие именно miR-208a/b в процессах аритмогенного ремоделирования миокарда предсердий. В то время как данные других исследователей о роли miR-208 при ФП противоречивы. Так, в работе [29] отмечено повышение экспрессии miR-208b (в 4,2 раза) и miR-21 (в 1,9 раза) в миокарде предсердий пациентов с постоянной и персистирующей ФП по сравнению с группой с СР, однако [38] наблюдали снижение экспрессии miR-208a при ФП. На модели сердечной недостаточности, вызванной перегрузкой объемом, продемонстрировано увеличение экспрессии miR-208a в миокарде ЛЖ [44]. Кроме того, у пациентов с ФП выявлено повышение экспрессии miR-1 [4], но снижение уровня экспрессии miR-133 и miR-21, по сравнению с пациентами без ФП [10]. В то же время в плазме пациентов с персистирующей ФП отмечено повышение уровня экспрессии miR-21 [25].

По данным литературы, в плазме здоровых людей miR-208a, miR-1, miR-499, miR-133a не были обнаружены [8, 46], однако длительная нагрузка (ходьба 42 км) приводила к достоверному возрастанию уровня экспрессии этих микроРНК непосредственно после нагрузки и восстановлением исходного уровня спустя 24 часа [8]. При развитии инфаркта миокарда содержание miR-208a в плазме повышено, считается, что эта микроРНК может служить маркером инфаркта миокарда с высокой степенью чувствительности (90,9%) и специфичности (100%) [46]. Повышение экспрессии других микроРНК (miR-1,

Таблица 3.

Экспрессия микроРНК и клинико-морфологические параметры у пациентов с ДПФП

Морфологические параметры	МикроРНК (коэффициент корреляции Спирмена, р)
Дилатация фиброзного кольца МК	↑ miR-208b УЛП ($r=0,45$; $p=0,03$); ↑ miR-499 УЛП ($r=0,46$; $p=0,02$)
Размер ЛП	↑ miR-208b УЛП ($r=0,56$; $p=0,01$)
Фиброз	↑ miR-499 УЛП ($r=0,57$; $p=0,01$); ↑ miR-133b УЛП ($r=0,47$; $p=0,05$); ↑ miR-208a УЛП ($r=0,48$; $p=0,04$); ↑ miR-195 УЛП ($r=0,52$; $p=0,03$); ↑ miR-29a УЛП ($r=0,63$; $p=0,01$)
Липоматоз	↑ miR-133b УПП ($r=0,62$; $p=0,00$)
Изолированный амилоидоз предсердий	↓ miR-499 УЛП ($r=-0,48$; $p=0,03$); ↓ miR-21 УЛП ($r=-0,59$; $p=0,01$)
Гипертрофия кардиомиоцитов	↑ miR-208b УПП ($r=0,44$; $p=0,05$); ↑ miR-208b УЛП ($r=0,43$; $p=0,05$)
Утрата миофибрилл в кардиомиоцитах	↑ miR-21 УПП ($r=0,45$; $p=0,04$)

где, МК - митральный клапан

miR-499, miR-133a) при инфаркте миокарда не столь значительно и степень чувствительности этих маркеров ниже (miR-1-33,3%; miR-499 - 36,4%; miR-133a -

15,2%) [46]. Показательно, что повышение экспрессии miR-208a, miR-133a отмечается спустя 1-2 сутки после трансплантации сердца [45]. Динамические изменения

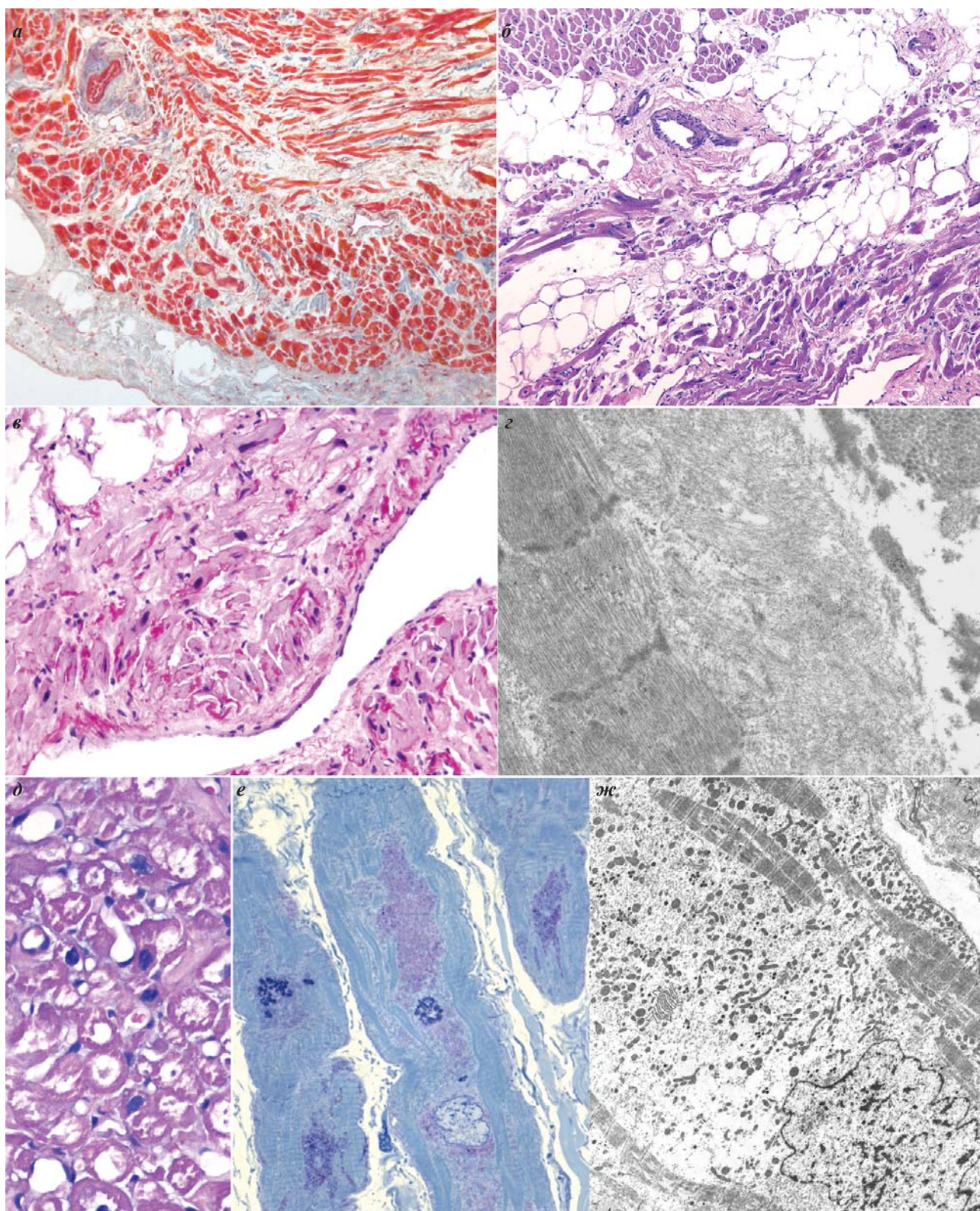


Рис. 1. Особенности морфологии миокарда предсердий пациентов с ДПФП: а - выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз (Массон-трихром, $\times 100$); б - липоматоз (гематоксилин-эозин, $\times 100$); в - изолированный амилоидоз предсердий при окраске Сириус красным ($\times 200$); г - ультраструктура фибрилл амилоида (электронная микроскопия, $\times 15000$); д - явление частичной утраты миофибрилл в кардиомиоцитах при разных методах обработки материала - оптически пустые зоны саркоплазмы при окрашивании гематоксилином-эозином ($\times 400$), е - гранулы гликогена, липофусцин при окраске ШИК-метиленовым синим полутонких срезов ($\times 1000$), ж - мелкие полиморфные митохондрии, гранулы гликогена, гранулярный эндоплазматический ретикулум в околоядерной зоне кардиомиоцитов (электронная микроскопия, $\times 2800$).

экспрессии miR-208a, miR-133a, miR-133b в течение 2-х недель после трансплантации сердца коррелировали с уровнем сердечного тропонина I в плазме крови, что позволило авторам рассматривать эти микро РНК в качестве адекватных маркеров ранних повреждений миокарда после трансплантации сердца [45].

Уровень экспрессии miR-208b и miR-499 также был повышен в плазме пациентов с острым коронарным синдромом и у пациентов с инфарктом миокарда (с подъемом ST-зубца и без него), по сравнению с больными без инфаркта миокарда (со стабильной и нестабильной стенокардией) и коррелировал с содержанием тропонина Т (спустя 3, 10 и 20 часов после операции) и со снижением фракции выброса ЛЖ [16]. Экспрессия miR-208b в плазме была значительно повышена у пациентов спустя 4-48 часов после развития инфаркта миокарда по сравнению с нормой. Таким образом, экспрессия miR-208b может рассматриваться в качестве потенциального маркера инфаркта миокарда, даже в случае инфаркта без подъема зубца ST [22].

Для определения роли отдельных микроРНК в развитии аритмогенеза в настоящей работе исследова-

ли взаимосвязь изменения спектра кардиоспецифических микроРНК с особенностями морфологии предсердий у больных с ДПФП. Так, нами выявлена высокая экспрессия miR-208a, miR-195, miR-499, miR-29a, miR-133b при выраженном фиброзе миокарда предсердий. Кроме того, уровень miR-208b коррелировал с увеличением размера ЛП и гипертрофией КМЦ ЛП, а miR-208b и miR-499 - с дилатацией фиброзного кольца МК. Очевидно, что обе изоформы miR-208 (miR-208a/b) активно вовлечены в регуляцию процессов структурного ремоделирования миокарда предсердий при ФП.

По данным литературы, miR-208a, которая кодируется интроном тяжелой цепи α -миозина, необходима не только для развития гипертрофии КМЦ и фиброза миокарда при гипотиреозидизме у взрослых мышей [9, 43], но и для обеспечения адекватной электрической проводимости миокарда [9]. У мышей, мутантных по miR-208a (miR-208a^{-/-}), в отличие от мышей дикого типа, снижена экспрессия тяжелых цепей β -миозина, но повышена экспрессия α -миозина, что приводит к уменьшению сократительной активности миокарда [9, 43]. Известно, что у этих

Таблица 4.

Морфологические параметры миокарда УЛП и УПП пациентов с СР и ДПФП, клиничко-морфологические корреляции в группе с ДПФП

Морфологические параметры	УЛП/УПП	СР	ДПФП	ДПФП (коэффициент Спирмена, $p < 0,05$)
Фиброз, Ме (min-max), %	УЛП	42,5 (38,8-42,6)	46,9 (13,2-60,1)	↑ Гипертрофия кардиомиоцитов ($r=0,48$; $p=0,036$)
	УПП	59,2 (54,2-60,3)	50,3 (22,3-74,7)*	↓ Размер ЛП ($r=-0,54$; $p=0,029$); ↓ Дилатация ТК ($r=-0,48$; $p=0,049$); ↓ Изолированный амилоидоз предсердий ($r=-0,59$; $p=0,016$)
Липоматоз, % пациентов	УЛП	33,3	52,6	-
	УПП	20	21,1	↓ Изолированный амилоидоз предсердий ($r=-0,56$; $p=0,012$)
Изолированный амилоидоз предсердий, % пациентов	УЛП	0	47,7	↑ Женский пол ($r=0,47$; $p=0,038$); ↑ Гипертрофия кардиомиоцитов ($r=0,44$; $p=0,038$)
	УПП	25	42,9	↑ Утрата миофибрилл в кардиомиоцитах ($r=0,58$; $p=0,009$); ↓ Фиброз ($r=-0,59$; $p=0,016$); ↓ Липоматоз ($r=-0,56$; $p=0,012$)
Гипертрофия кардиомиоцитов (диаметр клеток), мкм	УЛП	15,7 \pm 2,8	16,1 \pm 2,4	↑ Размер ЛП ($r=0,45$; $p=0,036$); ↑ Дилатация кольца МК ($r=0,74$; $p=0,0001$); ↑ Фиброз ($r=0,48$; $p=0,036$); ↑ Изолированный амилоидоз предсердий ($r=0,44$; $p=0,038$)
	УПП	12,6 \pm 2,3	16,0 \pm 2,3*	↑ Дилатация кольца ТК ($r=0,45$; $p=0,037$); ↑ Длина кардиомиоцитов ($r=0,69$; $p=0,0015$); ↑ Утрата миофибрилл в кардиомиоцитах ($r=0,63$; $p=0,002$)
Утрата миофибрилл в кардиомиоцитах (миолиз)**, % пациентов	УЛП	0	38,1	-
	УПП	37,5	50	↑ Изолированный амилоидоз предсердий ($r=0,58$; $p=0,009$); ↑ Гипертрофия кардиомиоцитов ($r=0,63$; $p=0,002$)

где, * - достоверное отличие от группы с СР (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$), ** - составляет 10-50% и более объема саркоплазмы

животных (miR-208a^{-/-}) также снижена экспрессия белка щелевых контактов Cx40, отвечающего за проведение электрических импульсов, что индуцирует развитие аритмии [9]. На модели сердечной недостаточности, вызванной перегрузкой объемом, также была продемонстрирована корреляция экспрессии miR-208a с фиброзом и гипертрофией миокарда ЛЖ [44]. Напротив, ингибирование активности miR-208a (путем подкожного введения анти-miR-208a) на модели хронической гипертензии и диастолической сердечной недостаточности у крыс приводило к достоверному снижению уровня гипертрофии КМЦ и периваскулярного фиброза в миокарде [28].

В литературе активно обсуждается участие и других микроРНК в регуляции процессов структурного ремоделирования миокарда, исследованных в настоящей работе. Так, в эксперименте на собаках с индуцированным фиброзом и ФП в миокарде предсердий было выявлено снижение экспрессии miR-133 [23]. Также обнаружена положительная корреляция miR-1 [4] и miR-21 [29] с фиброзом миокарда предсердий пациентов с ФП.

Развитие ФП сопровождается структурными изменениями в ткани предсердий. Высокий уровень фиброза и появление зон липоматоза в миокарде предсердий принято считать одними из возможных причин возникновения и/или поддержания ФП [2, 11, 12, 15, 31, 33, 34, 36, 37]. Известно, что при ФП происходит увеличение объемной фракции коллагена I типа в миокарде [47]. Разрастание соединительной ткани способствует изоляции отдельных КМЦ и групп клеток, приводит к нарушению межклеточных взаимодействий и отрицательно влияет на электрическую проводимость миокарда. Описано достоверное увеличение в 3-5 раз степени фиброза в предсердиях пациентов с ФП по сравнению с пациентами без ФП [5, 29, 31, 34, 41]. В настоящем исследовании также выявлен высокий уровень интерстициального и периваскулярного фиброза и липоматоза миокарда УЛП как в группе с ФП. Интересно, что нам не удалось обнаружить различий между этими параметрами в миокарде УЛП пациентов с ФП и пациентов с СР.

Более того, в миокарде УПП пациентов с ФП, по нашим данным, доля фиброза была достоверно ниже, чем в группе с СР. (табл. 4). Подобное отсутствие различий в содержании коллагенов I и III типов в миокарде предсердий пациентов с ДПФП по сравнению с группой с СР (пациенты с ИБС, клапанной патологией) было описано ранее [39]. Степень интерстициального фиброза в УПП и УЛП, по нашим данным, не коррелировала с возрастом пациентов, так же, как описано в работах [31, 34, 41]. Можно предположить, что увеличение интерстициального и периваскулярного фиброза является механизмом преобразования структуры миокарда предсердий в условиях перегрузки, непосредственно не связанным с инициацией ФП.

Присутствие депозитов амилоида описано в миокарде предсердий пациентов с разными типами предсердных аритмий [3, 6, 21, 32] с дефектом межпредсердной перегородки [26] у пациентов с ревматической болезнью сердца и пороками клапанов [2, 21, 26, 27,

32]. Скопление фибрилл амилоида вокруг КМЦ нарушает межклеточные контакты между миоцитами [14], индуцирует дилатацию каналов Т-системы КМЦ [2, 14, 18, 40]. Методом иммуногистохимии показано, что белок амилоида в миокарде УЛП и УПП при изолированной форме ФП представлен фибриллярной формой ANP [6, 3, 18, 19, 20, 32, 40]. По-видимому, отложение ANP в виде фибрилл в интерстиции миокарда предсердий свидетельствует о нарушении метаболизма этого пептида в ткани и может служить одним из объяснений снижения уровня ANP в плазме пациентов с длительной формой ФП [42]. Проведенный корреляционный анализ обнаружил в группе с ДПФП положительную взаимосвязь между выраженностью амилоидоза в УЛП и гипертрофией КМЦ, а также с фиброзом (УПП), подобно описанному ранее [3, 32].

Увеличение диаметра КМЦ предсердий, выявленное в настоящей работе, также было описано ранее у пациентов с ФП, а также у пациентов с ФП в сочетании с патологией МК [2, 5, 11, 12, 15, 34, 36, 37]. Степень гипертрофии КМЦ предсердий не превышала данных, представленных в литературе для КМЦ ПП [31, 36] и ЛП [5, 11, 31] пациентов с ФП. Только в УПП, по нашим данным, выявлено достоверное увеличение диаметра КМЦ по сравнению с группой с СР (табл. 4). Очевидно, КМЦ УЛП пациентов с группы сравнения (с аортальным пороком) тоже были гипертрофированы. Кроме того, у пациентов с ДПФП нами было выявлено достоверное увеличение длины КМЦ УЛП по сравнению с СР. Такой тип гипертрофии КМЦ с преимущественным увеличением длины КМЦ может объяснять развитие дилатации ЛП, характерной для миокарда предсердий пациентов с ФП.

Преобразование структуры КМЦ с частичной утратой миофибрилл и заполнением свободных зон саркоплазмы гранулами гликогена и митохондриями подробно описано в миокарде предсердий при ФП на световом и электронно-микроскопическом уровне [5, 11, 12, 15, 33, 36, 37], а также в эксперименте с индуцированной ФП у коз [7, 13]. В настоящее время подобные изменения рассматривают в качестве адаптивных, сопровождающихся частичным понижением уровня дифференцировки КМЦ [7, 13]. Сравнительный анализ клинико-морфологических корреляций в группе с ДПФП выявил положительную взаимосвязь между утратой миофибрилл в КМЦ с изолированным амилоидозом предсердий и гипертрофией КМЦ. Увеличение диаметра КМЦ было отмечено у пациентов с дилатацией ЛП, увеличенным размером фиброзного кольца МК, нарастанием интерстициального фиброза в УЛП. Подобная взаимосвязь между гипертрофией КМЦ, увеличением размеров и формы ядер КМЦ и увеличением доли фиброза ранее была описана в миокарде УЛП пациентов с хронической ФП [34].

Таким образом, в настоящем исследовании было продемонстрировано активное участие целого ряда микроРНК в регуляции процессов, определяющих аритмогенное структурное ремоделирование миокарда предсердий у пациентов с ДПФП (липоматоз, изолированный амилоидоз предсердий, гипертрофия КМЦ с явлениями частичной утраты миофибрилл). Анализ

клинико-морфологических корреляций определил ряд микроРНК (miR-208a, miR-195, miR-499, miR-29a, miR-133b), регулирующих развитие фиброза у паци-

ентов с ДПФП. Наиболее активная роль в регуляции процессов аритмогенного ремоделирования миокарда предсердий принадлежит miR-208a/b.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревишвили А.Ш, Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И. с соавт. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения «изолированных» форм фибрилляции предсердий с помощью радиочастотной модификации операции «Лабиринт-V» // Вестник аритмологии. 2016; 83: 23-31.
2. Митрофанова Л.Б., Кудайбергенова А.Г., Антонова И.В. Фибрилляция предсердий, амилоидоз, миокардит и вирусная инфекция // Артериальная гипертензия. 2009; 15(2): 203-208.
3. Сухачева Т.В., Еремеева М.В, Ибрагимова А.Г. с соавт. Изолированный амилоидоз предсердий у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 12: 821-7.
4. Adam O., Löhlfelm B., Thum T. et al. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis // Basic Res Cardiol. 2012; 107(5): 278.
5. Anné W., Willems R., Roskams T. et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation // Cardiovasc Res. 2005; 67(4): 655-66.
6. Ariyaratnam V., Steiner I., Hájková P. et al. The association of atrial tachyarrhythmias with isolated atrial amyloid disease: preliminary observations in autopsied heart specimens // Cardiology. 2009; 113: 132-137.
7. Ausma J., Wijffels M., Thoné F. et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat // Circulation. 1997; 96(9): 3157-63.
8. Baggish A.L., Park J., Min P.K. et al. Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise // J Appl Physiol (1985). 2014 Mar 1; 116(5): 522-31. doi: 10.1152/jappphysiol.01141.2013.
9. Callis T.E., Pandya K., Seok H.Y. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice // J Clin Invest. 2009; 119(9): 2772-86.
10. Cooley N., Cowley M.J., Lin R.C. et al. Influence of atrial fibrillation on microRNA expression profiles in left and right atria from patients with valvular heart disease // Physiol Genomics. 2012; 44(3): 211-9.
11. Corradi D., Callegari S., Benussi S., Maestri R. et al. Myocyte changes and their left atrial distribution in patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease // Hum. Pathol. 2005; 36(10): 1080-9.
12. Corradi D., Callegari S., Maestri R. et al. Differential structural remodeling of the left-atrial posterior wall in patients affected by mitral regurgitation with or without persistent atrial fibrillation: a morphological and molecular study // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2012; 23(3): 271-9.
13. Driesen R.B., Verheyen F.K., Debie W. et al. Re-expression of alpha skeletal actin as a marker for dedifferentiation in cardiac pathologies // J. Cell. Mol. Med. 2009; 13(5): 896-908.
14. Fidziańska A., Walczak E., Bekta P., Chojnowska L. Are cardiomyocytes able to generate pre-amyloid peptides? // Folia. Neuropathol. 2011; 49 (1): 64-70.
15. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. 1997; 96(4): 1180-4.
16. Gidlöf O., Smith J.G., Miyazu K. et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction // BMC Cardiovasc Disord. 2013; 13: 12.
17. Goettsch C., Hutcheson J.D., Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms // Circ Res. 2013; 112(7): 1073-84.
18. Johansson B., Westermark P. The relation of atrial natriuretic factor to isolated atrial amyloid // Exp. Mol. Pathol. 1990; 52(3): 266-78.
19. Kawamura S., Takahashi M., Ishihara T., Uchino F. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts // Pathol Int. 1995; 45(5): 335-42.
20. Kaye G.C., Butler M.G., d'Ardenne A.J. et al. Isolated atrial amyloid contains atrial natriuretic peptide: a report of six cases // Br. Heart J. 1986; 56(4): 317-20.
21. Leone O., Boriani G., Chiappini B. et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodeling in persistent valvular atrial fibrillation // European Heart Journal. 2004; 25: 1237-1241.
22. Li C., Chen X., Huang J et al. Clinical impact of circulating miR-26a, miR-191, and miR-208b in plasma of patients with acute myocardial infarction // Eur J Med Res. 2015; 20: 58.
23. Li H., Li S., Yu B., Liu S. Expression of miR-133 and miR-30 in chronic atrial fibrillation in canines // Mol Med Rep 2012. V. 5. P. 1457-1460.
24. Lippi G., Mattiuzzi C., Cervellin G. MicroRNAs for diagnosing myocardial infarction. Advantages and limitations // Int J Cardiol. 2013; 168(5): 4849-50.
25. Liu Z., Zhou C., Liu Y. et al. The expression levels of plasma microRNAs in atrial fibrillation patients // PLoS ONE. 2012. 7(9): e44906.
26. Looi L.M. Isolated atrial amyloidosis: a clinicopathologic study indicating increased prevalence in chronic heart disease // Hum. Pathol. 1993; 24(6): 602-7.
27. Mandache E., Gherghiceanu M., Macarie C. et al. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling // J Cell Mol Med. 2010; 14(12): 2739-2747.
28. Montgomery R.L., Hullinger T.G., Semus H.M. et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure // Circulation. 2011; 124(14): 1537-47.
29. Nishi H., Sakaguchi T., Miyagawa S. et al. Impact of microRNA expression in human atrial tissue in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery // PLoS One. 2013; 8(9): e73397.
30. Oliveira-Carvalho V., da Silva M.M., Guimarães G.V. et al. MicroRNAs: new players in heart failure // Mol Biol Rep. 2013; 40(3): 2663-70.
31. Platonov P., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Ho

- S.Y. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age // *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(21): 2225-32.
32. Röcken C., Peters B., Juenemann G., et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation // *Circulation*. 2002; 106(16): 2091-7.
33. Rücker-Martin C., Pecker F., Godreau D., Hatem S.N. Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation: role of fibroblast proliferation in vitro // *Cardiovasc. Res*. 2002; 55(1): 38-52.
34. Saito T., Tamura K., Uchida D. et al. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease // *Circ J*. 2007; 71(1): 70-8.
35. Santulli G., Iaccarino G., De Luca N. et al. Atrial fibrillation and microRNAs // *Front Physiol*. 2014; 5:15: 1-7.
36. Schotten U., Ausma J., Stellbrink C., et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation // *Circulation*. 2001; 103(5): 691-8.
37. Sharma S., Sharma G., Hote M. et al. Light and electron microscopic features of surgically excised left atrial appendage in rheumatic heart disease patients with atrial fibrillation and sinus rhythm // *Cardiovasc Pathol*. 2014; 23(6): 319-26.
38. Slagsvold K.H., Johnsen A.B., Rognmo O. et al. Mitochondrial respiration and microRNA expression in right and left atrium of patients with atrial fibrillation // *Physiol Genomics*. 2014; 46(14): 505-11.
39. Smorodinova N., Lantová L., Bláha M. et al. Bi-optic study of left and right atrial interstitium in cardiac patients with and without atrial fibrillation: interatrial but not rhythm-based differences // *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129124.
40. Takahashi M., Hoshii Y., Kawano H. et al. Ultrastructural evidence for the formation of amyloid fibrils within cardiomyocytes in isolated atrial amyloid // *Amyloid*. 1998; 5(1): 35-42.
41. Van Brakel T.J., van der Krieken T., Westra S.W. et al. Fibrosis and electrophysiological characteristics of the atrial appendage in patients with atrial fibrillation and structural heart disease // *J Interv Card Electrophysiol*. 2013; 38: 85-93.
42. Van Den Berg M.P., Crijns H. J.G.M., Van Veldhuisen D.J. et al. Atrial natriuretic peptide in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: Role of duration of atrial fibrillation // *Am Heart J*. 1998; 135: 242-4.
43. van Rooij E., Sutherland L.B., Qi X. et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA // *Science*. 2007; 316(5824): 575-9.
44. Wang B-W., Wu G.-Jh., Cheng W.-P., Shyu K.-G. MicroRNA-208a increases myocardial fibrosis via endoglycan in volume overloading heart // *PLoS One*. 2014; 9(1): e84188.
45. Wang E., Nie Y., Zhao Q. et al. Circulating miRNAs reflect early myocardial injury and recovery after heart transplantation // *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 165.
46. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T. et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans // *Eur Heart J*. 2010; 31(6): 659-66.
47. Xu J., Cui G., Esmailian F. et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation // *Circulation*. 2004; 109(3): 363-8.

УЧАСТИЕ MIR208A/B В СТРУКТУРНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

М.В.Еремеева, Т.В.Сухачева, В.А.Васковский, Р.А.Серов, А.Ш.Ревшвили

С целью выяснения роли определенных микро рибосинуклеиновых кислот (микроРНК) в развитии и/или поддержании фибрилляции предсердий (ФП) в исследование было включено 23 взрослых пациента с длительно персистирующей (ДП) ФП и 12 пациентов группа сравнения с синусовым ритмом (СР) с пороками аортального клапана, миксомами левого предсердия (ЛП), ишемической болезнью сердца, не имевшие в анамнезе ФП. Пациенты с ДПФП подвергались радиочастотной модификации операции «лабиринт» на работающем сердце в условиях нормотермического искусственного кровообращения. Все пациенты имели показания к хирургическому лечению соответствующей патологии согласно рекомендациям ВНОА и АССХ. Интраоперационно выполняли биопсию миокарда ушек левого и правого предсердий (УЛП и УПП), исследовали их морфологию и определяли уровень экспрессии микроРНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (RT-PCR).

Анализ экспрессии 9 микроРНК выявил у пациентов с ДПФП в миокарде УЛП достоверное повышение экспрессии miR-208a в 44,2 раза по сравнению с группой с СР ($p < 0,05$), а также повышение экспрессии miR-208b (в УЛП - в 2,8 раза и в УПП - в 3,8 раза) по сравнению с группой с СР ($p < 0,05$). При сравнении экспрессии микроРНК в УЛП и УПП различия были обнаружены только для miR-208a в группе с СР (УПП > УЛП, $p < 0,05$). Анализ корреляций между экспрессией микроРНК и процессами структурного ремоделирования выявил взаимосвязь между определенными микроРНК (miR-208a, miR-195, miR-499, miR-29a, miR-133b) и выраженностью фиброза миокарда УЛП. Кроме этого, экспрессия нескольких микроРНК УЛП была повышена у пациентов с увеличенным размером ЛП и гипертрофией кардиомиоцитов (КМЦ), с дилатацией фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК). Также обнаружена обратная корреляция экспрессии микроРНК с выраженностью изолированного амилоидоза предсердий. В миокарде обоих предсердий пациентов с ДПФП выявлена умеренная гипертрофия КМЦ. У пациентов с ДПФП увеличение диаметра КМЦ УЛП положительно коррелировало с дилатацией ФКМК, увеличением размера ЛП, увеличением доли интерстициального фиброза в УЛП и выраженностью изолированного амилоидоза предсердий. Кроме того, у пациентов с большей продолжительностью ФП в анамнезе отмечено увеличение длины КМЦ УЛП.

Таким образом, в настоящем исследовании было продемонстрировано активное участие целого ряда микроРНК в регуляции процессов, определяющих аритмогенное структурное ремоделирование миокарда предсердий у пациентов с ДПФП (липоматоз, изолированный амилоидоз предсердий, гипертрофия КМЦ с явлениями частичной утраты миофибрилл). Анализ клинико-морфологических корреляций определил ряд микроРНК (miR-208a, miR-195, miR-499, miR-29a, miR-133b), регулирующих развитие фиброза у пациентов с ДПФП. Наиболее активная роль в регуляции процессов аритмогенного ремоделирования миокарда предсердий принадлежит miR-208a/b.

ROLE OF MIR208A/B IN STRUCTURAL MYOCARDIAL REMODELING IN ATRIAL FIBRILLATION

M.V. Ereemeeva, T.V. Sukhacheva, V.A. Vaskovsky, R.A. Serov, A.Sh. Revishvili

To clarify the role of certain micro-ribonucleic acids (microRNA) in development and/or maintenance of atrial fibrillation (AF), 23 adult patients with long-lasting persistent AF and 12 control group patients with the sinus rhythm and aortic valve disease, left atrial myxoma, or coronary heart disease without history of AF were included into the study. The patients with long-lasting persistent AF underwent the radiofrequency modification of the “Labyrinth” procedure on a beating heart under the conditions of normothermic extracorporeal circulation. All patients had indications to surgical treatment of the disease in accordance with the recommendations by the Russian Scientific College of Arrhythmology and Association of Cardiovascular Surgeons. The myocardial biopsy of the left and right atrial appendages (LAA and RAA) was performed; their morphology was assessed, and the level of microRNA expression was determined using polymerase chain reaction (PCR) in the real-time mode (RT PCR).

The analysis of expression of 9 [nine] microRNAs in the LAA myocardium in the patients with long-lasting persistent AF showed a 44.2 fold increase in expression of miR 208a as compared with the sinus rhythm subjects ($p < 0.05$), as well as an increased expression of miR 208b (2.8 times in LAA and 3.8 times in RAA) as compared with the sinus rhythm subjects ($p < 0.05$). The comparison of microRNA expression in LAA and RAA showed the difference only for miR 208a in the sinus rhythm subjects (RAA > LAA, $p < 0.05$). The correlation analysis between the microRNA expression and the structural remodeling process showed the association between certain microRNAs (miR 208a, miR 195, miR 499, miR 29a, and miR 113b) and the extent of the LAA fibrosis. In addition, expression of several microRNAs in LAA was increased in patients with the dilated LA and hypertrophy of cardiomyocytes, as well as in those with the dilated fibrous ring of the mitral valve. The negative correlation of the microRNA expression with the severity of isolated atrial amyloidosis was also observed. The moderate hypertrophy of cardiomyocytes was observed in the myocardium of both atria of patients with long-lasting persistent AF. In the patients with long-lasting persistent AF, an increase in the diameter of LAA cardiomyocytes had a positive correlation with dilatation of the mitral valve fibrous ring, enlargement of the left atrium, increased extent of interstitial fibrosis in LAA, and severity of isolated atrial amyloidosis. In addition, in patients with a longer duration of the AF history, longer LAA cardiomyocytes were revealed.

Thus, the current study showed an active involvement of a number of microRNAs in the control of processes which determine the arrhythmogenic atrial structure remodeling in patients with long-lasting persistent AF (lipomatosis, isolated atrial amyloidosis, hypertrophy of cardiomyocytes with partial loss of myofibrils). The analysis of clinical and morphological correlations revealed a number of microRNAs (miR 208a, miR 195, miR 499, miR 29a, and miR 113b) controlling development of fibrosis in patients with long-lasting persistent AF. The most active role in the control of arrhythmogenic atrial myocardial remodeling belongs to miR 208a/b.

А.В.Богачев-Прокофьев, А.Н.Пивкин, Я.В.Сырцева,
С.И.Железнев, А.В.Афанасьев, Р.М.Шарифулин, А.М.Караськов

СОЧЕТАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина Минздрава РФ»

С целью оценки отдаленных результатов левопредсердной модификации процедуры maze в сравнении с изоляцией легочных вен в хирургическом лечении пароксизмальной фибрилляции предсердий, проводимом одновременно с коррекцией пороков митрального клапана, обследовано и прооперировано 112 пациентов.

Ключевые слова: пароксизмальная фибрилляция предсердий, митральный стеноз, митральная недостаточность, левое предсердие, легочные вены, радиочастотная абляция.

To assess long-term outcomes of the left atrial modification of maze procedure as compared with pulmonary vein isolation after surgical treatment of paroxysmal atrial fibrillation conducted simultaneously with correction of mitral valve disease, 112 patients were assessed and surgically treated.

Key words: paroxysmal atrial fibrillation, mitral stenosis, mitral insufficiency, left atrium, pulmonary veins, radiofrequency ablation.

Фибрилляция предсердий (ФП) считается одной из самых распространенных аритмий в мире, составляя до 34% всех нарушений ритма, приводящая к ухудшению функции сердца и повышению риска системных эмболий, а также развитию инсультов, в результате чего является актуальнейшей проблемой. Несмотря на успешную коррекцию патологии клапанного аппарата, у пациентов с дооперационной ФП, восстановление синусового ритма (СР) возможно лишь в 8,5-20% случаев [1, 2, 3]. Несколько мультицентровых проспективных рандомизированных исследований показали, что свобода от ФП, при открытых операциях на сердце выше в группах пациентов которым выполнено хирургическое лечение ФП, чем в контрольных группах [4]. Отмечено, что пароксизмальная ФП в той же степени увеличивает риск эмболических осложнений, что и персистирующая или длительно персистирующая формы ФП [5]. Учитывая тот факт, что доля реконструктивных операций при коррекции клапанных пороков существенно возросла, становится ещё более актуальным восстановление СР, так как пропадает необходимость в течение всей жизни принимать оральные антикоагулянты. При этом необходимо учитывать, что после коррекции митрального порока (МП), в большинстве случаев, технически затруднительно и небезопасно выполнять катетерную абляцию в левом предсердии [6].

Ретроспективный анализ отдаленных результатов у большой группы пациентов, показал, что ФП сохраняется у 96% пациентов с дооперационной пароксизмальной ФП [1, 2, 6]. Даже на фоне регулярной профилактической антиаритмической терапии у значительной части пациентов случаются рецидивы ФП после хирургической коррекции клапанных пороков, а у 50% пациентов в течение года устанавливается постоянная форма ФП. Наличие ФП в послеоперационном периоде ухудшает показатели толерантности пациентов к физической нагрузке и значимо редуцирует их качество жизни. Кроме того, сохранение ФП во многом определяет выживаемость пациентов в отдаленном пе-

риоде, которая составляет 92% за пять лет после коррекции МП у пациентов с СР и только 77% у больных с ФП [7]. Поэтому целью исследования явилась оценка отдаленных результатов левопредсердной модификации процедуры maze в сравнении с изоляцией легочных вен в хирургическом лечении пароксизмальной фибрилляции предсердий, проводимом одновременно с коррекцией пороков митрального клапана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 112 пациентов с пароксизмальной ФП и пороком митрального клапана (МК). Набор клинического материала проводился с февраля 2008 по май 2013 года. Во всех случаях, основным показанием к хирургическому вмешательству был гемодинамически значимый МП. Исследование было спланировано как проспективное одноцентровое, рандомизированное, включающее две группы пациентов. В первой группе выполнялась радиочастотная изоляция легочных вен (ЛВ) и ушка левого предсердия (ЛП); во второй группе пациентам выполнялась полная левопредсердная модификация процедуры maze IV (рис. 1). Все участники имели симптомную пароксизмальную ФП, подтвержденную стандартной электрокардиограммой (ЭКГ) или при холтеровском мониторинге ЭКГ. Нами не было выявлено достоверных

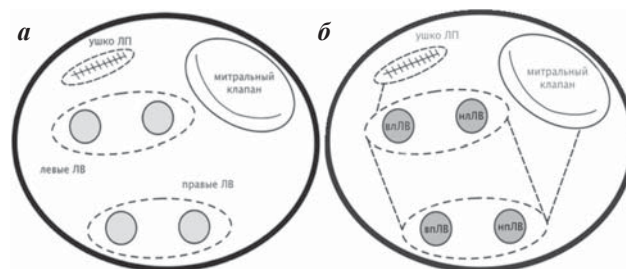


Рис. 1. Схема абляции: а - изоляция легочных вен (1-ая группа), б - абляция левого предсердия (2-ая группа).

отличий в дооперационных характеристиках пациентов двух групп (табл. 1).

Статистической обработке с помощью пакета программ Stata 10.0 были подвергнуты данные предоперационного и интраоперационного исследования пациентов, результаты ближайшего и отдаленного послеоперационных периодов. Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовались параметрические методы (вычисление средних значений и стандартных отклонений); для количественных признаков с распределением отличным от нормального и качественных порядковых признаков использовались непараметрические методы - вычисление медиан и соответствующих интервалов между 25 и 75 перцентилем (Q1;Q3); для качественных номиналь-

ных признаков - относительные частоты в процентах. В ходе статистического анализа выборочных данных применялись методы и средства, относящиеся к следующим основным разделам математической статистики: предварительная обработка данных, описательная статистика (графический анализ, исследование законов распределения данных, расчет основных статистических характеристик); статистическая проверка гипотез (t-критерий Стьюдента и F-критерий); анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2), для оценки существенности различий в группах применяли многопараметрическую методику ANOVA, сравнение множественных параметрических данных выполнялось с поправкой Бонферрони. Выявление независимых предикторов рецидивов ФП проводилось с использованием регрессионного анализа Кокса. Сравнительный анализ кривых свободы от ФП проводился с помощью лог-рангового критерия (log-rank test), что графически выражалось по методу Каплан-Майер. Уровень значимости принят равным 0,05, что соответствует критериям медико-биологических исследований.

Таблица 1.

Дооперационная характеристика пациентов

	1-ая группа (n=56)	2-ая группа (n=56)	p
Средний возраст, лет	53,9±7,2	52,5±7,7	0,32
Женский пол, n (%)	38 (67,9%)	36(64,2%)	0,84
ИМТ, кг/м ²	28,4±4,7	27,2±4,0	0,16
II ФК ХСН (NYHA)	12 (21,4%)	8 (14,3%)	0,32
III ФК ХСН (NYHA)	44 (78,6%)	48 (85,7%)	
Длительность ФП, мес.	22,8 [17,3; 28,3]	22,8 [17,1; 28,4]	0,99
ТИА/ОНМК	3 (5,4%)	2 (3,6%)	0,65
Артериальная гипертензия	24 (42,9%)	18 (32,1%)	0,24
Сахарный диабет	2 (3,6%)	3 (5,8%)	0,66
Поперечный размер ЛП, см	5,9±0,7	6,1±0,7	0,29
Этиология клапанного порока			
ХРБС	42 (75%)	47 (83,9%)	0,49
ДСТ	10 (17,9%)	7 (12,5%)	0,43
Излеченный ИЭ	4 (7,1%)	2 (3,6%)	0,40

где, ИМТ - индекс массы тела, ФК - функциональный класс, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ФП - фибрилляция предсердий, ТИА - транзиторная ишемическая атака, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЛП - левое предсердие, ХРБС - хроническая ревматическая болезнь сердца, ДСТ - дисплазия соединительной ткани, ИЭ - инфекционный эндокардит

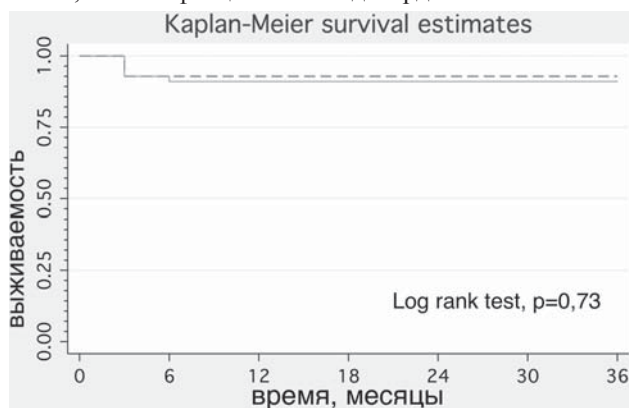


Рис. 2. Актуарные кривые выживаемости пациентов (пунктирная линия - 1-ая группа, сплошная - 2-ая группа).

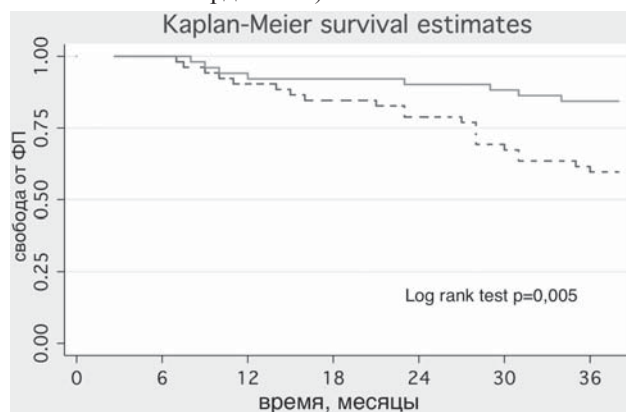


Рис. 3. Свобода от ФП по данным имплантированного рекордера Reveal XT (пунктирная линия - 1-ая группа, сплошная - 2-ая группа).

Выживаемость в течение 36 месяцев достоверно не отличалась между группами (Log rank test, $p=0,73$), составив $92,9\pm 3,4\%$ (95% ДИ, 82,1-97,3%) для пациентов 1-ой группы и $91,1\pm 3,8\%$ (95% ДИ, 79,9-96,2%) для пациентов 2-ой группы (рис. 2). В двух случаях среди пациентов 2-ой группы причиной летального исхода на отдаленном этапе являлся тромбоз механического протеза МК в связи с неадекватной антикоагулянтной терапией (неоднократно регистрировались значения МНО менее 2,0).

Свободу от ФП, оценивали начиная с третьего месяца после операции, после завершения «слепого периода». В течение всего «слепого периода» пациенты получали антиаритмическую терапию амиодароном ($n=103$), при наличии противопоказаний к его назначению 9 пациентов получали β -адреноблокаторы. Через 3 месяца после операции проводилась отмена антиаритмической терапии. Далее, согласно дизайну исследования через 6, 12, 24 и 36 месяцев, пациенты проходили контрольное обследование. Информация

считывалась с аппаратов длительного ЭКГ-мониторирования с помощью программатора (Medtronic, Inc) на очной консультации или по месту жительства, после чего файл расшифровывался и оценивался специалистом-аритмологом нашего института. На момент первого контрольного обследования, через 6 месяцев после операции (оценивался период с 3-х до 6 месяцев), все пациенты в обеих группах были свободны от ФП. При втором контрольном обследовании (12 месяцев после операции), в 1-ой группе $90,4\pm 4,1\%$ (95% ДИ; 78,4-95,9%) пациентов были свободны от ФП (здесь и далее, согласно критерию длительность ФП < 0,5% времени). Во 2-ой группе $94,1\pm 3,3\%$ пациентов (95% ДИ; 82,9-98,1%) были полностью свободны от ФП (ФП < 0,5% времени). При третьем контрольном обследовании (24 месяца после операции) в 1-ой группе $78,9\pm 5,7\%$ пациента (95% ДИ; 65,1-87,7%) были свободны от ФП; во 2-ой группе $90,2\pm 4,2\%$ пациентов (95% ДИ; 78,0-95,8%). На момент последнего исследования (36 месяцев пос-

Таблица 2.

Данные эхокардиографии

	Период измерения	1-ая группа (n=56)	2-ая группа (n=56)	p
Стеноз митрального клапана				
ФВ ЛЖ, %	до операции	67,0 (66,8; 69,2)	63,5 (61,7; 66,3)	0,11
	после операции	65,5 (64,8; 67,0)	62,0 (61,0; 63,0)	0,35
КДО ЛЖ, мл	до операции	107,5 (106,3; 109,0)	98,5 (96,7; 100,6)	0,93
	после операции	90,0 (87,0; 97,0)	100,0 (100,0; 109,3)	0,11
КСО ЛЖ, мл	до операции	33,0 (31,8; 35,0)	39,0 (32,0; 40,6)	0,25
	после операции	30,0 (29,8; 32,0)	36,0 (34,1; 40,3)	0,28
РДЛА, мм. рт. ст.	до операции	50,0 (48,3; 51,0)	47,0 (45,7; 48,0)	0,46
	после операции	32,0 (32,0; 32,2)*	32,0 (32,0; 32,6)*	0,83
Недостаточность митрального клапана				
ФВ ЛЖ, %	до операции	66,0 (65,0; 68,0)	61,5 (60,0; 63,8)	0,49
	после операции	62,5 (61,8; 63,1)	59,0 (58,2; 59,8)	0,19
КДО ЛЖ, мл	до операции	149,5 (142,2; 158,4)	179,0 (174,6; 185,0)	0,19
	после операции	113,5 (109,8; 117,4)*	124,0 (118,6; 132,5)*	0,53
КСО ЛЖ, мл	до операции	46,5 (41,8; 53,3)	60,0 (53,6; 64,8)	0,12
	после операции	43,0 (39,8; 44,3)*	44,5 (39,6; 49,4)*	0,65
РДЛА, мм. рт. ст.	до операции	42,5 (40,0; 48,1)	53,5 (52,0; 55,0)	0,07
	после операции	30,0 (30,0; 31,1)*	34,5 (33,2; 35,8)*	0,22
Сочетанный порок митрального клапана				
ФВ ЛЖ, %	до операции	65,5 (64,0; 67,0)	67,5 (66,4; 70,5)	0,24
	после операции	61,0 (57,5; 54,5)	62,0 (61,0; 63,6)	0,82
КДО ЛЖ, мл	до операции	126,0 (123,4; 131,7)	107,0 (105,1; 115,0)	0,13
	после операции	112,0 (97,7; 127,8)	102,5 (98,9; 103,0)	0,18
КСО ЛЖ, мл	до операции	42,0 (41,0; 44,0)	32,5 (30,8; 38,0)	0,15
	после операции	34,5 (30,5; 45,3)	33,0 (24,9; 38,6)	0,23
РДЛА, мм. рт. ст.	до операции	47,5 (45,3; 51,0)	45,5 (41,9; 46,6)	0,69
	после операции	33,5 (31,4; 34,5)*	31,0 (30,0; 33,9)*	0,93

где, ФВ - фракция выброса, ЛЖ - левый желудочек, КДО и КСО - конечные диастолический и систолический объемы, РДЛА - расчетное давление в легочной артерии, * - достоверность различий ($p<0,05$) в послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным.

ле операции), в 1-ой группе 57,9±7,3% пациента (95% ДИ; 42,5-70,6%) считались ответившими на лечение, а во 2-ой группе 84,3±5,1% пациента (95% ДИ; 71,1-91,8%). Межгрупповые различия в свободе от ФП к концу исследования были статистически достоверными (log-rank test, $p=0,005$) (рис. 3). Однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, показал, что предикторами возврата ФП в отдаленном периоде являются: давление в легочной артерии до операции - ОР 0,96 (95% ДИ; 0,92-0,99; $p = 0,03$); группа с изоляцией ЛВ - ОР 0,34 (95% ДИ; 0,15-0,80; $p = 0,01$) и возраст пациентов - ОР 1,05 (95% ДИ; 1,0-1,10; $p = 0,04$). Дальнейший многофакторный регрессионный анализ выявил, что предикторами возврата ФП являются группа с изоляцией ЛВ - ОР 0,35 (95% ДИ; 0,16-0,80; $p = 0,01$) и давление в легочной артерии - ОР 0,96 (95% ДИ; 0,93-1,0; $p = 0,03$).

По сравнению с дооперационными данными, отмечено обратное ремоделирование сердца уже в

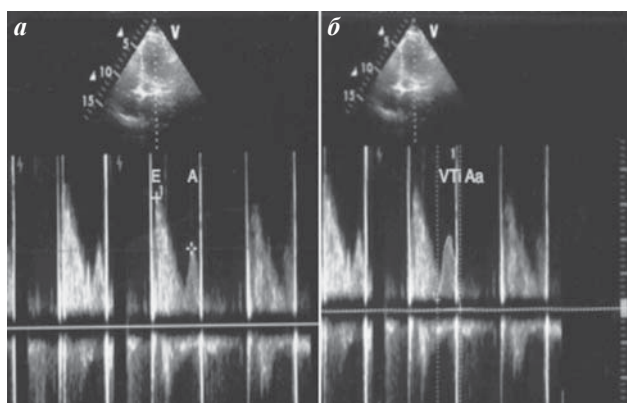


Рис. 4. Данные эхокардиографии: а - наличие пика А при оценке трансмитрального потока, б - интеграл Аа.

ближайшем послеоперационном периоде в обеих группах у пациентов с недостаточностью МК. Также отмечается снижение давления в легочной артерии у пациентов во всех группах. Данные ремоделирования сердца показаны в табл. 2. Статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено ни по одному из оцениваемых параметров.

Изучение транспортной функции предсердий проводилось у пациентов на фоне СР. У всех пациентов обеих групп, как на этапе выписки, так и в отдаленном периоде регистрировался трансмитральный пик А, как первый критерий оценки активного контрактильного компонента ЛП (рис. 4). По данным однофакторного дисперсионного анализа повторных наблюдений выявлено наличие статистически значимых различий между средними значениями трансмитрального пика А пациентов до и после операции в обеих группах ($p<0,001$), а также, между средними значениями в послеоперационном периоде и на этапе отдаленного наблюдения 36 месяцев ($p<0,001$). Однако не обнаружено статистически значимых различий между группами, ни на этапе раннего послеоперационного периода, ни при отдаленном наблюдении ни по одному из параметров трансмитрального потока (t - критерий), табл. 3.

На основании скорость-временных интегралов VTИ была рассчитана контрактильная фракция ЛП (рис. 4). Не обнаружено статистически значимых различий активной контрактильной фракции ЛП между обеими группами ни на одном из этапов наблюдения (t - критерий), однако, при проведении дисперсионного анализа повторных наблюдений выявлено наличие статистически значимых различий между средними значениями данного параметра - отмечено статистически значимое снижение активной контрактильной фракции

Таблица 3.

Параметры трансмитрального потока

	Период измерения	1-ая группа (n=56)	2-ая группа (n=56)	p
Трансмитральный пик А, м/с $F_{6/112df} = 83,36; p < 0,001$	до операции	1,39±0,45	1,43±0,38	0,23
	после операции	1,11±0,28*	1,16±0,29*	0,25
	отдаленный период	0,83±0,19**	0,84±0,18**	0,81
Интеграл Аа, см $F_{6/112df} = 91,70; p < 0,001$	до операции	18,38±6,95	21,09±6,46	0,18
	после операции	9,92±3,75*	10,85±3,73*	0,21
	отдаленный период	9,65±4,01	9,98±4,37	0,72
Трансмитральный пик Е, м/с $F_{6/112df} = 77,88; p < 0,001$	до операции	1,91±0,22	1,89±0,23	0,67
	после операции	1,47±0,23*	1,53±0,24*	0,24
	отдаленный период	1,34±0,30	1,33±0,34	0,87
Интеграл Еа, см $F_{6/112df} = 116,60; p < 0,001$	до операции	56,67±23,57	53,59±23,29	0,50
	после операции	20,37±6,61*	22,83±7,13*	0,32
	отдаленный период	26,05±10,76	31,21±9,63	0,14
Трансмитральный Е/А, $F_{6/112df} = 2,33; p = 0,06$	до операции	1,32±0,92	1,35±0,67	0,39
	после операции	1,43±0,42	1,42±0,49	0,85
	отдаленный период	1,66±0,73	1,52±0,54	0,49

где, приведены данные однофакторного дисперсионного анализа повторных наблюдений, * и ** - достоверность различий ($p<0,001$) в послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным и в отдаленном периоде по сравнению с дооперационным, соответственно

в раннем послеоперационном периоде с возвращением этих параметров к исходному уровню в отдаленном периоде ($F_{6/112df} = 12,57$; $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ФП, являясь одной из наиболее распространенных тахикардий, значительно влияет на качество жизни, заболеваемость и смертность [1, 2, 4]. Из всех клапанных пороков течение именно МП чаще всего осложняется ФП, которая диагностируется у более чем 60% пациентов к моменту операции, и примерно у 80% из них она сохраняется после хирургической коррекции порока [3, 4, 6]. Появление данной аритмии у пациентов с клапанными пороками существенно утяжеляет естественное течение основного заболевания [6]. Во-первых, потеря предсердного сокращения при ФП приводит к формированию внутрисердечного тромбоза с существенным риском системных тромбоэмболий. Следует также отметить, что пароксизмальная ФП является первой ступенью в развитии данной аритмии, с последовательным переходом её в персистирующую и длительно персистирующую форму, с минимальными шансами осуществления ритм контролирующей стратегии. Во-вторых, нерегулярный ритм и высокая частота желудочковых сокращений ухудшает функцию желудочков, приводя к аритмогенной кардиомиопатии [8].

Данная работа является первым проспективным рандомизированным исследованием сравнивающим эффективность двух различных стратегий сопутствующей хирургической абляции при коррекции клапанных пороков сердца. Следует отметить, что в наше исследование была включена гомогенная когорта пациентов, только с пороками МК и пароксизмальной формой ФП, что определяет значимость данного исследования и достоверность полученных результатов [9].

Главным результатом данного исследования явилось то, что левопредсердная модификация процедуры maze у пациентов с пароксизмальной ФП была достоверно более эффективна, чем только изоляция ЛВ. При проведении многофакторной логистической регрессии независимыми предикторами пароксизмов ФП в отдаленном послеоперационном периоде явились именно схема процедуры абляции и легочная гипертензия. Интересным является тот факт, что при проведении многофакторного регрессионного анализа, ни один из традиционных факторов возврата ФП (размер ЛП, длительность анамнеза пароксизмов) не показал своего значения.

На современном этапе общепринятой является теория, говорящая о том, что основной механизм возникновения пароксизмальной ФП заключен в мышечных муфтах ЛВ [10]. Но данная теория была доказана у пациентов с изолированной пароксизмальной формой ФП, без каких-либо структурных кардиальных нарушений.

Единственное исследование подобное нашей работе было представлено M.Gillinov и соавт. на отобранной когорте пациентов с пароксизмальной ФП. Они показали, что схема абляции статистичес-

ки достоверно не влияет на возникновение пароксизмов ФП в отдаленном периоде. Однако ими для анализа пароксизмов в послеоперационном и отдаленном периоде был использован несовершенный инструмент - анализ дискретных ЭКГ [11]. Очевидным является тот факт, что любые интермиттирующие методы мониторинга сердечного ритма, которые, на сегодняшний день, являются наиболее распространенным инструментом для оценки результатов абляции, имеют значительно ограниченные возможности, особенно у пациентов с пароксизмальными нарушениями ритма. Преимуществом нашего исследования явилось использование длительного непрерывного мониторинга сердечного ритма, позволяющего более точно и надежно детектировать эпизоды возникновения ФП, что также подтверждается рядом работ [12, 13].

Достоверно более высокая свобода от возврата ФП среди пациентов, которым выполнена ЛП модификация процедуры maze в сравнении с изоляцией ЛВ, может поддерживать гипотезу, что поражение митрального клапана, со значимой дилатацией ЛП и повышением давления в нем тесно связаны с электрофизиологическими изменениями во всем ЛП. Поэтому ФП обусловлена не только триггерной активностью в муфтах ЛВ.

Высокая эффективность полной электрической изоляции задней стенки ЛП, при процедуре maze, была четко показана коллективом авторов из Вашингтонского университета под руководством R.Domiano в 2008 году. В данном исследовании проводилось сравнение двух абляционных стратегий (box lesion и not box lesion пациентов с пороками МК), при этом более 60% больных имели пароксизмальную ФП. Результаты показали более высокую свободу от ФП, в группе пациентов которым выполнена полная изоляция задней стенки ЛП [14]. Данный факт является косвенным доказательством того, что механизм возникновения ФП заключен не только в триггерной активности ЛВ, даже у пациентов с пароксизмальной ФП. Важную роль играет вся задняя стенка ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что выполнение левопредсердной модификации процедуры maze у пациентов с пароксизмальной формой ФП, при одномоментной коррекции митрального порока, демонстрирует более высокую свободу от ее возврата на этапе отдаленного наблюдения, в сравнении с изоляцией ЛВ. При анализе предикторов возврата ФП в отдаленном периоде были отмечены неполноценная схема процедуры абляции и повышенное давление в легочной артерии.

Процессы послеоперационного ремоделирования левого желудочка по данным эхокардиографии значимо не отличались между группами. Основные изменения наблюдались у пациентов обеих групп с исходной митральной недостаточностью и заключались в редукции полости левого желудочка, в то время как у пациентов с митральным стенозом значимого ремоделирования левого желудочка не выявлено.

Независимо от схемы абляции в обеих группах отмечено статистически значимое снижение активной фракции ЛП в раннем послеоперационном периоде с возвращением этих параметров к исходному уровню на этапе отдаленного наблюдения, при этом не выяв-

лено значимых различий данного показателя между группами ни на одном из этапов наблюдения.

Конфликт интересов не заявляется.

Работа выполняется при поддержке гранта Президента Российской Федерации [МД-5046.2015.7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-1678. Epub 2016 Aug 27.
2. Васковский В.А., Сергуладзе С.Ю. Возможности и перспективы хирургического лечения фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2016; 13(2): 64-72. DOI:10.15275/annaritmol.2016.2.1
3. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation during Mitral-Valve Surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399-1409.
4. Cheng D, Ad N, Martin J, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery (a meta-analysis and systematic review) // *Innovations*. 2010. Vol. 5. P. 84-96.
5. Hart R, Pearce L, Rothbart R, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183-7.
6. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Шмуль А.В. и соавт. Результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у пациентов с пороками сердца // *Анналы аритмологии*. 2012. Т. 9. № 4. С. 14-22.
7. Lee R, McCarthy PM, Wang EC, et al. Midterm survival in patients treated for atrial fibrillation: a propensity-matched comparison to patients without a history of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:1341-1351.
8. Бокерия Л.А., Мироненко М.Ю., Мироненко В.А. с соавт. Ассоциированная с фибрилляцией предсердий тяжелая митральная и трикуспидальная недостаточ-
- ность на фоне аннулодилатации. *Анналы аритмологии*. 2016; 13(1): 23-28. DOI:10.15275/annaritmol.2016.1.3
9. Bogachev-Prokophiev A, Zheleznev S, Pivkin A, et al. Assessment of concomitant paroxysmal atrial fibrillation ablation in mitral valve surgery patients based on continuous monitoring: does a different lesion set matter? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Feb;18(2):177-81; discussion 182. doi: 10.1093/icvts/ivt461.
10. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
11. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: Predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1653-60.
12. Charitos E, Ziegler P, Stierle U, et al. Long-term outcomes after surgical ablation for atrial fibrillation in patients with continuous heart rhythm monitoring devices. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Dec;21(6):712-21. doi: 10.1093/icvts/ivv248. Epub 2015 Sep 10.
13. Bogachev-Prokophiev A, Zheleznev S, Romanov A, et al. Ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery: 1-year results through continuous subcutaneous monitoring. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Jul;15(1):37-41. doi: 10.1093/icvts/ivs053.
14. Voeller RK, Bailey MS, Zierer A, et al. Isolating the entire posterior left atrium improves surgical outcomes after the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 870-7.

СОЧЕТАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

*А.В.Богачев-Прокофьев, А.Н.Пивкин, Я.В.Сырцева, С.И.Железнев,
А.В.Афанасьев, Р.М.Шарифулин, А.М.Караськов*

С целью оценки отдаленных результатов левопредсердной модификации процедуры maze в сравнении с изоляцией легочных вен в хирургическом лечении пароксизмальной фибрилляции предсердий (ПФП), проводимом одновременно с коррекцией пороков митрального клапана (ПМК) обследованы и прооперированы 112 пациентов с ПФП и ПМК. В первой группе выполнялась радиочастотная изоляция (РЧИ) легочных вен (ЛВ) и ушка левого предсердия (ЛП); во второй группе пациентам выполнялась полная левопредсердная модификация процедуры maze IV. Выживаемость в течение 36 месяцев достоверно не отличалась между группами (Log rank test, $p=0,73$), составив $92,9\pm 3,4\%$ (95% ДИ, $82,1-97,3\%$) для пациентов 1-ой группы и $91,1\pm 3,8\%$ (95% ДИ, $79,9-96,2\%$) для пациентов 2-ой группы. В двух случаях среди пациентов 2-ой группы причиной летального исхода на отдаленном этапе являлся тромбоз механического протеза МК в связи с неадекватной антикоагулянтной терапией. Свободу от ФП, оценивали начиная с третьего месяца после операции, после завершения «слепого периода». В течение всего «слепого периода» пациенты получали антиаритмическую терапию амиодароном ($n=103$), при наличии противопоказаний к его назначению 9 пациентов получали β -адреноблокаторы. Через 3 месяца после операции проводилась отмена антиаритмической терапии. Далее, согласно дизайну исследования через 6, 12, 24 и 36 месяцев, пациенты проходили контрольное обследование. Информация считывалась с аппаратов длительного ЭКГ-мониторирования. Через 6 месяцев после операции (оценивался период с 3-х до 6 месяцев), все пациенты в обеих группах были свободны от ФП. Через 12 месяцев в 1-ой группе $90,4\pm 4,1\%$, а во 2-ой группе $94,1\pm 3,3\%$ пациентов были свободны от ФП. Через 24 месяца в 1-ой группе $78,9\pm 5,7\%$ и $90,2\pm 4,2\%$ пациентов во 2-ой группе были свободны от ФП. Через 36 месяцев после операции в 1-ой группе $57,9\pm 7,3\%$, а во 2-ой группе $84,3\pm 5,1\%$ пациента считались ответившими на лечение. Межгрупповые различия в свободе от ФП к концу ис-

следования были статистически достоверными (log-rank test, $p=0,005$). Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что выполнение левопредсердной модификации процедуры maze у пациентов с ПФП, при одномоментной коррекции ПМК, демонстрирует более высокую свободу от ее возврата на этапе отдаленного наблюдения, в сравнении с изоляцией ЛВ.

COMBINED TREATMENT OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS
WITH MITRAL VALVE DISEASE: ANALYSIS OF LONG-TERM OUTCOMES

*A.V. Bogachev-Prokofyev, A.N. Pivkin, Ya.V. Syrtseva, S.I. Zheleznev,
A.V. Afanasyev, R.M. Sharifulin, A.M. Karaskov*

To study long-term outcomes of the left atrial modification of maze procedure as compared with pulmonary vein isolation for surgical treatment of paroxysmal atrial fibrillation (AF) conducted simultaneously with correction of mitral valve disease, 112 patients with paroxysmal AF and mitral valve disease were assessed and surgically treated. In Group I, radiofrequency isolation of pulmonary veins and the left atrial appendage was performed; in Group II, the complete left atrial modification of maze IV procedure was made. The 36 month survival was similar in both study groups (Log rank test, $p=0.73$): $92.9\pm 3.4\%$ (95% CI: 82.1 97.3%) in Group I and $91.1\pm 3.8\%$ (95% CI: 79.9 96.2%) in Group II. In two cases, the thrombosis of mechanic prosthetic mitral valve due to inadequate anticoagulant therapy caused death in Group II.

Freedom of AF was evaluated after the “blind period” starting from the third month after the surgical intervention. Throughout the “blind period”, the patients received antiarrhythmic therapy with amiodarone ($n=103$); 9 patients with contraindications to amiodarone received β adrenoblockers. Three months after the surgery, the antiarrhythmic therapy was discontinued. Then, according to the study design, the patients underwent control examinations in 6, 12, 24, and 36 months. The information was read from the devices for long-term monitoring. Six months after the surgery (the period starting from the 3rd month through the 6th month), all patients in both groups were free of AF. In 12 months, $90.4\pm 4.1\%$ and $94.1\pm 3.3\%$ of patients in Group I and II, respectively, were free of AF. In 24 months, $78.9\pm 5.7\%$ and $90.2\pm 4.2\%$ of patients in Group I and II, respectively, were free of AF. In 36 months, $57.9\pm 7.3\%$ and $84.3\pm 5.1\%$ of patients in Group I and II, respectively, were considered responders. The difference between Group I and Group II in freedom of AF by the end of study was statistically significant (Log rank test, $p=0.005$). Thus, the study showed that the left atrial modification of maze procedure in patients with paroxysmal AF conducted simultaneously with the surgical correction of mitral valve disease showed a higher freedom from its recurrence during the long-term follow-up as compared with the pulmonary vein isolation.

В.И.Стеклов¹, А.А.Серговец¹, Ф.Г.Рзаев², М.В.Емельяненко¹, Д.А.Морозов¹

ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ НИЖНЕГО ПЕРЕШЕЙКА

¹ФКУ «ЦВКГ имени П.В.Мандрыка» МО РФ, ²ГБУЗ «ГКБ им. И.В.Давыдовского ДЗМ», Москва

С целью изучения клинических, эхокардиографических и электрофизиологических предикторов возникновения фибрилляции предсердий у больных, которым была выполнена радиочастотная катетерная абляция нижнего перешейка правого предсердия в связи с типичным трепетанием предсердий, обследовано и прооперировано 209 пациентов.

Ключевые слова: типичное трепетание предсердий, правое предсердие, радиочастотная катетерная абляция, фибрилляция предсердий, интраоперационный провокационный тест, митральная регургитация, фракция выброса левого желудочка.

To study clinical, echocardiographic, and electrophysiological predictors of development of atrial fibrillation in patients after radiofrequency catheter ablation of the lower isthmus of the right atrium due to typical atrial flutter, 209 patients were examined and treated.

Key words: typical atrial flutter, right atrium, radiofrequency catheter ablation, atrial fibrillation, intra-operation provocation test, mitral regurgitation, left ventricular ejection fraction.

В настоящее время основным методом лечения больных с типичным трепетанием предсердий (ТТП) является радиочастотная катетерная абляция (РЧА) нижнего перешейка (НП) правого предсердия (ПП). Эффективность РЧА ТТП приближается к 100% с относительно незначительным количеством (5-10%) рецидивов аритмии при длительном наблюдении [1, 3-5, 7, 9]. Однако около 30% пациентов в послеоперационном периоде испытывают приступообразные сердцебиения, обусловленные главным образом развитием пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) [2-10]. Тем не менее, недостаточно информации, особенно в отечественной литературе, о причинах, частоте, времени возникновения ФП после РЧА НП. Своевременная идентификация пациентов с высоким риском развития ФП может способствовать оптимальному выбору объема операции у пациентов с ТТП и адекватного послеоперационного их ведения. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение клинических, эхокардиографических и электрофизиологических предикторов фибрилляции предсердий у больных типичным трепетанием предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 209 пациентов, которым выполнялась операция РЧА НП по поводу ТТП. Перед проведением операции РЧА все пациенты подписывали информированное добровольное письменное согласие процедуру. В условиях рентгенооперационной проводилась одновременная запись поверхностной ЭКГ в 12 отведениях и биполярных внутрисердечных эндограмм из различных участков эндокарда с помощью системы гемодинамического и электрофизиологического (ЭФ) мониторинга.

Методика операции РЧА НП состояла в следующем. Многополюсные эндокардиальные катетеры позиционировались в полость сердца посредством пункции правой и левой бедренной вены, левой под-

ключичной вены или правой внутренней яремной вены. Использовались три диагностических многополюсных катетера, которые позиционировались: в верхушку правого желудочка, в большую вену сердца с проксимальной парой электродов, расположенной в устье коронарного синуса; третий диагностический двадцатиполюсный катетер располагался вокруг фиброзного кольца трехстворчатого клапана для оценки активации в ПП. Абляционный ирригационный катетер устанавливался в ПП. Радиочастотная (РЧ) энергия наносилась с максимальной температурой 45 °С и максимальной мощностью 45 Вт. Орошение абляционного катетера осуществлялось 0,9% раствором хлористого натрия со скоростью 17-21 мл в минуту. Абляционный катетер устанавливался на область НП с использованием рентгенанатомических ориентиров, а также с помощью оценки предсердных и желудочковых потенциалов, регистрируемых на абляционном катетере. Затем производилось линейное РЧ-воздействие от области септальной створки трехстворчатого клапана до устья нижней полой вены. Операция выполнялась либо на фоне синусового ритма (РЧ-воздействия производились на фоне асинхронной стимуляции ПП), либо на фоне ТТП. В этом случае линейное воздействие осуществлялось в указанной зоне до момента купирования пароксизма ТТП, а последующие РЧ-воздействия осуществлялись на фоне асинхронной стимуляции ПП. Целью операции было создание линии полного блока проведения импульса между НП и устьем нижней полой вены (нижний истмус).

Если создание блокады в этом месте было безуспешным - проводилось следующее линейное РЧ-воздействие в септальном истмусе (линия между устьем коронарного синуса и нижней полой вены). В случае безуспешности создания блокады проведения в НП линейное воздействие проводилось в латеральной области (латеральный перешеек). Операция считалась успешной в случае верификации критериев полного двунаправленного блока проведения импульса в ПП.

После достижения двунаправленной блокады проведения импульса в НП всем пациентам выполнялся модифицированный интраоперационный провокационный (МИП) тест с целью индукции трепетания и/или фибрилляции предсердий. Данный ЭФ тест проводился по стандартизированной нами методике с применением протокола возрастающе-ушащающей сверхчастой стимуляции ПП из области устья коронарного синуса. В этом протоколе эндокардиальная сверхчастая стимуляция предсердий осуществлялась с проксимальной пары электродов расположенной в устье коронарного синуса с частотой стимуляции в диапазоне начиная с 200 заканчивая 333 имп/мин и шагом возрастания частоты стимуляции 15 имп/мин с длительностью стимуляции на каждой ступени по 10 секунд. Сила тока наносимого стимула равнялась двукратному значению предела порога стимуляции, длительность - 2 мс. В случае возникновения устойчивого пароксизма ФП (длительностью более 2-х минут) тест считался положительным.

Проводилось послеоперационное наблюдение за пациентами в течение до 5 лет. В зависимости от возникновения ФП, все пациенты были разделены на две группы. В I группу вошло 142 пациента (68%) без постаблационной ФП, во II группу вошло 67 пациентов (32%) с развившейся постаблационной ФП. В этих двух группах была проведена сравнительная оценка качественных и количественных признаков (общеклинических, инструментальных и ЭФ), повлиявших на развитие постаблационной ФП.

Для сравнения двух групп использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа в зависимости от нормальности распределения выборки. Качественные переменные оценивались по наличию взаимосвязи между парами признаков с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Оценка связи проводилась с помощью критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия. Также, проводилась оценка интенсивности связи анализируемых признаков с помощью коэффициента корреляции Крамера (V-коэффициент Крамера). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнения распределений количественных общеклинических, инструментальных и ЭФ признаков в двух группах отражены в табл. 1. У пациентов с постаб-

лационной ФП отмечался достоверно более продолжительный анамнез ТТП (6,9±6 лет, p<0,0001) до операции РЧА, нежели в группе без ФП (3,1±3,6). Также в группе пациентов с возникшей ФП отмечался достоверно больший период анамнеза гипертонической болезни (11,3±9,5 лет, p=0,0022). Среди инструментальных количественных признаков сравнения достоверные различия выявлены по всем показателям артериального давления (АД) и некоторым показателям эхокардиографии. В группе с развившейся постаблационной ФП отмечались достоверно более высокие цифры максимального подъема диастолического (105,9±13,1 мм рт. ст., p=0,0001) и систолического АД (192,7±27,4 мм рт. ст., p<0,0001), в отличие от группы без возникшей ФП;

Таблица 1.

Результаты сравнения групп больных

	Группа I (n=142)	Группа II (n=67)	p*
Возраст, лет	63,8±11,4	64±11,6	0,8601
ИМТ, кг/м ²	28,6±4,6	28,1±3,4	0,7783
ДАА ТТП, лет	3,1±3,6	6,9±6	< 0,0001
ДГА, лет	7,2±6,5	11,3±9,5	0,0022
Макс. САД, мм рт.ст.	171,4±25,2	192,7±27,4	< 0,0001
Макс. ДАД, мм рт.ст.	98,6±11,6	105,9±13,1	0,0001
ПСАД, мм рт.ст.	128,1±8	135,6±10,5	< 0,0001
ПДАД, мм рт.ст.	81,1±5,4	85,1±6,1	< 0,0001
КДД ЛЖ, см	5,3±0,5	5,5±0,6	0,0260
КСД ЛЖ, см	3,7±0,5	3,8±0,7	0,3506
КДО ЛЖ, см	143,2±29,6	158,5±37,7	0,0046
КСО ЛЖ, см	61,1±20,6	73,6±26,4	0,0007
ФВ ЛЖ, %	57,1±9,0	54,3±8,6	0,0216
ПЖ, см	3,2±0,3	3,1±0,3	0,8607
ПП, см	3,6±0,6	4,0±0,6	0,0003
ЛП, см	4,3±0,6	4,3±0,5	0,3106
ММЛЖ, г	195,0±43,6	190,3±32,6	0,4700
ДО РЧА НП, мин	98,5±44,4	108,6±43,4	0,1132
Длительность R-скопии, мин	18±14,4	17,3±9,6	0,4675
Количество РЧ-воздействий	13,9±9	13,3±5,1	0,4749
МТ РЧ-воздействия, °С	44±2,5	46,8±7,4	0,0684
ММ РЧ-воздействия, Вт	45,8±2,4	45,8±3	0,6823
МП РЧ-воздействия, с	123,5±73	102,4±44,7	0,0046

здесь и далее, * - критерий Ван дер Вардена, ИМТ - индекс массы тела, ДАА - длительность аритмического анамнеза, ТТП - типичное трепетание предсердий, ДГА - длительность гипертонического анамнеза, Макс. - максимальные цифры, САД - систолическое артериальное давление (АД), ДАД - диастолическое АД, ПСАД и ПДАД - повседневные САД и ДАД, КДД и КСД - конечные диастолический и систолический диаметры, ЛЖ - левый желудочек, КДО и КСО - конечные диастолический и систолический объемы, ФВ - фракция выброса, ПЖ - правый желудочек, ПП и ЛП - правое и левое предсердия, ММЛЖ - масса миокарда ЛЖ, ДО - длительность операции, РЧА - радиочастотная (РЧ) абляция, НП - нижний перешеек, МТ - максимальная температура, ММ - максимальная мощность, МП - максимальная продолжительность

достоверно выше были цифры повседневного систолического ($135,6 \pm 10,5$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) и диастолического ($85,1 \pm 6,1$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) АД. Помимо этого, в группе постаблационной ФП выявлены достоверно большие конечные диастолические ($158,5 \pm 37,7$ мл, $p = 0,0046$) и систолические ($73,6 \pm 26,4$, $p = 0,0007$) объемы левого желудочка, а также отмечено достоверно более низкая фракция выброса ($54,3 \pm 8,6$, $p = 0,02$) по сравнению с группой без постаблационной ФП ($57,1 \pm 9,0$, $p = 0,02$). В нашем исследовании средние значения линейного размера левого предсердия достоверно не отличались в двух сравниваемых группах, также как и не выявлено различий в группах по значению массы миокарда левого желудочка.

Среди количественных ЭФ параметров, которые мы регистрировали в процессе проведения РЧА НП выявлено достоверно значимое различие только в длительности радиочастотного воздействия. В группе пациентов с послеоперационной ФП отмечалась меньшая длительность РЧ-воздействия, наносимого на НП в среднем за одну аппликацию в сравнении с группой без ФП ($102,4 \pm 44,7$ и $123,5 \pm 73$ с, $p = 0,0046$). Такие важные показатели как мощность и температура воздействия статистически не отличались в двух сравниваемых группах, а средние значения количества РЧ-воздействий для достижения критериев двунаправленного блока проведения импульса в ПП были практически равными в двух сравниваемых группах.

Значимые результаты оценки наличия статистически достоверной связи возникновения ФП в послеоперационном периоде со всеми качественными признаками отражены в табл. 2. Следует отметить, что

Таблица 2.

Корреляция постаблационной ФП с качественными признаками

	p	КК ¹
Пол	0,4235	0,05
Выраженность симптомов (EHRA)	0,0324	0,1
Синкопе в клинической картине	0,0423	0,1
Эффективность медикаментозной кардиоверсии	<0,0001	0,2
Антиаритмическая терапия (β-адреноблокаторы)	0,0039	0,3
Гипертоническая болезнь в анамнезе	0,1748	0,1
Стенокардия	0,4052	0,1
Постинфарктный кардиосклероз	0,3837	0,1
Экстрасистолия	0,0002	0,3
Анамнез ФП до операции РЧА НП	<0,0001	0,5
Симптомы аритмии после РЧА НП	<0,0001	0,9
Фон операции РЧА НП ²	0,0003	-0,2
РЧА определенной анатомической области НП ³	0,3183	0,1
Критерии эффективности РЧА НП	0,0545	0,1
Индукция ФП (МИП-тест)	<0,0001	0,7

где, КК - коэффициент корреляции, НП - нижний перешеек, МИП-тест - модифицированный интраоперационный провокационный тест, ¹ - Критерий V-Крамера, ² - синусовый ритм / пароксизм ТТП, ³ - нижний истмус / септальный истмус / нижне-септальный истмус

не выявлено статистически значимой связи возникновения постаблационной ФП в зависимости от пола. Выявлена достоверно значимая связь развития ФП в зависимости от клинического течения ТТП до проведения РЧА НП. Наибольший вклад в данную взаимосвязь внесли пациенты с выраженными и легкими симптомами аритмии по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association). Наиболее часто, постаблационная ФП встречалась у пациентов с наличием выраженных симптомов аритмии (у 58% пациентов), нежели у пациентов с легкими симптомами (у 24% пациентов). У 7,5% пациентов с постаблационной ФП отмечались инвалидизирующие симптомы ТТП и у оставшихся 10,5% пациентов - отсутствие каких-либо симптомов аритмии. У 8 пациентов из группы постаблационной ФП выявлены синкопальные состояния до РЧА НП. Нами выявлена взаимосвязь постаблационной ФП с эффективностью медикаментозной кардиоверсии дооперационного пароксизма ТТП. Наиболее чаще постаблационная ФП наблюдалась у тех пациентов, у которых была успешно выполнена медикаментозная кардиоверсия с целью восстановления синусового ритма (в/в инфузия кордарона, либо инфузия новокаинамида), реже ФП возникала у пациентов с некупирующимся пароксизмом дооперационного ТТП. Реже всего ФП возникала у пациентов, принимавших в качестве антиаритмической терапии препараты II класса по классификации E. Vaughan Williams (постаблационная ФП ассоциировалась только с 9 (13%) пациентами, принимавшими бета-адреноблокаторы, $p = 0,0039$, $r = 0,31$), чаще постаблационная ФП встречалась у пациентов, принимавших комбинированную антиаритмическую терапию (29 (43%) пациентов из 67 принимали комбинированную антиаритмическую терапию). Достоверно чаще ФП возникала у лиц ($n = 36$, 53,7%) с наличием до операции РЧА НП предсердной экстрасистолии, у остальных 6 пациентов отмечалась желудочковая экстрасистолия и у оставшихся 22 (32,8%) предсердная или желудочковая эктопия не регистрировалась.

Послеоперационная ФП встречалась достоверно чаще у пациентов с наличием ФП в анамнезе до РЧА НП - из 67 пациентов с постаблационной ФП у 38 (55%) регистрировался ранее, как минимум, один пароксизм ФП. Наибольшую силу связи возникновения послеоперационной ФП при анализе сопряженности мы выявили с симптомами аритмии, возникшими после РЧА НП. У подавляющего большинства пациентов с постаблационной ФП отмечалась та или иная симптоматика аритмического синдрома - у 64 (95,5%) пациентов отмечались симптомы аритмии после РЧА НП. Отмечается высокий коэффициент корреляции данной взаимосвязи. Поскольку данный признак проявляется уже после РЧА НП, его прогностическая значимость в ранней диагностике ФП нами не учитывалась.

Среди качественных эхокардиографических параметров нами отмечена достовер-

но значимая взаимосвязь возникновения послеоперационной ФП с наличием митральной недостаточности. Выявлена достоверно значимая взаимосвязь возникновения постаблационной ФП в зависимости от того, на фоне какого ритма выполнялась операция РЧА НП. Наиболее часто ФП возникала в послеоперационном периоде у тех пациентов, которым РЧА НП мы выполняли на фоне синусового ритма. В группе с постаблационной ФП у 39 (58%) пациентов операция РЧА НП выполнялась на фоне синусового ритма. И наоборот, достоверно реже постаблационная ФП возникала у пациентов, которым РЧА НП проводилась на фоне ТТП.

Наивысшая корреляция возникновения послеоперационной ФП выявлена с положительным МИП-тестом, зафиксированным у 58 (86,5%) больных 2-ой группы. Уровень значимости взаимосвязи этих двух признаков составил менее 0,0001, а коэффициент корреляции V-Крамера был равен 0,7. Следует отметить, что мы стандартизовали методику провокационного теста при проведении контрольного эндо-ЭФИ с целью индукции ФП. Во многих зарубежных и русскоязычных работах, отражающих проведение данного теста, не дается его четкого описания. К примеру, в ранних упоминаниях данного провокационного теста [11] авторы описывают диапазон длины цикла сверхчастой стимуляции от 350 до 180 мс, но не указывают длительность стимуляции, не уточняют изменение шага стимуляции.

Наиболее четкие параметры теста приведены в совместной работе испанских и американских электрофизиологов в 2012 году [6]. Они довольно подробно описывают протокол сверхчастой стимуляции правого и левого предсердий для индукции ФП, вплоть до указания силы тока (10 мА) и длительности стимула (2 мс), но не уточняют шаг повышения частоты стимуляции. Самое точное на наш взгляд описание методики провокационного теста дали американские авторы в своей работе в 2012 году [9]. Они детально описывают параметры стимуляции вплоть до указания шага увлечения частоты стимуляции (снижение длины цикла стимуляции на 10 мс), но на наш взгляд диапазон частоты стимуляции был малым (длина цикла стимуляции в диапазоне от 250 до 200 мс). Модифицируя провокационный тест, мы основывались на работе, проведенной нами ранее, в которой была получена прогностическая значимость индукционного теста [3]. В настоящем исследовании мы определили более четкие рамки и параметры стимуляции, предлагаем использовать данный МИП-тест для индукции ТП, и ФП. Стандартизовав эту методику с точным указанием параметров стимуляции, мы предлагаем использовать МИП-тест в качестве значимого прогностического ЭФ критерия при определении риска возникновения ФП.

Наиболее значимые исследовательские работы, посвященные этой теме, описывают следующие предикторы. В 1995 году Francois Phillipon с соавторами одним из первых выявил четыре признака, взаимосвязанные с возникновением ФП после РЧА НП [10]. В его исследовании ФП возникла у 26,4% пациентов. Признаки, способствовавшие возникновению ФП: наличие структурного заболевания сердца; наличие в анамнезе ФП; индуцируемый устойчивый пароксизм

ФП после РЧА НП; неэффективность множественной консервативной антиаритмической терапии. Причём, при многофакторном анализе - только индуцируемость пароксизма ФП после РЧА НП явилась предиктором возникновения ФП.

Эту проблему в 2002 году попытался решить коллектив врачей из Франции [7]. В своем исследовании они оценивали возникновение ФП в течение первых 6 месяцев после аблации НП у 96 пациентов. Интересным является тот факт, что авторы оценивали возникновение ФП не только в общей популяции больных, подвергшихся РЧА НП, но также и в подгруппе пациентов без наличия ФП в анамнезе. До них такого разделения больных не отмечалось. ФП возникла в 17% случаев. По данным одномерного анализа факторами риска развития ФП послужили следующие: история ФП; ФВ ЛЖ; размер ЛП; КСО ЛЖ; скорость А-пика по данным эхокардиографии; степень митральной регургитации; длина цикла ТП. По данным многофакторного анализа Коха факторами развития ФП послужили ФВ ЛЖ и анамнез ФП. В подгруппе больных без предшествующей истории ФП фактором риска явилась степень митральной регургитации. Сделан вывод, что митральная регургитация является мощным прогностическим фактором раннего развития ФП.

Еще более объемную работу по изучению факторов риска возникновения ФП у пациентов после РЧА НП провела группа врачей из Италии в пятилетний период с 1996 по 2001 год. Пожалуй, это самое крупное исследование (383 пациента) в этой теме с наиболее длительным периодом послеоперационного наблюдения [5]. Авторы сделали вывод, что кумулятивная вероятность возникновения ФП после аблации НП повышается со временем. Значимая корреляция возникновения ФП выявлена со следующими признаками: анамнез ФП, возраст менее 65 лет и линейный размер левого предсердия более 50 мм.

Интересным представляется исследование в 2013 году иранских врачей M.Naghjoo с соавт. [8]. При анализе 84 пациентов, которым была выполнена операция РЧА НП с последующей оценкой факторов, способствующих возникновению ФП - независимым предиктором ее возникновения явился только индекс массы тела.

Так что же все-таки способствует возникновению ФП у пациентов, перенесших операцию РЧА НП правого предсердия? Однозначного ответа нет. Разные исследования выделяют разные предикторы. На наш взгляд определение и оценка четких признаков, способствующих возникновению ФП после операции РЧА НП необходима по двум причинам. Во-первых, таких пациентов следует относить к группе высокого риска развития ФП для последующего применения адекватной антикоагулянтной терапии. Напротив, пациенты без наличия таких факторов риска - находятся в группе низкого риска развития ФП и им не нужна антикоагулянтная терапия. Во-вторых, пациентам, которым выполняется операция РЧА НП при совокупности определенных факторов риска развития ФП необходимо выполнять одномоментно еще и операцию РЧА устьев легочных вен. Одномоментная РЧА НП и изоляция устьев легочных вен показала высокую эффективность и

позволила сохранить синусовый ритм при длительном наблюдении в 83,3% случаев [2].

На наш взгляд, представляется интересным и научно обоснованным изучение факторов риска, способствующих развитию ФП после выполненной РЧА НП по поводу ТТП. По результатам собственного исследования нами были определены клинико-инструментальные и ЭФ признаки, характеризующие клинический портрет пациента с потенциальным риском возникновения ФП после операции РЧА НП. Такие пациенты, по нашему мнению, подлежат симультанной операции: РЧА НП и изоляции легочных вен. Недавно проведенное исследование [1] показало существенное снижение (на 40%) частоты возникновения ФП у пациентов с изолированным ТТП при превентивной криоизоляции легочных вен в сочетании с аблацией кавотрикуспидального перешейка. К сожалению, исследование имеет относительно небольшой объем выборки (50 пациентов) и ограниченный (12 месяцев) период наблюдения. Тем не менее, превентивная изоляция легочных вен у больных с ТТП с высоким риском постаблационной ФП в сочетании с РЧА НП вполне может быть внедрена в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. У больных с типичным трепетанием предсердий после операции радиочастотной аблации нижнего пе-

решейка правого предсердия фибрилляция предсердий возникает в 32% случаев.

2. Пациенты с развившейся фибрилляцией предсердий после радиочастотной аблации нижнего перешейка правого предсердия имеют более длительный аритмический анамнез самого трепетания предсердий, более длительный гипертензивный анамнез. У них фибрилляция предсердий диагностировалась значительно чаще до операции. В этой группе отмечались более выраженные симптомы клинического течения трепетания предсердий: частые синкопальные состояния, чаще регистрировалась предсердная экстрасистолия.

3. Показатели внутрисердечной гемодинамики (конечно-диастолический диаметр левого желудочка, конечно-диастолический объем левого желудочка, конечно-систолический объем левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, митральная регургитация) достоверно отличались в сравниваемых группах.

4. У пациентов с фибрилляцией предсердий возникшей после операции выявлено достоверно значимое меньшее время радиочастотного воздействия на область нижнего перешейка за одну аппликацию.

5. Модифицированный интраоперационный провокационный тест целесообразно использовать в качестве предиктора возникновения фибрилляции предсердий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамова, С.А. Превентивная изоляция легочных вен у пациентов с аблацией кавотрикуспидального перешейка: исследование PREVENT-AF Study / [С.А. Байрамова, А.Б. Романов, С.Н. Артеменко и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2015. - Т. 19, № 2. - С. 93-101.
2. Ревешвили, А.Ш. Интервенционное лечение пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с «истмусзависимым» трепетанием предсердий: диагностика, подходы и результаты проведенных процедур / [А.Ш. Ревешвили, Ф.Г. Рзаев, З.Г. Рубаева] // Вестник аритмологии. - 2006. - Т. 45. - С. 17-27.
3. Стеклов, В.И. Оценка факторов риска развития фибрилляции предсердий у больных с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной аблации кавотрикуспидального перешейка / [В.И. Стеклов] // Военно-медицинский журнал. - 2013. - № 2. - С. 30-37.
4. Хубулава, Г.Г. Взаимосвязь типичного трепетания и фибрилляции предсердий: две стороны одной медали / [Г.Г. Хубулава, М.В. Диденко] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2007. - № 5. - С. 19-22.
5. Bertaglia, E. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence / [E. Bertaglia, F. Zoppo, A. Bonso et al.] // Heart. - 2004. - Vol. 90 (1). - P. 59-63.

6. Calvo1, D. High-rate pacing-induced atrial fibrillation effectively reveals properties of spontaneously occurring paroxysmal atrial fibrillation in humans / [D. Calvo1, F. Atienza1, J. Jalife et al.] // Europace. - 2012. - Vol. 14. - P. 1560-1566.
7. Costa, A. Factors associated with early atrial fibrillation after ablation of common atrial flutter. A single centre prospective study / [A. Costa, C. Romeyer, S. Mouro et al.] // European Heart Journal. - 2002. - Vol. 23. - P. 498-506.
8. Haghjoo, M. Predictors of the atrial fibrillation following catheter ablation of typical atrial flutter / [M. Haghjoo, Salem N., Rafati M. et al.] // Res. Cardiovasc. Med. - 2013. - Vol. 1 (3). - P. 90-94.
9. Nam, G. B. Effect of Substrate Modification in Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation / [G. B. Nam, E. S. Jin, H. Oh Choi et al.] // Tex Heart Inst J. - 2012. - Vol. 39 (3). - P. 372-379.
10. Philippon, F. The risk of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter / [F. Philippon, V. Plumb, A. Epstein et al.] // Circulation. - 1995. - Vol. 2(3). - P. 430-435.
11. Poty, H. Radiofrequency Catheter Ablation of Type I Atrial Flutter / [H. Poty, N. Saoudi, A. Abdel Aziz et al.] // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 1389-1392.

ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ НИЖНЕГО ПЕРЕШЕЙКА

В.И.Стеклов, А.А.Серговецев, Ф.Г.Рзаев, М.В.Емельяненко, Д.А.Морозов

С целью изучения клинических, эхокардиографических (ЭхоКГ) и электрофизиологических (ЭФ) предикторов фибрилляции предсердий (ФП) у больных типичным трепетанием предсердий (ТТП) обследованы и прооперированы 209 пациентов. В ходе операции добивались создания линии полного блока проведения

импульса между нижним перешейком (НП) и устьем нижней полой вены. После этого всем пациентам выполнялся модифицированный интраоперационный провокационный (МИП) тест с целью индукции ТП и/или ФП. Данный ЭФ тест проводился по стандартизированной нами методике с применением протокола возрастающе-учащающей сверхчастой стимуляции. Проводилось послеоперационное наблюдение за пациентами в течение до 5 лет. В зависимости от возникновения ФП, все пациенты были разделены на две группы. В I группу вошло 142 пациента (68%) без постаблационной ФП, во II группу вошло 67 пациентов (32%) с развившейся постаблационной ФП. У пациентов с постаблационной ФП отмечался достоверно более продолжительный анамнез ТТП ($6,9 \pm 6$ лет, $p < 0,0001$) до операции, нежели в группе без ФП ($3,1 \pm 3,6$). Также в группе пациентов с возникшей ФП отмечался достоверно больший период анамнеза гипертонической болезни ($11,3 \pm 9,5$ лет, $p = 0,0022$). Достоверные различия были выявлены по всем показателям артериального давления и некоторым показателям ЭхоКГ. Наивысшая корреляция возникновения послеоперационной ФП выявлена с положительным МИП-тестом, зафиксированным у 58 (86,5%) больных 2-ой группы. Уровень значимости взаимосвязи этих двух признаков составил менее 0,0001, а коэффициент корреляции V-Крамера был равен 0,7. Таким образом у больных с ТТП после аблации НП ФП возникает в 32% случаев. Пациенты с постоперационной ФП имеют более длительный анамнез ТТП, более длительный гипертензивный анамнез. У них ФП значительно чаще диагностировалась до операции. В этой группе отмечались более выраженные симптомы ТТП, частые отмечались синкопальные состояния, чаще регистрировалась предсердная экстрасистолия. Показатели внутрисердечной гемодинамики достоверно отличались в сравниваемых группах. МИП тест целесообразно использовать в качестве предиктора возникновения ФП.

PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FLUTTER AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE LOWER ISTHMUS

V.I. Steklov, A.A. Sergoventsev, F.G. Rzaev, M.V. Emelyanenko, D.A. Morozov

To study clinical, echocardiographic, and electrophysiological predictors of development of atrial fibrillation (AF) in patients with typical atrial flutter (AFL), 209 patients were examined and treated. The goal of the procedure was to create a line of the complete conduction block between the lower isthmus and the inferior vena cava ostium. After that, all patients underwent the modified intra-operation provocation test (MPT) to induce typical AFL and/or AF. The electrophysiological tests were performed using the incremental overdrive pacing protocol according to the technique standardized by the authors. The follow-up period of study subjects lasted up to 5 years. The study subjects were distributed into two groups depending on presence of AF. Group I consisted of 142 patients (68%) without post-ablation AF; Group II included 67 patients (32%) with post-ablation AF. The patients with post-ablation AF are characterized by a longer history of AFL before the procedure (6.9 ± 6 years; $p < 0.0001$), than the patients without AF (3.1 ± 3.6 years). A longer history of arterial hypertension (11.3 ± 9.5 years; $p = 0.0022$) was also observed in patients with AF. The significant difference was revealed for all parameters of blood pressure and some echocardiographic parameters. The strongest correlation of development of post-ablation AF was revealed with the positive MPT which took place in 58 patients (86.5%) of Group II. The level of significance of correlation for both parameters was < 0.0001 ; the Cramer's V correlation coefficient was 0.7.

Thus, in the patients with typical AFL, AF occurs after ablation of the lower isthmus in 32% of cases. The patients with post-ablation AF have a longer history of typical AFL and arterial hypertension. In them, AF was significantly more frequently revealed before the procedure. The patients of the above group were characterized by more pronounced symptoms of typical AFL, frequent syncope; atrial premature beats were reported more frequently. The parameters of intra-cardiac hemodynamics significantly differed in the study groups. It is appropriate to use MPT as a predictor of development of AF.

КАК ИЗМЕНИЛОСЬ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

С целью сопоставления адекватности применения антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в реальной клинической практике в 2007-2008 и 2014 годах проведен анализ 1079 историй болезни.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, ишемический инсульт, международное нормализованное отношение.

To compare adequacy of application of anticoagulants for prevention of ischemic stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in the real clinical practice in 2007 2008 and 2014, the analysis of 1079 medical charts was performed.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, ischemic stroke, international normalized ratio.

Необходимость применения пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в комплексной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих дополнительные факторы риска, общепризнанна и регламентируется современными клиническими рекомендациями [1, 2]. По результатам регистра GARFIELD-AF у пациентов с впервые выявленной неклапанной ФП адекватная антитромботическая терапия позволяет снизить риск ишемического инсульта и смертности на 38% [3]. Однако широкое применение ПОАК у этой категории больных на глобальном и региональных уровнях сталкивается с рядом барьеров медицинского, образовательного и административного характера [4]. Поэтому целью работы явилось сопоставление адекватности применения антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в реальной клинической практике в 2007-2008 и 2014 годах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ применения антикоагулянтов на амбулаторном этапе до поступления в клинику Тюменского кардиологического научного центра за период 2007-2008 гг. [5] и в 2014 г. Сбор данных электронных медицинских записей проводился с помощью специализированной поисковой системы по сформулированному запросу. Основным критерием было наличие в диагнозе ФП. В дальнейшем, информация была экспортирована в формат электронной таблицы. Исключением из итоговой базы были приняты: клапанная этиология ФП; наличие в анамнезе в ближайшие 3 месяца операции радиочастотной абляции или госпитализация для проведения этой процедуры. Данные повторных госпитализаций не учитывались.

В наблюдение были включены все пациенты с неклапанной ФП, группы высокого риска по шкале CHADS₂ (≥ 2 баллов). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в качестве фактора риска учитывалась лишь в случае декомпенсации сердечной недостаточ-

ности при поступлении или в анамнезе, независимо от величины фракции выброса, либо при фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$.

Критериям отбора соответствовали истории болезни 1079 пациентов, поступивших на стационарное лечение в клинику Тюменского кардиоцентра. Среди них 436 пациентов (202 мужчины и 234 женщины, средний возраст 69 ± 11 лет) были госпитализированы за период 2007-2008 гг., 643 пациента (322 мужчины и 321 женщины, средний возраст $69 \pm 10,7$ лет) - за 2014 г. За оба периода наблюдения пациенты не различались по возрасту, полу, форме течения ФП. Устойчивые (постоянная и персистирующая) формы ФП наблюдались чаще, чем пароксизмальная (у 52,8% пациентов в 2007-2008 г. и у 56,9% в 2014 г.). Риск тромбоэмболических осложнений оценивался по шкале CHADS₂, так как шкала CHA₂DS₂-VASc была рекомендована экспертами в 2010 г. Для пациентов, госпитализированных в 2014 г., нами дополнительно был рассчитан индекс по шкале CHA₂DS₂-VASc. Основные клинικοдемографические характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ. Для сравнения величин использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Анализ таблиц сопряженности проводился по критерию Хи-квадрат. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе высокого риска ПОАК в 2014 г. применялись чаще, чем в 2007-2008 гг. (268 - 42% и 74 - 17% пациентов, соответственно; $\chi^2=72,12$, $p < 0,001$). В 2007-2008 гг. все пациенты получали варфарин. В 2014 г. при поступлении в стационар 197 (31%) больных также принимали варфарин, 71 (11%) пациент получал новые ПОАК (НПОАК). Из них 39 (55%) получали ривароксабан, 30 (42%) - дабигатран и 2 (3%) - апиксабан.

Частота использования ПОАК в разных регионах мира колеблется в широком диапазоне - от 14%

до 82%. Реже всего антикоагулянтная терапия при ФП используется в странах Африки и Китае (19% и 14%, соответственно), в этих же странах наблюдается и наибольшая частота инсульта в первый год после обращения в стационар [6]. Наиболее часто ПОАК применяются в Западной Европе, так по данным регистра PREFER в этих странах их получает 82,3% больных, в том числе 85,6% пациентов высокого риска [7]. По материалам регистра GARFIELD-AF в 2010-2013 годах ПОАК были назначены 63,1% больных группы высокого риска с впервые выявленной ФП [8], и наблюдается увеличение их применения с 2010 по 2015 г на 15% [9]. Небольшое количество отечественных работ показывают низкую частоту проведения антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе у пациентов с неклапанной ФП (4,2-30,9%), несмотря на то, что у абсолютного большинства больных преобладает высокий риск тромбоемболических осложнений [10, 11].

У пациентов с неклапанной ФП группы высокого риска, поступивших в нашу клинику, за 6 лет отмечены положительные изменения в проведении антитромботической терапии. Однако и на сегодняшний день частота применения антикоагулянтов остается недостаточной.

В сравнении с предыдущими годами в 2014 г. больные имели больший средний балл по шкале CHADS₂ (2,5±0,9 и 2,8±0,99, соответственно; p<0,001) за счет большей частоты клинически значимой ХСН. Следует отметить, что в нашем наблюдении были проанализированы данные только группы высокого риска тромбоемболических осложнений. Кроме того, не было выявлено взаимосвязи риска по шкале CHADS₂ с частотой применения ПОАК. Средний балл составлял у пациентов получавших и не получавших ПОАК в 2007-2008 годах 2,5±0,8 и 2,6±0,9 (p=0,361); в 2014 г. 2,9±1,1 и 2,7±1,0 (p=0,151). Более того, в 2014 г. риск по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял у пациентов получавших ПОАК 4,2±1,5 и у не получавших 4,5±1,4 (p=0,002), что свидетельствует о недостаточном внимании лечащих врачей к степени риска пациентов при назначении ПОАК.

Сохраняется предпочтение назначения ПОАК пациентам с устойчивыми формами ФП, что было отмечено и в международных исследованиях [8]. В 2014 г. по нашим данным антикоагулянты принимали 53% пациентов с постоянной и персистирующей ФП и только 26% больных с пароксизмальной формой аритмии ($\chi^2=45,92$, p<0,001). Несмотря на то, что вариант течения ФП не учитывается в рекомендуемых методиках оценки риска [1, 2], устойчивые формы аритмии ассоциированы со значительно большей, в сравнении с пароксизмальной, частой ишемических событий и смертей, особенно у пациентов, не получающих ПОАК [12].

В сравнении с варфарином НПОАК обладают большим удобством применения и лучшим соотношением эффективности и безопасности [1, 2], способствуют снижению не только риска кровотечений, но и сердечно-сосудистой и общей смертности [13]. Однако в реальной клинической практике в России, как и у наших пациентов, преобладает использование антагонистов витамина К [10, 11], что во многом определяется финансовыми барьерами [4]. Применение варфарина является достаточно эффективным и безопасным только в случае, если время нахождения уровня (международного нормализованного отношения) МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 будет превышать 70% [14, 15]. Данные реальной клинической практики, полученные в Великобритании, подтвердили связь между временем нахождения показателя МНО в терапевтическом диапазоне при терапии варфарином и риском развития инсульта и смертностью. Пациенты, более 70% времени находившиеся в терапевтическом диапазоне, имели самый низкий риск развития инсульта, в то время как у пациентов, находившихся в терапевтическом диапазоне <30% и от 31 до 40% времени, риск инсульта был наивысшим. Пациенты, получавшие варфарин с процентом времени нахождения в терапевтическом диапазоне ≤60% имели эффективность и безопасность сопоставимую с таковыми у пациентов, совсем не принимающих варфарин [14].

В группе пациентов, получавших варфарин при поступлении в нашу клинику, оптимальный уровень МНО (2,0-3,0) зарегистрирован у 18 больных (24% принимающих варфарин и 4% пациентов высокого риска) в 2007-2008 гг. [5] и у 60 пациентов (30% получавших варфарин и 9% пациентов высокого риска) в 2014 г. ($\chi^2 = 3,413$, p=0,181) (рис. 1). В обеих группах у пациентов, принимавших варфарин, чаще наблюдался уровень МНО менее 2,0: в 2007-2008 гг. у 60%, в 2014 г. у - 47% больных получавших варфарин. Таким образом, за 6 лет качество контроля дозы варфарина незначительно изменилось в лучшую сторону.

Таблица 1.

Основные клиничко-демографические характеристики групп пациентов

	2007-2008 гг. (n=436)	2014 г. (n=643)	P
Средний возраст	69 ±11	69±11	1,000
Пол мужской / женский	202 (46,3%) / 234 (53,7%)	322 (50,1%) / 321 (49,9%)	0,252
Средний балл CHADS ₂	2,5±0,9	2,8±1,0	<0,001
Средний балл CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	4,4±1,4	-
Артериальная гипертония	416 (95,4%)	627 (97,5%)	0,087
ХСН	201 (46,1%)	393 (61,1%)	<0,001
Сахарный диабет	145 (33,3%)	231(35,9%)	0,402
ОНМК	98 (22,5%)	151 (23,5%)	0,755
Постоянная и персистирующая ФП	230 (52,8%)	366 (56,9%)	0,197
Пароксизмальная ФП	206 (47,2%)	277 (43,1%)	

где, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ФП - фибрилляция предсердий

Адекватную антикоагулянтную терапию в 2007-2008 гг. получали только 4% пациентов (18 больных с терапевтическим уровнем МНО) высокого риска при поступлении в специализированный стационар [5]. В 2014 г. при поступлении в стационар НПОАК получили 71 пациент и 60 больных группы варфарина достиг-

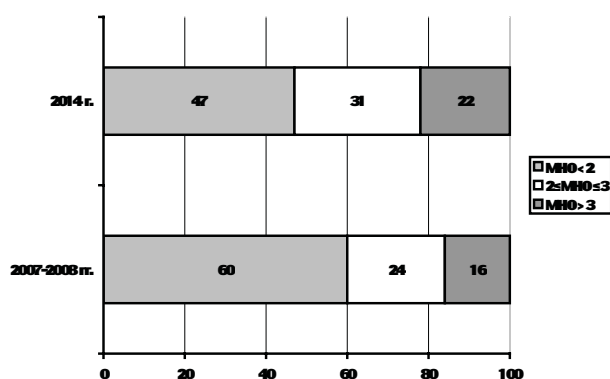


Рис. 1. Распределение пациентов, получавших варфарин, по уровню МНО при поступлении в клинику в %.

ли целевого значения МНО. Следовательно, антикоагулянтную терапию можно признать адекватной у 131 пациента, что составляет 20,4% группы высокого риска. Таким образом, отмечается улучшение эффективного применения антикоагулянтов в 2014 г. в сравнении с 2007-2008 гг. ($\chi^2=56,25$, $p<0,001$), преимущественно за счет использования НПОАК.

Таким образом, у пациентов с неклапанной ФП группы высокого риска за 6 лет увеличилась частота назначения ПОАК, но она остается явно недостаточной. За последние годы улучшилась адекватность антикоагулянтной терапии, в основном за счет использования НПОАК. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной ФП в реальной практике пока не соответствует клиническим рекомендациям, как по частоте применения антикоагулянтов, так и по достижению целевых уровней МНО у пациентов, получающих варфарин, что свидетельствует о необходимости разработки и проведения образовательных и организационных мероприятий, направленных на повышение качества лечения пациентов высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Российский кардиологический журнал, 2014, №4 (102), приложение 3.
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) // Eur Heart J. 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. CardioPulse Articles / Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38% // Eur Heart J. 2016; 37: 860-867.
4. Camm A.J., Pinto F.J., Hankey G.J., et al. Writing committee of the action for stroke prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation // Europace. 2015; 17 (7): 1007-1017.
5. Рычков А.Ю., Близняков А.А., Хорькова Н.Ю., Нестерова О.А. Риск тромбоземболических осложнений и адекватность применения варфарина при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии // Вестник аритмологии. 2010; №62: 41-44.
6. Healey J.S., Oldgren J., Ezekowitz M., et al., on behalf of the RE-LY Atrial Fibrillation Registry and Cohort Study Investigators. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study // Lancet. 2016; 388: 1161-1169.
7. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) // Europace. 2014; 16: 6-14.
8. Bassand J.P., Accetta G., Camm A.J., et al., for the GARFIELD-AF Investigators. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF // Eur Heart J. 2016; 37: 860-867.
9. Camm A.J., Accetta G., Ambrosio G., et al., for the GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation // Heart. 2016; 0: 1-8.
10. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВАСкулярных Заболеваний РЕКВАЗА) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (4): 366-377.
11. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкинз А.М и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? // Кардиология. 2015; 55 (6): 34-39.
12. Ganesan A.N., Chew D.P., Hartshorne T., et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis // Eur Heart J. 2016; 37(20):1591-1602.
13. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Isayama T., et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J Thromb Haemost. 2015; 13 (11): 2012-2020.
14. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients // J Thromb Haemost. 2011; 106 (5): 968-977.
15. Bjorck F., Renlund H., Lip G.Y.H., Wester P et al. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation // JAMA Cardiol. 2016; 1(2): 172-180.

КАК ИЗМЕНИЛОСЬ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Ю.Рычков, Н.Ю.Хорькова, А.В.Минулина

С целью сопоставления адекватности применения пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики тромбоемболических осложнений (ТО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии в реальной клинической практике проведен сравнительный анализ их использования на амбулаторном этапе до поступления в клинику Тюменского кардиологического научного центра за период 2007-2008 гг. и в 2014 г. В наблюдение были включены все пациенты с неклапанной ФП, группы высокого риска по шкале CHADS₂ (≥ 2 баллов). Критериям отбора соответствовали истории болезни 1079 пациентов. Среди них 436 пациентов (202 мужчины и 234 женщины, средний возраст 69 ± 11 лет) были госпитализированы за период 2007-2008 гг., 643 пациента (322 мужчины и 321 женщины, средний возраст $69 \pm 10,7$ лет) - за 2014 г. За оба периода наблюдения пациенты не различались по возрасту, полу, форме течения ФП. Устойчивые формы ФП наблюдалась чаще, чем пароксизмальная (у 52,8% пациентов в 2007-2008 г. и у 56,9% в 2014 г.). Риск ТО оценивался по шкале CHADS₂, так как шкала CHA₂DS₂-VASc была рекомендована экспертами в 2010 г. Для пациентов, госпитализированных в 2014 г., нами дополнительно был рассчитан индекс по шкале CHA₂DS₂-VASc.

В группе высокого риска ПОАК в 2014 г. применялись чаще, чем в 2007-2008 гг. (268 - 42% и 74 - 17% пациентов, соответственно; $\chi^2 = 72,12$, $p < 0,001$). В 2007-2008 гг. все пациенты получали варфарин. В 2014 г. при поступлении в стационар 197 (31%) больных также принимали варфарин, 71 (11%) пациент получал новые ПОАК (НПОАК). Из них 39 (55%) получали ривароксабан, 30 (42%) - дабигатран и 2 (3%) - аписабан. В группе пациентов, получавших варфарин, оптимальный уровень МНО (2,0-3,0) зарегистрирован у 18 больных (24% принимающих варфарин и 4% пациентов высокого риска) в 2007-2008 гг. и у 60 пациентов (30% получавших варфарин и 9% пациентов высокого риска) в 2014 г. В обеих группах у пациентов, принимавших варфарин, чаще наблюдался уровень МНО менее 2,0: в 2007-2008 гг. у 60%, в 2014 г. - у 47%. Адекватную антикоагулянтную терапию в 2007-2008 гг. получали только 4% пациентов высокого риска. В 2014 г. антикоагулянтную терапию можно признать адекватной у 20,4% группы высокого риска. Таким образом, отмечается некоторое улучшение эффективного применения антикоагулянтов в 2014 г. в сравнении с 2007-2008 гг. ($\chi^2 = 56,25$, $p < 0,001$), преимущественно за счет использования НПОАК. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной ФП в реальной практике пока не соответствует клиническим рекомендациям, как по частоте применения антикоагулянтов, так и по достижению целевых уровней МНО у пациентов, получающих варфарин, что свидетельствует о необходимости разработки и проведения образовательных и организационных мероприятий, направленных на повышение качества лечения пациентов высокого риска.

TRENDS IN USE OF ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

A. Yu. Rychkov, N. Yu. Khorkova, A. V. Minulina

To compare adequacy of use of oral anticoagulants (OAC) for prevention of thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation in the real clinical practice, a comparative analysis of their use in an out-patient setting (before being admitted to the hospital of Tyumen Cardiological Scientific Center in 2007 2008 and in 2014) was performed. The survey included all high-risk patients with non-valvular AF according to the CHADS₂ score (≥ 2 points). Medical charts of 1079 patients complied with the eligibility criteria. Among them, 436 patients (202 men and 234 women aged 69 ± 11 years) were hospitalized in 2007 2008; 643 patients (322 men and 321 women aged 69 ± 10.7 years) were hospitalized in 2014. The patients hospitalized during both study periods had similar age, sex, and the AF type. The stable forms of AF were revealed more frequently than paroxysmal AF (in 52.8% of patients in 2007 2008 and in 56.9% of patients in 2014). The risk of thromboembolic events was assessed according to the CHADS₂ score since CHA₂DS₂-VASc scale had not been recommended by experts in 2010. For the patients hospitalized in 2014, the authors additionally calculated the CHA₂DS₂-VASc score.

OAC were used in the high-risk patients more frequently in 2014 than in 2007 2008 (268 patients [42%] and 74 patients [17%], respectively; $\chi^2 = 72.12$, $p < 0.001$). In 2007 2008 all patients received treatment with warfarin. In 2014, at the time of hospitalization, 197 patients (31%) were also treated with warfarin. 71 patients (11%) took novel oral anticoagulants (NOAC); 39 ones of them (55%) took rivaroxaban, 30 patients (42%) took dabigatran, and 2 patients (3%) took apixaban. The target INR level of 2.0 3.0 was reached in patients treated with warfarin in 18 cases (24% of patients treated with warfarin; 4% of high-risk patients) in 2007 2008 and in 60 patients (30% of patients treated with warfarin; 9% of high-risk patients) in 2014. In most patients taking warfarin in both study groups, the INR level < 2.0 was documented (60% in 2007 2008 and in 47% in 2014). Only 4% of high-risk patients received an adequate anticoagulant therapy in 2007 2008. In 2014, the anticoagulant therapy might be considered adequate in 20.4% of high-risk patients.

Thus, some progress in the effective use of anticoagulants is noted in 2014 as compared with 2007 2008 ($\chi^2 = 56.25$, $p < 0.001$), mainly due to the use of NOAC. The antithrombotic therapy in patients with non-valvular AF in the real practice does not still adhere to the current clinical guidelines regarding both the number of patients taking anticoagulant therapy and the number of patients taking warfarin in whom the target INR level was reached. This fact necessitates development and conduct of educational and organizational measures directed to improvement of the quality of management of high-risk patients.

ТЕРАПИЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕТОДА**¹ФГБУ «Институт хирургии имени А.В.Вишневского», ²ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, Москва**

Рассматривается применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти, обсуждаются роль антитахикардической терапии, проблема необоснованных разрядов, методы снижения их количества.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, кардиоверсия, антитахикардическая терапия.

The use of implantable cardioverters-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death is considered; the role of antitachycardic therapy, the issue of ungrounded discharges, and methods of their reduction are considered.

Key words: sudden cardiac death, ventricular tachycardia, atrial fibrillation, implantable cardioverters-defibrillators, cardioversion, antitachycardic therapy.

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) являются высокоэффективным и специфическим методом профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). За последнее десятилетие сформировался устойчивый и общепризнанный термин: «ИКД-терапия», который указывает на то, что целью применения метода является не имплантация устройства сама по себе, а сохранение жизни пациента, посредством электрических воздействий устройства, которые будет получать пациент после вживления ИКД. В основе клинического применения ИКД-терапии лежит большая доказательная база. Ряд масштабных клинических исследований (рис. 1.) показал, что ИКД-терапия является эффективным средством в первичной и вторичной профилактике ВСС [1-7]. Данные, и другие исследования продемонстрировали, что ИКД-терапия, существенно снижая показатель внезапной, т.е. аритмической смертности, достоверно снижает показатель смертности от всех причин среди кардиологических пациентов с высоким риском ВСС. Благодаря вышеуказанным исследованиям, к концу 2005 года были сформулированы основные показания для клинического применения ИКД-терапии (табл. 1), которые не претерпели существенных изменений и по сей день. Однако, наряду с возрастающим количеством имплантаций, стала проявляться проблема ИКД-шоков - высоковольтных разрядов, целью которых является купирование эпизодов жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (рис. 2.) [8-11].

Проблема обоснованных и необоснованных ИКД-терапий

Многими исследованиями доказано, что ИКД-шоки - высоковольтные электрические разряды, существенно снижают качество жизни пациентов по ряду критериев. Так, если 2 шока в год, снижают качество жизни пациента в умеренной степени, то их увеличение от 2-х до 5-ти в год является критическим, значительно снижает качество жизни и в большинстве случаев является причиной депрессивных состояний [12-20].

Следует отметить, что важнейшую роль в приверженности пациентов к ИКД-терапии, играет обоснованность ИКД-шоков. Подавляющее большинство пациентов, осознавая, что в случае жизнеугрожающей аритмии, альтернативы шоку нет, согласны терпеть болевые ощущения, вызванные шоком. Однако необоснованные шоки вызывают бурную эмоциональную реакцию, отказ от сотрудничества с врачом, вплоть до полного отказа от ИКД-терапии и требований эксплантации устройства. По данным, упомянутых выше исследований, около 20% пациентов могут испытывать немотивированные шоки, также, около 20% шоков являются немотивированными от общего числа разрядов, среди пациентов, получающих данный вид ИКД-терапии.

Как уже упоминалось, электрические разряды оказывают ряд негативных воздействий на организм, проявляющихся не только в изменении психического статуса пациента, но также в снижении сократительной функции миокарда. Насколько значим этот эффект, в плане долгосрочного прогноза, сказать трудно. Однако достоверно доказано, что сразу после разряда отмечается снижение показателей сердечной гемодинамики с последующим появлением сердечных био-

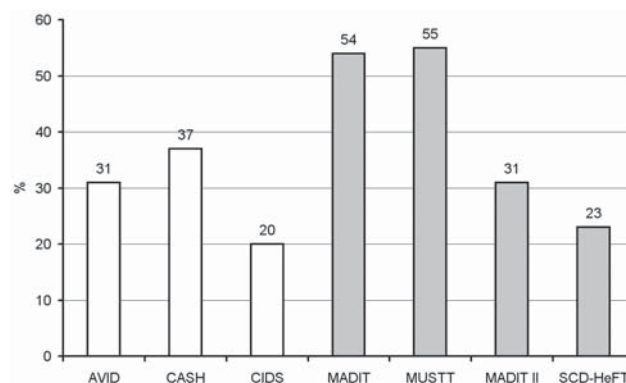


Рис. 1. Снижение показателя общей смертности (в %) среди пациентов с ИКД, в исследованиях по вторичной и первичной профилактике ВСС.

маркеров в крови исследуемого пациента [21, 22]. Также достоверно известно, что электрические разряды повышают риск развития сердечной недостаточности и в целом, снижают продолжительность жизни [10, 22, 23]. Здесь необходимо сделать оговорку, что с большой долей вероятности, в анализах исследований, демонстрирующих зависимость прогрессирования сердечной недостаточности и уменьшения продолжительности жизни от количества шоков, нарушается причинно-следственная связь. Скорее отрицательная динамика в заболевании пациента приводит к увеличению аритмических эпизодов, и как следствие к увеличению электрических разрядов, прерывающих подобные эпизоды. Однако, существуют данные, демонстрирующие увеличение рисков смерти от сердечной недостаточности и от всех причин, вследствие немотивированных разрядов, при исходном стабильном статусе пациента, что говорит в пользу того, что и разряды, сами по себе, отрицательно влияют на продолжительность жизни пациентов с ИКД. Негативные эффекты от разряда усиливаются пропорционально величине энергии разряда, продолжительности аритмического эпизода, наличия ишемии миокарда [22].

Таким образом, негативные эффекты от шоков можно объединить в три группы: 1) снижение качества жизни пациентов, недоверие к ИКД-терапии, вплоть до отказа от терапии; 2) увеличение риска развития, или прогрессирования сердечной недостаточности и риска смерти; 3) увеличение затрат на лечение, вследствие дополнительных визитов в клинику и необходимости в ранней замене устройств [22, 24].

В последние годы, медицинское сообщество и производители устройств констатировали наличие данной проблемы и предприняли ряд шагов, направленных на ее разрешение. Прежде всего, была проведена оценка необходимости электрических разрядов и изучены причины ошибочных срабатываний устройств, когда нанесение шока могло быть спровоцировано какими-либо причинами, не связанными с жизнеугрожающей аритмией.

Причины необоснованных ИКД-терапий

Анализ известного исследования SCD-HeFT Trial [10], (рис. 3) в котором ИКД программировались, только на шоковую терапию, показал, что только 20% шоков были неизбежными и выполняли истинно спасительную роль. Около 45% шоков возникали вследствие эпизодов мономорфных желудочковых тахикардий (ЖТ), которые с большой долей вероятности, можно купировать антитахикардической стимуляцией (АТС). Такие шоки следует классифицировать как ненужные. Оставшиеся 35% шоков возникало вследствие оверсенсинга (12%), наджелудочковых тахикардий (20%) и неустойчивых ЖТ (3%), когда тахикардия прекращалась спонтанно, а устройство не могло правильно распознать окончание аритмии. Исходя из того, что электрический разряд может быть необходим, только в случаях истинной фибрилляции желудочков (ФЖ), полиморфной ЖТ и в случае неэффективности АТС при мономорфной ЖТ, то остальные разряды, являются нежелательными. Их можно разделить на две категории: а) ненужные, когда эпизод ЖТ можно купировать

с помощью АТС и б) необоснованные, возникающие вследствие неправильного распознавания ритма или ошибочного восприятия электрических потенциалов кардиального и экстракардиального происхождения. Причины необоснованных ИКД-терапий достаточно разнообразны, и надо отметить, что опасность и потенциальный вред для здоровья представляют не только высоковольтные разряды, но и необоснованная антитахикардическая стимуляция, которая может спровоцировать развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий, вплоть до фибрилляции желудочков.

Итак, как было отмечено выше, существует две основные группы причин необоснованных срабатываний ИКД: ненормальный сенсинг (восприятие сигналов) и неправильная детекция. Первая - избыток восприятия, или оверсенсинг (oversensing). По разным данным, может составлять от 2 до 20%, среди причин ошибок в работе устройств [25]. Среди причин оверсенсинга, могут быть следующие (рис. 4) [26], связанные с восприятием: Т-зубцов, миопотенциалов, потенциалов, вызванных разрушением, или переломом электрода, R-зубцов, когда один зубец воспринимается дважды; потенциалов дальнего поля (far-field), в данном случае - предсердных; внешних электромагнитных сигналов, а также сигналов продуцируемых другим, имплантированным или носимым медицинским устройством.

Таблица 1.

Основные показания для применения ИКД-терапии

- Внезапная остановка кровообращения в анамнезе вследствие неустранимой причины
- Желудочковая тахикардия, при невозможности ее радикального устранения
- Желудочковая тахикардия, ассоциированная со структурным изменением миокарда
- Дисфункция левого желудочка (ФВЛЖ $\leq 35\%$) с клинически значимой сердечной недостаточностью
- Заболевание, ассоциированное с высоким риском внезапной сердечной смерти, в том числе на основе генетического анализа
- Ожидание трансплантации сердца вне клиники

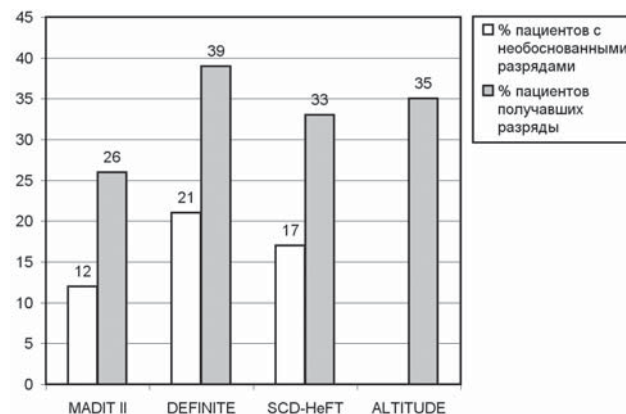


Рис. 2. Доля пациентов с необоснованными разрядами и со всеми разрядами в исследованиях MADIT-II (за 20 месяцев) [8], DEFINITE (за 29 месяцев) [9], SCD-HeFT (за 45 месяцев) [10], ALTITUDE (за 5 лет) [11].

К возникновению эпизодов оверсенсинга предрасполагает высокая чувствительность в ИКД (выше в 10 и более раз, чем в ЭКС), необходимая для восприятия низкоамплитудной ФЖ. Несмотря на существующие методы защиты, в некоторых случаях устройства могут воспринимать Т-зубцы, или миопотенциалы, чаще диафрагмального происхождения. По данным многих авторов, Т-зубцовый оверсенсинг (рис. 5), до недавнего времени, был очень значимой причиной необоснованных срабатываний, и в некоторых случаях, его устранение было невозможно осуществить с помощью перепрограммирования. Иногда, могла потребоваться репозиция электрода, или даже, имплантация дополнительного электрода [27-29]. Несмотря на то, что для восприятия и стимуляции в ИКД всех производителей, используются биполярные электроды, к сожалению, не всегда это может уберечь от восприятия миопотенциалов, что связано с высоким уровнем чувствительности, в данных устройствах. Источником миопотенциалов (рис. 6) может быть диафрагма, во время дыхательных движений или натуживаний, реже - скелетная мускулатура плечевого пояса, во время движений верхней

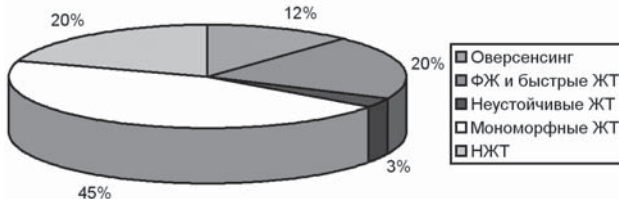


Рис. 3. Распределение причин электрических разрядов (шоков) в исследовании SCD-HeFT Trial, по данным мета-анализа [10]. Только 20% шоков (ФЖ и быстрые ЖТ) были неизбежными и выполняли истинно спасительную роль. Около 45% шоков возникали вследствие эпизодов мономорфных ЖТ, которые могли быть купированы антитахикардийной стимуляцией (АТС); 12% шоков возникало вследствие оверсенсинга Т-зубца или электрических шумов, связанных с разрушением электрода или с внешними источниками; 20% - вследствие ошибочной детекции наджелудочковых тахикардий (НЖТ) и неустойчивых ЖТ (ЖТ) - 3%, когда тахикардия прекращалась спонтанно, до срабатывания устройства.



Рис. 4. Причины избытка восприятия сигналов (оверсенсинг), которые приводили к необоснованным срабатываниям ИКД. Адаптировано из статьи T.Rauwolf et al. Europace (2007) [26].

конечностью, чаще со стороны имплантированного устройства [30, 31]. Устранение этой проблемы, также может потребовать репозиции воспринимающего электрода или установки дополнительного электрода. Значимой причиной необоснованных срабатываний является оверсенсинг, обусловленный разрушением электрода [32-36]. Чаще всего, это происходит в области его сдавления, между ключицей и первым ребром.

Нарушение изоляции между токопроводящими жилами приводит к замыканиям, индуцирующим частые электрические сигналы на электрограмме. Обычно, это происходит во время движений в плечевом суставе и может привести к необоснованным срабатываниям, если продолжительность эпизода с данными сигналами достигнет, запрограммированной длительности детекции. Характерным признаком разрушения электрода, является появление электрических помех на электрограмме, после нанесения электрического разряда, что приводит к повторным, уже необоснованным разрядам (рис. 7). Разрушение электрода, почти в 80% случаев приводит к явлениям оверсенсинга, из которых две трети заканчиваются необоснованными разрядами. Также, следует отметить, что оверсенсинг будет приводить к ингибции стимуляции и если последняя необходима для пациента, то последствия могут носить жизнеугрожающий характер. Частота нарушений целостности электрода, прежде всего, зависит от конструктивных особенностей и надежности данной модели электрода. Среди причин оверсенсинга, нарушение целостности электрода может встречаться в 11-13% случаев. Очевидно, что устранение данной проблемы потребует замены электрода [32-36].

Появление относительно коротких эпизодов электрических сигналов высокой частоты на электрограмме, может быть также обусловлено проблемами в соединении коннекторов электрода с устройством. Если подобные сигналы появились, непосредственно после имплантации, или замены ИКД, то высока вероятность, что их причиной является наличие сжатого воздуха в коннекторной части устройства и/или не до конца вставленный коннектор и/или плохо затянутый установочный винт. Еще одной причиной данных эпизодов, может быть касание, воспринимающего электрода с контактными частями другого электрода внутри сердца (Lead-lead mechanical interaction), что может быть распознано при помощи рентгеноскопии [36]. К сожалению, в большинстве случаев, проблемы, связанные с электродом и приводящие к ошибочной детекции ФЖ и необоснованным срабатываниям, не могут быть своевременно распознаны с помощью традиционной импедансометрии, поскольку являются преходящими и во время измерения импеданса, могут отсутствовать. Поэтому, случаи необоснованного срабатывания ИКД, при нормальных показателях импеданса, воспринимающего электрода, требуют тщательного изучения состояния электрода с использованием провокационных проб, при отключенной детекции аритмий. Кроме перечисленного, причинами

оверсенсинга могут быть внешние электромагнитные шумы и помехи, воспринимаемые устройством и детектируемые, как ФЖ [36].

Второй, наиболее распространенной причиной необоснованных срабатываний (от 70 до 90%) является ошибочная детекция и неправильное распознавание не желудочковых тахикардий, как желудочковых. К таковым, в первую очередь, можно отнести фибрилляцию и трепетание предсердий (ФП и ТП) с частотой желудочковых сокращений, достигающей зоны детекции (до 45%); синусовую тахикардию (до 50%); значительно реже могут встречаться - тахикардии из атриовентрикулярного соединения или тахикардии, обусловленные дополнительными путями проведения [25]. Несмотря на то, что в устройствах разных производителей ИКД, имеются специальные эксклюзивные алгоритмы дискриминации аритмий, целью которых является правильное распознавание тахиаритмий не желудочкового происхождения, случаи необоснованных срабатываний по этой причине встречаются достаточно часто [37, 38]. С одной стороны, это может быть связано со сложными случаями существования различных видов аритмий у одного пациента, с другой - с некорректным программированием устройства.

Параметры детекции и традиционное программирование ИКД

Возникает вопрос, почему так часто электрические разряды используются для прерывания мономорфных ЖТ, которые, в большинстве случаев могут быть успешно купированы с помощью АТС? Иногда это связано с особенностями индивидуального программирования, которое зависит от клинических проявлений аритмии у конкретного пациента, однако в большинстве случаев, это связано с минимальной частотой зоны детекции ФЖ. В заводских установках параметров ИКД основных производителей, данная частота составляет 188-200 уд/мин, хотя известно, что при истинной ФЖ, может регистрироваться более 300-500 осцилляций в минуту. Указанные параметры частот, обусловлены особенностями автоматического восприятия и детекции ФЖ, когда часть сигналов может быть потеряна вследствие их низкой амплитуды. В таком случае, частота регистрируемая устройством, может быть существенно ниже реальной частоты сигналов, продуцируемых миокардом желудочков.

Ряд работ, конца 80-х, начала 90-х годов прошлого века [39-43] показал, что восприятие истинной ФЖ автоматическими системами, может происходить на достаточно низкой частоте. Так, верхняя и нижняя границы распределения интервалов, детектированных эпизодов ФЖ составили 120-310 мс (в среднем - 197 ± 38 мс), при стандартных

значениях чувствительности устройств - 0,3 мВ. Снижение значений чувствительности приводило к сдвигу границ в сторону удлинения длительности цикла, воспринимаемых сигналов. Другими словами, ФЖ детектировалась на более низкой частоте, вследствие гипосенсинга части сигналов: для 0,6 мВ - 120-455 мс (203 ± 55 мс в среднем) (рис. 8.) [40-41]. В целом, наблюдалась определенная зависимость, между запрограммированным уровнем чувствительности и нижней границей, детектируемой частоты ФЖ: чем грубее чувствительность, тем ниже нижняя граница, детектируемой частоты. На основании, приведенных данных, производители ИКД рекомендуют программировать зону детекции ФЖ с частоты 188-200 в мин., что минимизирует вероятность отсутствия детекции или ее задержки при истинной ФЖ. Программирование более высоких значений частоты для зоны детекции ФЖ, как и загромождение чувствительности устройств по желудочковому каналу, может приводить к задержке детекции ФЖ. Так, описаны случаи гипосенсинга ФЖ, либо детекции ФЖ с частотой, которая соответствовала зоне детекции ЖТ, что приводило к активации антитахикардической стимуляции, и в итоге задерживало нанесение спасительного разряда, предназначенного для купирования ФЖ [44-45].

Таким образом, при программировании ИКД, особенно в случаях первичной профилактики ВСС, когда аритмический статус пациента неясен, установка более высоких значений частоты детекции для ФЖ нежелательна, поскольку может привести к удлинению времени детекции, задержке нанесения разряда и в итоге к неэффективной терапии, так как порог дефибрилляции нарастает пропорционально продолжительности ФЖ [46]. Некорректное программирование, идущее вразрез с рекомендациями производителей ИКД, также может стать причиной необоснованных срабатываний [47].

Существует ряд типичных ошибок в программировании, способных привести к ошибочной детекции. Прежде всего, это относится к включению зон(ы) детекции ЖТ без клинической необходимости. Обычно,



Рис. 5. Фрагмент эндограммы из ИКД, во время T-зубцового оверсенсинга: а - предсердный, б - желудочковый, в - маркерный каналы. Сопоставляя регистрацию сигналов по желудочковому каналу с маркерным каналом, отмечается восприятие сигнала, соответствующего T-зубцу (отмечено овалами), в результате чего частота детектируемого ритма удваивается и происходит детекция ЖТ, отмечено стрелкой. У двух последних комплексов T-восприятие отсутствует.

в подобных случаях используется более низкая частота детекции, чем для ФЖ, что повышает вероятность необоснованных срабатываний при синусовой тахикардии. Кроме того, это усложняет задачу для ИКД по распознаванию окончания эпизода желудочковой аритмии, что может происходить на фоне синусовой тахикардии, либо желудочковой экстрасистолии, и в свою очередь, может привести к необоснованному срабатыванию устройства [48, 49]. Другой, частой ошибкой, является отключение дискриминаторов ФЖ/ЖТ от НЖТ в отсутствие какой-либо клинической мотивации, или некорректная их настройка. В данной ситуации, правильное распознавание синусовой тахикардии, эпизода ФП/ТП будет затруднено и вероятность ошибочной детекции и необоснованных срабатываний, существенно возрастает [38]. Очевидно, что устройства разных производителей имеют достаточно много различий в подходах к программированию, поэтому использование единого протокола программирования, что имеет место в некоторых клиниках, является в принципе некорректным [47].

Модернизация ИКД и стратегия программирования для снижения количества ИКД-терапий

Развитие технологий дало возможность реализовать функцию нанесения антитахикардической стимуляции для зоны детекции ФЖ, во время заряда конденсатора. В свою очередь, это позволило избавить пациентов от шоков, в случаях, когда в зону детекции ФЖ попадает желудочковая тахикардия, пригодная для купирования с помощью АТС. Данная функция появилась в устройствах, производимых компанией Medtronic, Inc. в начале 2000 годов. Ее название «АТР During Charging» («АТС во время заряда») объясняет принцип ее действия.

После детекции аритмического эпизода в зоне ФЖ, требуется некоторое время для зарядки высоковольтного конденсатора, во время которого наносится АТС. Если эпизод купирован и восстановлен синусовый ритм, то высоковольтный разряд не наносится. Если же аритмия сохраняется, то производится разряд для ее купирования. Ряд исследований продемонстрировал эффективность и безопасность данного алгоритма в

лечении желудочковых аритмий [50-53]. Исследования также показали, что 76% аритмических эпизодов, детектируемых в зоне ФЖ, фактически являлись желудочковыми тахикардиями, а три из четырех подобных эпизодов успешно купировались воздействиями АТС. Использование второй пачки АТС, при неэффективности первой, позволило дополнительно снизить количество шоков на 36%. В целом, эффективность АТС зависела от длительности цикла тахикардии и была несколько меньше в случаях быстрой ЖТ (ЧСС 214-250 уд/мин) [50]. В настоящее время, похожие функции, дающие возможность для АТС перед нанесением разряда используются в устройствах различных производителей и позволяют существенно снизить количество ненужных высоковольтных разрядов.

Другим направлением в стратегии снижения количества разрядов явилось изучение возможности программирования пролонгированной детекции. Следует отметить, что в начале развития ИКД-терапии преследовалась единственная цель по предотвращению внезапной смерти пациента, что обусловило определенный подход к программированию, когда рекомендовались: короткое время детекции и разряды с максимальной энергией. Однако с развитием метода и накоплением опыта его применения, стало очевидным, что короткое время детекции повышает вероятность ошибок, приводящих к необоснованным срабатываниям ИКД. Особенно часто эти ошибки возникают при нарушении целостности электрода, во время эпизодов замыканий между токопроводящими жилами, провоцируемыми движениями в плечевом поясе пациента. Во время подобных эпизодов, на электрограмме появляются сигналы с очень короткими интервалами (120-150 мс), имитирующие на электрограмме ФЖ. В большинстве случаев, длительность данных эпизодов составляет несколько секунд (в среднем 3-7 с.), что позволяет достигать стандартные установки времени детекции для ФЖ, и в итоге приводит к необоснованным электрическим разрядам [36, 54]. Три исследования [55-57], проведенные с 2008 по 2015 гг. показали, что увеличение времени детекции ФЖ до 9-10 с. (30 интервалов при частоте 188-200 в мин.), существенно снижает вероятность получения пациентом ИКД-терапии, вклю-

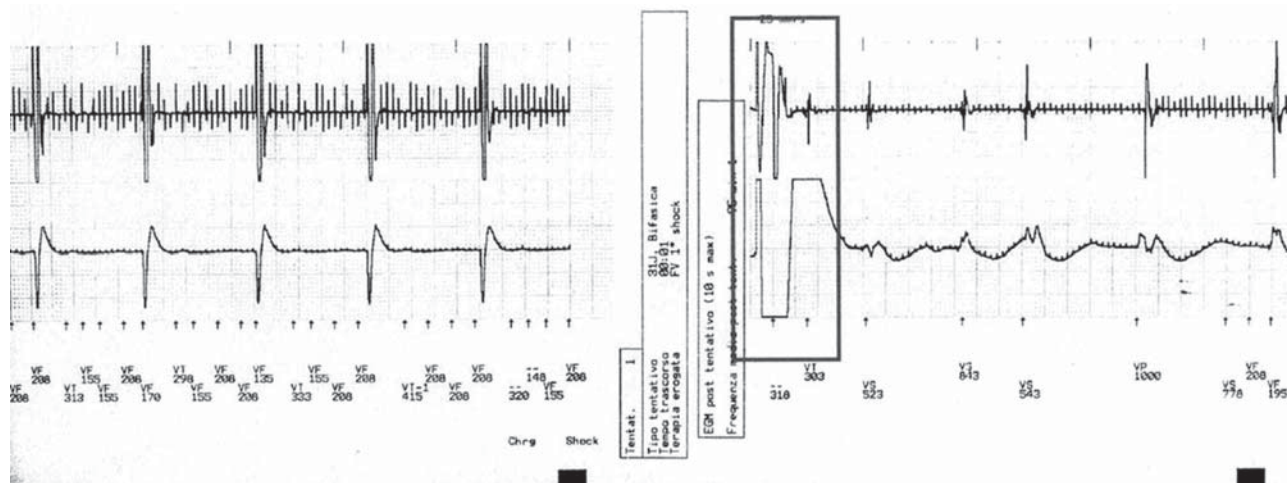


Рис. 6. Фрагмент эндограммы из ИКД, во время восприятия миопотенциалов, возможно диафрагмального происхождения, что приводит к необоснованному срабатыванию устройства.

чая электрические разряды и антитахикардитическую стимуляцию. Кроме того, пролонгированная детекция ассоциировалась с достоверным снижением необоснованных шоков, показателями госпитализаций и смертности от всех причин. Также, исследования показали, что удлиненное время детекции не приводит к каким-либо негативным эффектам, таким как: синкопальные состояния или неэффективная терапия. Каждое исследование проводилось для оценки возможностей ИКД одного из производителей данных устройств.

Следующим шагом в модернизации и стандартизации ИКД-терапии явилась разработка стратегии программирования ИКД на основе рекомендаций производителей. Впервые, относительно небольшое исследование Empiric [49], (организованное компанией Medtronic, Inc.), показало, что стандартное программирование ИКД для пациентов с первичной профилактикой ВСС является более безопасным и эффективным, по сравнению с произвольным выбором программируемых параметров врачами. В группе пациентов со стандартными программируемыми параметрами детекции и терапии, ненужные и необоснованные шоки встречались достоверно реже, чем в группе пациентов, где параметры подбирались врачами в индивидуальном порядке.

В дальнейшем, исследования [50; 55-57] показали, что определенные стандарты программирования, касающиеся распределения зон детекции, ее длительности, энергии разрядов, использования алгоритмов дискриминации аритмий, позволяют существенно снизить количество ИКД-терапий, и в первую очередь - необоснованных шоков. Сегодня, практически все производители ИКД рекомендуют использовать удлиненное время детекции и шоки с максимальной энергией разряда для зоны ФЖ [47]. С одной стороны, это позволяет минимизировать вероятность необоснованных шоков, с другой, гарантировать эффективность ИКД-терапии при истинной ФЖ. В большинстве случаев, производители рекомендуют использовать специальные алгоритмы дискриминации желудочковых от наджелудочковых аритмий, что существенно снижает вероятность ошибочной детекции. Однако в силу того, что данные алгоритмы имеют ряд особенностей, присущих каждому производителю, то при их программировании, особенно в том или ином сочетании, необходимо полностью следовать инструкциям производителя.

Существенным шагом в развитии метода в направлении минимизации ИКД-воздействий явилась технология Smart-Shock, реализованная в современных устройствах компании Medtronic. Данная технология включает шесть уникальных алгоритмов, направленных на снижение количества ИКД-воздействий в целом, и прежде всего, необоснованных шоков. Среди данных алгоритмов, принципиально новыми явились: а) алгоритм, распознающий восприятие Т-зубца и предотвращающий двойной подсчет событий; б) алгоритм контролирующей целостность электрода, сочетая импедансометрию с определением коротких эпизо-

дов быстрых сигналов, характерных для разрушения электрода; в) алгоритм, распознающий электрические шумы, посредством сравнения электрограмм, получаемых с разных каналов; г) улучшенный алгоритм распознавания окончания эпизода желудочковой аритмии с целью предотвращения необоснованного шока. По результатам исследования PainFree SST [58], было показано, что использование устройств, содержащих в себе технологию Smart-Shock, позволило избавиться от необоснованных шоков 98,2% пациентов с двухкамерными ИКД и устройствами СРТ-Д, и 97,5% пациентов с однокамерными ИКД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, ИКД-терапия является неотъемлемой частью общей стратегии по продлению жизни пациентам с кардиальной патологией, сопровождающейся высоким риском ВСС. С точки зрения техники имплантации, программирования устройств и наблюдения за пациентами, метод приобретает все более рутинный характер. Значительный вклад в развитие и распространение метода, вносит возможность удаленного наблюдения с помощью систем мониторинга. Для данной категории пациентов, это имеет огромное значение, так как, их клинический статус подвержен очень быстрой, иногда трудно предсказуемой динамике. В целом, количество имплантаций неуклонно растет в большинстве развитых стран. На этом фоне, практически однозначной является ситуация с применением ИКД-терапии по показаниям вторичной профилактики ВСС, когда показания явно очевидны, а вероятность срабатывания ИКД достаточно высока. Однако подавляющее большинство пациентов (до 90-95%), сосредоточено в группе первичной профилактики ВСС, и здесь, ситуация не выглядит столь однозначной. Известно, что даже в странах, где метод получил наибольшее распространение, количество имплантаций ИКД, составляет около 40-50% от потребностей. Иными словами, примерно половина пациентов с показаниями для ИКД-терапии, лишены возможности получить ИКД. Что же является сдерживающим фактором в полномасштабной реализации первичной профилактики ВСС с помощью ИКД? Традиционным ответом на этот вопрос являлись ссылки на высокую стоимость метода. Однако опыт США и стран западной Европы показывает, что стоимость метода, не является главным препят-

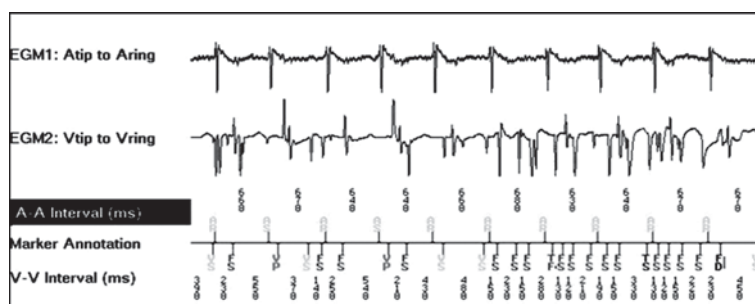


Рис. 7. Фрагмент эндограммы из ИКД, во время электрических помех на желудочковом канале (EGM 2 Vtip to Vring), появившихся после нанесения разряда и детектированных, как ФЖ, что в свою очередь приводит к необоснованному срабатыванию.

ствием в этом вопросе. Возможно, основной причиной является недоверие врачей, и кардиологов - в первую очередь, к концепции первичной профилактики ВСС с помощью ИКД.

Здесь, следует пояснить, что так как, сами пациенты не ощущают риск внезапной сердечной смерти, решение вопроса об имплантации, в основном зависит от лечащего врача, и соответственно от уровня его доверия данному методу. Чем может быть вызвано недоверие врачей? Очевидно что, главной причиной является сложность идентификации пациентов с высоким риском ВСС. Нередки ситуации, когда у пациентов с первым классом показаний, востребованность в ИКД-терапии, может отсутствовать годами, в то время как у пациен-

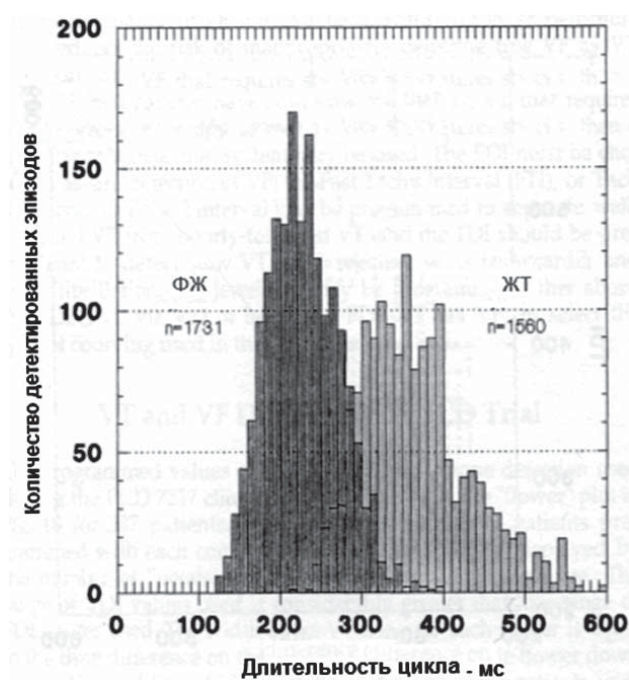


Рис. 8. Распределение интервалов длительности цикла аритмий, в результате детекции эпизодов ФЖ и ЖТ в ИКД. Обращает на себя внимание, что часть эпизодов ФЖ, детектировалась с длительностью цикла, превышающей 300 мс. Адаптировано из работ W.H.Olson и соавт. 1988 и 1996 [40-41].

тов с более низким классом показаний и даже при отсутствии таковых, может развиваться внезапная остановка сердца с фатальным исходом. Решение этой проблемы лежит в плоскости поиска новых, более точных факторов и критериев риска ВСС. Появившаяся возможность генетической диагностики, ее развитие и внедрение в Клинические Рекомендации, сегодня является одним из эффективных шагов в решении проблемы.

Другой причиной недоверия является сложившееся отношение к самим устройствам, как к источнику дополнительной опасности, и здесь, электрические шоки являются основным камнем преткновения. Больше всего, врачей беспокоят необоснованные шоки, которые как уже было сказано, существенно снижают качество жизни пациентов, негативно влияют на прогноз, значительно повышают затраты на лечение. Признание этой проблемы производителями устройств, совместный поиск путей решения проблемы, позволил выйти на качественно новый уровень в развитии метода и минимизации всех шоков и необоснованных, в том числе. Решениями для этой проблемы явилось создание и модернизация алгоритмов, дифференцирующих жизнеугрожающие аритмии от других видов ритма, а также, кардиальных, экстракардиальных и внешних помех. Появление в последние годы новых поколений устройств, повышение надежности электродов, открывает перспективу существенно повлиять на сложившееся отношение врачебного сообщества к использованию метода, особенно в качестве первичной профилактики ВСС. Кроме того, поскольку одной из причин необоснованных шоков, может быть некорректное программирование устройств, их производители предлагают использовать рекомендации по программированию, в основе которых лежит огромный клинический опыт, накопленный за десятилетия применения ИКД. Работая с устройствами, следует понимать, что изменение программируемых параметров должно быть основано на клинической потребности, а не на суждениях специалиста. Ближайшее будущее покажет: насколько, изменившиеся подходы в применении метода, как и сами ИКД нового поколения, смогут изменить отношение медицинского сообщества к основному методу профилактики внезапной сердечной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Domanski M.J., Saksena S., Epstein A.E. et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators* // J.Am.Coll. Cardiol. - 1999.-Vol. 34. - P. 1090-1095.
2. Siebels J., Kuck K.H. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg) // Am.Heart.J.- 1994.- Vol.127. - P.1139-1144.
3. Conolly S.J., Gent M., Roberts R.S. et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone // Circulation.- 2000.- Vol. 101.- P. 1297-1302.
4. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia // N. Engl. J. Med.- 1996.- N. 335.- P. 1933-1940.
5. Buxton A.E., Lee K.L., Di Carlo L. et al. Electrophysiological testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators // N. Engl.J. Med. - 2000. - Vol. 342. - № 26. - P. 1937-1945.
6. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // N. Eng. J. Med. - 2002. - N. 346.- P.877-883.
7. Bardy G.H, Lee K.L, Mark D.B, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // N. Engl.J.Med. - 2005. - Vol. 352. - P.225-237.
8. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al, for the MADIT

- II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol.* April 8, 2008;51(14):1357-1365.
9. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al, for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* May 20, 2004;350(21):2151-2158.
10. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* September 4, 2008;359(10):1009-1017.
11. Mitka M. New study supports lifesaving benefits of implantable defibrillation devices. *JAMA.* July 8, 2009;302(2):134-135.
12. Sears, S.E. Jr., Conti, J.B. Understanding implantable cardioverter defibrillator shocks and storms: medical and psychosocial considerations for research and clinical care. *Clin Cardiol.* 2003;26:107-111.
13. Kuhl, E.A., Dixit, N.K., Walker, R.L. et al, Measurement of patient fears about implantable cardioverter defibrillator shock: an initial evaluation of the Florida Shock Anxiety Scale. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:614-618.
14. Kamphuis, H.C., de Leeuw, J.R., Derksen, R. et al, Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery: a prospective study. *Europace.* 2003;5:381-389.
15. Irvine, J., Dorian, P., Baker, B. et al, Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J.* 2002;144:282-289.
16. Sola, C.L., Bostwick, J.M. Implantable cardioverter-defibrillators, induced anxiety, and quality of life. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:232-237.
17. DeMaso, D.R., Lauretti, A., Spieth, L. et al, Psychosocial factors and quality of life in children and adolescents with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol.* 2004;93:582-587.
18. Crossmann, A., Pauli, P., Dengler, W. et al, Stability and cause of anxiety in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: a longitudinal two-year follow-up. *Heart Lung.* 2007;36:87-95.
19. Bilge, A.K., Ozben, B., Demircan, S. et al, Depression and anxiety status of patients with implantable cardioverter defibrillator and precipitating factors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:619-626.
20. Thomas, S.A., Friedmann, E., Kao, C.W. et al, Quality of life and psychological status of patients with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Crit Care.* 2006;15:389-398.
21. Stoddard MF, Labovitz AJ, Stevens LL, et al. Effects of electrophysiologic studies resulting in electrical countershock or burst pacing on left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1988; 116:364-370
22. Sweeney M.O., Sherfese L., DeGroot P.J. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm.* 2010;7:353-360.
23. Moss A, Greenberg H, Case R, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004;110:3760-65.
24. Fischer A, Silver M, Sterns L. et al. Underutilization of Remote Monitoring Systems After Receiving an Implantable Cardioverter Defibrillator Shock: Data From the Shock-Less Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59;13; 1245-510.
25. Borne RT, Varosy P.D., Masoudi F.A. Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks. *Epidemiology, Outcomes, and Therapeutic Approaches JAMA Intern Med.* 2013;173(10):859-865.
26. Rauwolf T, Guenther M, Hass N. Ventricular oversensing in 518 patients with implanted cardiac defibrillators: incidence, complications, and solutions. *Europace* (2007) 9, 1041-1047.
27. Hsu SS, Mohib S, Schroeder A, et al. T-wave oversensing in implantable cardioverter defibrillators. *J Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2004; 11:67-72.
28. Swerdlow CD, Friedman PA. Advanced ICD troubleshooting: Part I. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:1322-1346.
29. Kapa S., Curwin J.H., Coyne R.F., Winters S.L. Inappropriate Defibrillator Shocks from Depolarization—Repolarization Mismatch in a Patient with Hypertrophy Cardiomyopathy *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30:1408-1411.
30. Kowalski M, Ellenbogen KA, Wood MA, Friedman PL. Implantable cardiac defibrillator lead failure or myopotential oversensing? An approach to the diagnosis of noise on lead electrograms. *Europace* 2008; 10: 914-917.
31. Santos KR, Adragao P, Cavaco D et al. Diaphragmatic myopotential oversensing in pacemaker-dependent patients with CRT-D devices. *Europace* 2008; 10: 1381-1386.
32. Kleemann T, Becker T, Doenges K. et al. Annual Rate of Transvenous Defibrillation Lead Defects in Implantable Cardioverter-Defibrillators Over a Period of >10 Years *Circulation* 2007;115;2474-2480.
33. Koneru JN, Kaszala K, Huizar JF et al. Lead Fracture: Incidence, Diagnosis and Preventing Inappropriate ICD Therapy. *Card. Electrophysiol. Clin.* 3 2011; 409-420.
34. Swerdlow CD, Gunderson BD, Ousdigian KT et al. Downloadable software algorithm reduces inappropriate shocks caused by implantable cardioverter-defibrillator lead fractures: a prospective study. *Circulation.* 2010;122:1449-1455.
35. Swerdlow CD, Sachanandani H, Gunderson BD et al. Preventing overdiagnosis of implantable cardioverter-defibrillator lead fractures using device diagnostics. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2330-2339.
36. Swerdlow CD, Ellenbogen KA. Implantable Cardioverter-Defibrillator Leads Design, Diagnostics, and Management. *Circulation.* 2013;128:2062-2071.
37. Tzeis S, Andrikopoulos G, Kolbl C, Vardas PE. Tools and strategies for the reduction of inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks. *Europace* 2008; 10: 1256-1265.
38. Gold MR, Ahmad S, Browne K et al. Prospective comparison of discrimination algorithms to prevent inappropriate ICD therapy: Primary results of the Rhythm ID Going Head to Head Trial. *Heart Rhythm* 2012; 9(3):370-7.

39. Jack CM, Hunter EK, Pringle TH, et al. An external automatic device to detect ventricular fibrillation. *Eur Heart J*. 1986 May;7(5):404-411.
40. Olson WH, Bardy GH, Lund J et al. Sensing and Detection of Ventricular Fibrillation from Human Epicardial Electrograms for an Implantable Pacer-Cardioverter-Defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988; 11; 486.
41. Kroll MW, Lehman MH. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *The Engineering-Clinical Interface*. Springer Science+Business Media, LLC; NY 1996; 378.
42. Bardy GH, Troutman C, Poole JE. Et al. Clinical experience with a tiered-therapy multiprogrammable antiarrhythmia device. *Circulation*. 1992;85: 1689-1698.
43. Olson WH, Peterson DK, Ruetz LL et al. Discrimination of Fast Ventricular Tachycardia From Ventricular Fibrillation and Slow Ventricular Tachycardia for an Implantable Pacer-Cardioverter-Defibrillator Computers in Cardiology 1993; IEEE Computer Society Press 1993:835-838.
44. Dekker L, Schrama T, Steinmetz F, Tukkie R. Undersensing of VF in a patient with optimal R wave sensing during sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:833-834.
45. Antolinos-Pérez MJ, García-Alberola A, Redondo-Bermejo B, Valdés-Chávarri M. Failure to Detect Ventricular Fibrillation in a Patient With an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(5):515-518.
46. Гурвич Н. Л. Основные принципы дефибрилляции сердца. - М: Медицина, 1975. - 231 с.
47. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK et al. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Optimal Implantable Cardioverter-Defibrillator Programming and Testing. *Heart Rhythm* 2016;13(2):e50-e86.
48. Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V et al. Impact of Programming Strategies Aimed at Reducing Nonessential Implantable Cardioverter Defibrillator Therapies on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. February 1, 2014 2014;7(1):164-170.
49. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD et al. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. Jul 18 2006;48(2):330-339.
50. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al, for the PainFREE Rx II Investigators. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation*. October 26, 2004;110(17):2591-2596.
51. Arias MA, Puchol A, Castellanos E, Rodríguez-Padial L. Anti-tachycardia pacing for ventricular tachycardia: good even after being bad. *Europace* 2007; 9:1062-1063.
52. Schoels W, Steinhaus D, Johnson WB et al. Optimizing implantable cardioverter-defibrillator treatment of rapid ventricular tachycardia: Antitachycardia pacing therapy during charging. *Heart Rhythm* 2007;4:879-885.
53. Koneru JN, Swerdlow CD, Wood MA, Ellenbogen KA. Minimizing Inappropriate or “Unnecessary” Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks Appropriate Programming. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2011;4:778-790.
54. Swerdlow CD, Gunderson BD, Ousdigian KT, et al. Downloadable algorithm to reduce inappropriate shocks caused by fractures of implantable cardioverter-defibrillator leads. *Circulation*. 2008;118:2122-2129.
55. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS et al. Strategic Programming of Detection and Therapy Parameters in Implantable Cardioverter-Defibrillators Reduces Shocks in Primary Prevention Patients Results From the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) Study (*J Am Coll Cardiol* 2008;52:541-550).
56. Moss AJ, Schuger C, Beck CA et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. MADIT-RIT Trial Investigators. *N Engl J Med* 2012;367:2275-2283.
57. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 8;309(18):1903-11.
58. Auricchio A, Schloss EJ, Kurita T, et al. Low inappropriate shock rates in patients with single and dual/triple chamber ICDs using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST Trial Primary Results. *Heart Rhythm* 2015;12:926-936

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ КОМПЛЕКСА QRS ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПРИ
ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ
*Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский
центр РАН, Томск, Россия*

Рассматривается влияние ширины и фрагментированности комплекса QRS электрокардиограммы, блокад ножек пучка Гиса на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, электрокардиография, блокады ножек пучка Гиса, эхокардиография.

The influence of the ECG QRS complex width and segmentation, as well as His bundle blocks on the efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is considered.

Key words: chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy, electrocardiography, His bundle blocks, echocardiography.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является современным стандартом лечения больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. Несмотря на более чем 20-летнюю историю применения СРТ, до сих пор дискутируются вопросы о преимуществах электрокардиографических (ЭКГ) и эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев диссинхронии для отбора пациентов на имплантацию [3-5]. В действующих рекомендациях по применению СРТ упор делается на использование ЭКГ критериев, в частности, оценку ширины и морфологии комплекса QRS, однако, эти критерии неоднократно ставились под сомнение [1, 2, 6, 7]. К тому же, по-прежнему активно обсуждаются вопросы о возможности применения ЭхоКГ критериев диссинхронии в отборе на СРТ [4, 8]. В представленном обзоре обобщены и проанализированы результаты исследований, посвященных оценке ширины и морфологии комплекса QRS ЭКГ при отборе пациентов с ХСН на СРТ.

Ширина комплекса QRS как критерий отбора на СРТ

В 1994 году был описан первый успешный случай имплантации четырехкамерного стимулятора открытым доступом у пациента с расширением комплекса QRS более 200 мс и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [9]. В большинстве последующих крупных исследований изучался эффект СРТ у пациентов с длительностью комплекса QRS >120 мс [10, 11]. На основании этих исследований были сформулированы зарубежные и отечественные клинические рекомендации по применению СРТ [12, 13]. В течение 7 лет, вплоть до пересмотра рекомендаций в 2012 году для пациентов с III-IV функциональным классом ХСН по классификации NYHA, в качестве ЭКГ критерия отбора использовалась ширина комплекса QRS ≥ 120 мс [14].

В исследованиях MADIT-CRT и RAFT [15-17] был описан положительный эффект СРТ у пациентов со II-III функциональным классом (ФК) ХСН по классификации NYHA и шириной QRS ≥ 120 мс (RAFT) и QRS ≥ 130 мс (MADIT-CRT). Полученные результаты нашли отражение в европейских рекомендациях по ле-

чению ХСН 2012 года, где для пациентов с III-IV ФК ХСН по классификации NYHA значение ширины комплекса QRS составило ≥ 120 мс, а при наличии II ФК по NYHA - ≥ 130 мс. Также, в исследованиях MADIT-CRT и RAFT был описан лучший эффект СРТ в подгруппе пациентов с шириной QRS ≥ 150 мс. На этом основании в рекомендациях впервые появилось значение ширины QRS ≥ 150 мс в качестве показания класса IIА при ХСН II-IV ФК [18]. Идентичные критерии указаны в отечественных рекомендациях по применению СРТ (ВНОА) 2013 года [1].

В ряде исследований было показано, что наилучший эффект наблюдался у пациентов при ширине QRS более 150 мс. Согласно выводам мета-анализа I.Sipahi и соавт., а также данным мета-анализа 12 рандомизированных клинических исследований у пациентов с длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс применение СРТ не снижало риск смерти или госпитализации в связи с ХСН [20, 21]. Описанные данные послужили поводом к пересмотру критериев отбора на СРТ. Таким образом, в отечественных рекомендациях по лечению ХСН (ОССН) и европейских рекомендациях по применению СРТ 2012-2013 годов в качестве критерия отбора на СРТ класса IA независимо от тяжести ХСН уже фигурировала ширина QRS ≥ 150 мс [6, 22].

В 2013 и 2015 годах были опубликованы результаты двух мета-анализов о взаимосвязи ширины QRS с ответом на СРТ. Результаты мета-анализа J.G.Cleland и соавт. выявили ряд противоречий с действующими на тот момент рекомендациями по применению СРТ. Авторами было показано, что ширина комплекса QRS являлась единственным достоверным ЭКГ критерием при отборе пациентов на СРТ (табл. 1). Было выявлено, что при увеличении длительности QRS более 140 мс происходило достоверное снижение риска первичной конечной точки (смертности от всех причин, госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН) и наблюдалось достоверное повышение эффективности СРТ. Для пациентов с шириной QRS 130-140 мс, находящихся в «серой зоне», был рекомендован персонализированный подход к принятию решения о необходимости применения СРТ [23].

Результаты, полученные J.G.Cleland и соавт., были подтверждены в мета-анализе S-H.Kang и соавт. Было показано, что происходило снижение риска госпитализаций по поводу ХСН с увеличением ширины QRS. Минимальная ширина комплекса QRS, ассоциирующаяся с уменьшением госпитализаций, составила 127 мс [24].

Применение СРТ у пациентов без расширения комплекса QRS

Имеющиеся в литературе данные, касающиеся возможности применения СРТ у пациентов без расширения комплекса QRS, неоднозначны. В ряде исследований применение СРТ у пациентов с длительностью комплекса QRS 120-130 мс и менее не продемонстрировало значимых результатов [25]. По данным мета-анализа, проведенного R.M.Shah и соавт. у пациентов (n=1177) с шириной комплекса QRS \leq 130 мс СРТ не снижала риск смерти и госпитализации от ХСН, к тому же у этой категории пациентов СРТ ассоциировалась с высоким риском общей смертности [26].

Проведенное в 2013 году исследование LESSER-EARTH подтвердило данные об отсутствии положительного эффекта и о потенциальном вреде СРТ у пациентов с шириной комплекса QRS $<$ 120 мс [27]. Есть и противоположные данные о положительном эффекте СРТ у пациентов с комплексом QRS $<$ 120 мс. По мнению авторов, ключевым вопросом у данной категории пациентов является наличие механической диссинхронии по данным ЭхоКГ (табл. 2) [28]. В исследовании CARE-HF при использовании дополнительных критериев механической диссинхронии при ширине QRS 120-149 мс было показано снижение общей смертности на фоне СРТ, а также снижение риска внезапной смерти и общей смертности при отдаленном наблюдении [11].

С другой стороны, опубликованное в 2013 году исследование EchoCRT поставило под сомнение возможность применения показателей механической диссинхронии у пациентов без расширения комплекса QRS. У пациентов с шириной QRS $<$ 130 мс примене-

Таблица 1.

Основные результаты влияния исследуемых показателей на смертность от всех причин/госпитализации по поводу ХСН или общую смертность (модифицировано из [23]).

	Смертность от всех причин / госпитализация по поводу ХСН			Смертность от всех причин		
	ОР*	ОР**	Р**	ОР*	ОР**	Р**
Основные эффекты						
ИКД	N/A	1,172	0,6283	N/A	0,630	0,0500
СРТ	N/A	1,046	0,9452	N/A	0,458	0,3803
Исходный возраст	1,020	1,018	$<$ 0,0001	1,030	1,030	$<$ 0,0001
ФК по NYHA II	0,605	0,687	0,0004	0,658	0,658	0,0020
ФК по NYHA IV	2,771	2,180	$<$ 0,0001	2,444	2,444	0,0001
БЛНПГ	0,839	0,830	0,0820	0,825	0,825	0,1782
ИБС	1,519	1,394	0,0004	1,638	1,638	$<$ 0,0001
Мужской пол	1,052	1,001	0,9897	1,131	1,131	0,3663
QRS	1,000	1,001	0,7061	1,004	1,004	0,0941
ФВЛЖ	0,963	0,965	$<$ 0,0001	0,956	0,956	$<$ 0,0001
Прием β -адреноблокаторов	0,711	0,774	0,0093	0,700	0,700	0,0041
Исходное систолическое давление	0,988	0,990	0,0001	0,987	0,987	$<$ 0,0001
Взаимосвязь с эффектом СРТ						
Исходный возраст	0,998	1,000	0,9858	1,008	1,008	0,3832
ФК по NYHA II	0,959	0,820	0,1499	0,777	0,777	0,1654
ФК по NYHA IV	0,832	0,836	0,5334	0,800	0,800	0,5233
БЛНПГ	0,663	0,785	0,1228	0,977	0,977	0,9157
ИБС	1,232	1,080	0,5996	1,045	1,045	0,8171
Мужской пол	1,351	1,299	0,1234	1,173	1,173	0,4709
QRS	0,989	0,988	$<$ 0,0001	0,988	0,988	0,0013
ФВЛЖ	1,025	1,021	0,0625	1,016	1,016	0,2667
Прием β -адреноблокаторов	0,975	1,034	0,8259	1,109	1,109	0,5897
Исходное систолическое давление	0,998	0,996	0,2735	0,998	0,998	0,7583

здесь и далее, * - унивариантный анализ, ** - мультивариантный анализ, ОР - относительный риск; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК по NYHA - функциональный класс ХСН по классификации NYHA; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия; БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ние СРТ не снижало риска госпитализаций в связи с ХСН и ассоциировалось с более высокой смертностью [25]. В то же время, проведенный субанализ исследования EchoCRT продемонстрировал, что у пациентов без расширения комплекса QRS сохраняющаяся механическая диссинхрония на фоне СРТ была ассоциирована с повышенным риском госпитализаций, а также являлась маркером неблагоприятного течения ХСН [29]. R.Kogawa и соавт. был описан случай выраженного улучшения ответа на СРТ у пациента с узким комплексом QRS после оптимизации работы кардиостимулятора [30]. То есть важен не только правильный отбор пациентов, но и коррекция существующих подходов к оптимизации проводимой терапии.

Также спорным остается вопрос применения СРТ у пациентов с очень широким QRS. В.Sassone и соавт. показали, что пациенты с шириной комплекса QRS ≥ 178 мс отвечают на СРТ хуже, а также имеют более высокий риск смерти и повторной госпитализации в сравнении с пациентами со средней шириной комплекса QRS [31].

Морфология комплекса QRS как критерий отбора на СРТ

Начиная с 2005 года, во многих исследованиях оценивался ответ на СРТ в зависимости от исходной морфологии комплекса QRS. В ряде исследований было показано, что пациенты с БЛНПГ отвечают на СРТ лучше, чем пациенты с другой морфологией комплекса QRS [3]. В 2009 году E.C.Adelstein и соавт. показали, что благоприятный ответ на СРТ достоверно чаще встречается у пациентов с БЛНПГ по сравнению с пациентами с блокадой правой ножки пучка

Гиса (БПНПГ), к тому же, пациенты с БЛНПГ продемонстрировали достоверно лучшую выживаемость на фоне СРТ [32].

Результаты исследований MADIT-CRT и REVERSE послужили поводом к очередному пересмотру рекомендаций по применению СРТ [15, 16, 33, 34]. По результатам этих исследований было продемонстрировано снижение риска повторной госпитализации и смерти только у пациентов с БЛНПГ. К тому же в исследовании MADIT-CRT все пациенты с очень хорошей эффективностью СРТ (суперответ) имели БЛНПГ [16]. Дополнительный анализ исследования MADIT-CRT продемонстрировал уменьшение риска госпитализации и смерти у пациентов с БЛНПГ как при QRS 130-150, так и при QRS >150 мс, в то время как не отмечалось улучшения на фоне СРТ у пациентов с другой морфологией QRS (независимо от длительности QRS). Кроме этого, пациенты с БЛНПГ имели достоверно лучшую динамику объемов левого желудочка (ЛЖ), прирост фракции выброса ЛЖ и меньший риск желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и смерти [15, 34].

Таким образом, с 2012 года БЛНПГ была признана важным критерием при отборе пациентов на СРТ, что нашло отражение в зарубежных и российских клинических рекомендациях 2012-2013 годов [6, 18, 22]. И все же использование морфологии QRS в качестве критерия отбора неоднократно ставилось под сомнение [8, 23].

Применение СРТ у пациентов без БЛНПГ

Как уже отмечалось ранее, большинство исследований указывают на то, что пациенты с БПНПГ отвеча-

Таблица 2.

Данные исследований по оценке эффективности СРТ у пациентов с шириной QRS <120 мс и наличием механической диссинхронии (по [28])

Исследование	Цель	СН / n	Исход	Результаты
Bleaker и соавт.	Применение СРТ у пациентов с ХСН без расширения комплекса QRS (<120 мс) и наличием механической диссинхронии по данным ЭхоКГ	6/33	1. Уменьшение ФК по NYHA 2. Увеличение дистанции ТШХ 3. Увеличение ФВ ЛЖ (%) 4. Улучшение качества жизни 5. Снижение КСО ЛЖ 6. Снижение КДО ЛЖ	Достоверное снижение ФК по NYHA, увеличение дистанции ТШХ, снижение КСО ЛЖ
Yu и соавт.	Применение СРТ у пациентов с ХСН без расширения комплекса QRS (<120 мс) и наличием механической диссинхронии по данным тканевого доплеровского исследования	3/51	1. Уменьшение ФК по NYHA 2. Увеличение дистанции ТШХ 3. Увеличение ФВ ЛЖ (%) 4. Улучшение качества жизни 5. Снижение КСО ЛЖ 6. Снижение КДО ЛЖ	Достоверное снижение ФК по NYHA, увеличение дистанции ТШХ, снижение КСО ЛЖ, уменьшение митральной регургитации
Achilli и соавт.	Применение СРТ у пациентов с ХСН без расширения комплекса QRS (<120 мс) и наличием механической диссинхронии по данным ЭхоКГ	6/14	1. Уменьшение ФК по NYHA 2. Увеличение дистанции ТШХ 3. Увеличение ФВ ЛЖ (%) 4. Снижение КСО ЛЖ 5. снижение КДО ЛЖ	Достоверное снижение ФК по NYHA, увеличение дистанции ТШХ, снижение КСО ЛЖ, уменьшение митральной регургитации

где, СН - сроки наблюдения (мес.), n - число пациентов, ТШХ - тест шестиминутной ходьбы, СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия; ЭхоКГ - эхокардиография; ФВ - фракция выброса; ЛЖ - левый желудочек; КСО - конечно-систолический объем; КДО - конечно-диастолический объем

ют на СРТ значительно хуже, чем пациенты с БЛНПГ. По данным опубликованного в 2012 году Medicare ICD Registry, включившего 14946 пациентов, использование СРТ не привело к достоверным положительным результатам у пациентов с БЛНПГ. Также в этой группе в течение 3 лет наблюдения в сравнении с пациентами с БЛНПГ достоверно возрастал риск смерти [35].

В то же время, у части пациентов с БЛНПГ морфологией комплекса QRS все же улучшаются качество жизни и клинические показатели, уменьшаются ФК ХСН, риск смерти и госпитализаций. По результатам ряда исследований ключевым предиктором благоприятного ответа на СРТ у пациентов с БЛНПГ является наличие механической диссинхронии по данным ЭхоКГ [36, 37]. Было показано, что сочетание БЛНПГ с наличием неполной БЛНПГ улучшает эффективность СРТ [38]. По данным исследования RAFT было выявлено, что у пациентов без БЛНПГ при ширине QRS ≥ 160 мс СРТ оказывает положительное влияние на снижение первичной конечной точки (смертности от всех причин и госпитализации по поводу ХСН), однако, по мнению авторов, с учетом малого количества наблюдений данный факт требует дальнейшего изучения [17]. Исследование M.R.Gold и соавт. 2012 года показало, что пациенты без БЛНПГ отвечают на СРТ хуже, однако, ответ в этой группе не является однородным. Пациенты с БЛНПГ все же демонстрируют значимое уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН и смертности от всех причин [33].

Кроме этого, было проведено несколько исследований по изучению ответа на СРТ у пациентов с неспецифическими нарушениями внутрижелудочковой проводимости. В 2004 году, анализируя многоцентровое исследование MIRACLE, J.M.Aranda и соавт. обнаружили, что у 19 пациентов с неспецифическими нарушениями внутрижелудочковой проводимости через 6 месяцев после СРТ улучшилось качество жизни, однако, не улучшились показания теста 6-минутной ходьбы, ФК ХСН по классификации NYHA в сравнении с 16 пациентами без СРТ [39]. В 2009 году A.Wokhulu и соавт. установили, что треть из этой категории пациентов (33-39%) являются респондерами [40].

J.Rickard и соавт. выявили, что улучшение ФК ХСН по классификации NYHA и уменьшение объемов ЛЖ после СРТ были менее выражены у пациентов с неспецифическими нарушениями внутрижелудочковой проводимости в сравнении с пациентами с БЛНПГ [41]. По данным Y.Takaya и соавт. предикторами благоприятного ответа на СРТ у таких пациентов оказались ширина комплекса QRS и величина конечно-диастолического объема ЛЖ. Однако при этом было отмечено, что само наличие вышеуказанной морфологии QRS является отрицательным предиктором ответа на СРТ [42].

В ряде исследований была изучена связь фрагментированного комплекса QRS (fQRS) с благоприятным ответом на СРТ. Так, U.Celikyurt и соавт. было показано, что отсутствие fQRS являлось единственным предиктором благоприятного ответа на СРТ. В дальнейшем было показано, что у пациентов с наличием fQRS его исчезновение на фоне СРТ, также было

ассоциировано с благоприятным ответом [43]. Однако J.Rickard и соавт. не выявили достоверной разницы в ответе на СРТ и выживаемости пациентов в зависимости от наличия fQRS ЭКГ [44]. Одним из новых предикторов благоприятного ответа на СРТ является расщепление комплекса QRS более, чем в двух отведениях ЭКГ. В.Corteville и соавт. отметили, что этот критерий тесно связан с наличием септального флеша, являющегося значимым ЭхоКГ критерием хорошего ответа на СРТ [45].

Актуальные вопросы отбора пациентов на СРТ

В 2015 году были опубликованы обновленные рекомендации европейского общества кардиологов по применению СРТ, а в 2016 году последний пересмотр европейских рекомендаций по лечению ХСН [2, 7]. Несмотря на имеющиеся результаты описанных выше исследований, а также данные Cleland и соавт. и S-H.Kang и соавт. об отсутствии связи морфологии QRS с ответом на СРТ, в последнем пересмотре европейских рекомендаций по лечению ХСН и применению СРТ в качестве критериев отбора пациентов класса IA фигурируют ширина QRS ≥ 150 мс и наличие БЛНПГ [2, 7]. Как можно объяснить противоречия в результатах, полученных J.G.Cleland и соавт., S-H.Kang и соавт. с указанными выше исследованиями, которые доказывают, что БЛНПГ является достоверным предиктором хорошего ответа на СРТ у пациентов с ХСН?

Еще в 1998 году совместными усилиями ученых США и Греции была выведена зависимость между количеством пациентов и достоверностью результатов мета-анализов, посвященных изучению эффективности того или иного лечения. Ученые рассмотрели 60 отчетов о рандомизированных клинических исследованиях, посвященных лечению инфаркта миокарда и перинатальных больных [46]. Это исследование продемонстрировало невозможность достоверной оценки эффекта от лечения при размере выборки менее 100 пациентов. По данным исследования результаты достигают степени достоверности только при количестве пациентов, стремящемся к 5000. Когда мета-анализ основан на сравнительно небольших объемах общей выборки, его результаты содержат существенную неопределенность; неизвестно, как изменится оценка величины эффекта лечения в будущем. Например, если на определенном этапе в мета-анализ включено 100 пациентов, дополнительные данные (которые появятся через год) могут в 3 раза изменить оценку величины эффекта как в ту, так и в другую сторону.

Еще одним предположительным объяснением противоречия в результатах исследований, посвященных изучению ЭКГ предикторов ответа на СРТ, является отсутствие стандартизации в определении морфологии комплекса QRS в большинстве работ [47]. Так, по данным ряда исследований, 30% пациентов, чья морфология QRS была определена как БЛНПГ, не имеют таковую фактически [48, 49]. Например, в крупных рандомизированных исследованиях REVERSE, MADIT-CRT, RAFT было показано, что пациенты с наличием БЛНПГ имеют лучший ответ на СРТ, однако, во всех исследованиях критерии для оценки

БЛНПГ были неспецифическими ($QRS \geq 120$ мсек, rS/QS в V1). Стоит отметить, что такое же количество пациентов (около 30%) являются нереспондерами. Возможно, именно ошибки и разночтения при определении морфологии комплекса QRS приводят к тому, что мета-анализы многоцентровых рандомизированных исследований получают разобщенные и противоречивые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за более чем 20-летнюю историю применения СРТ ЭКГ критерии отбора пациентов претерпели некоторые изменения. Показания к имплантации расширились и дополнялись согласно результатам ряда крупных исследований. Однако на сегодняшний день существует ряд противоречий в действующих отечественных рекомендациях. Так, по данным рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности по лечению ХСН (2013) СРТ показана пациентам при ширине $QRS \geq 150$ мс и наличии БЛНПГ,

независимо от тяжести заболевания (класс IA). По данным действующих рекомендаций ВНОА (2013) в качестве критерия отбора класса IA звучит БЛНПГ, а также ширина $QRS \geq 130$ мс и $QRS \geq 120$ мс для пациентов со II и III-IV ФК ХСН по NYHA соответственно.

В настоящее время имеется ряд вопросов по применению СРТ. Одним из основных является вопрос о целесообразности использования только БЛНПГ в качестве морфологического критерия отбора и возможности применения СРТ у пациентов с другой морфологией комплекса QRS. С учетом результатов крупных мета-анализов необходим также пересмотр значения ширины комплекса QRS в отборе пациентов на СРТ. К тому же, на сегодняшний день актуальным является не только уточнение критериев отбора на имплантацию, но и оптимизация тактики ведения этих пациентов в послеоперационном периоде с учетом коррекции механической диссинхронии. Таким образом, в настоящее время становится очевидным необходимость пересмотра отечественных рекомендаций по применению СРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревешвили А.Ш., Ардашев А.В., Бойцов С.А. и соавт. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Новая редакция. М.: 2013; 96-127.
2. Priori S. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*. - 2015. - С. euv319.
3. Risum N., Tayal B., Hansen T.F. et al. Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. - 2015. - Т. 66. - №. 6. - С. 631-641.
4. Maréchaux S., Guiot A., Castel A. et al. Relationship between Two-Dimensional Speckle-Tracking Septal Strain and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Left Bundle Branch Block: A Prospective Pilot Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014; Т. 27 (5): 501-511.
5. Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С. Векторный анализ электрокардиограммы у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией. *Вестник аритмологии*. 2014.-N 78.-С.47-52.
6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. - Т.14 - №7 (81). 2013.
7. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. - *European heart journal*. 2016;37:2129-2200.
8. Silva E., Bijnens B., Berruezo A. et al. Integration of Mechanical, Structural and Electrical Imaging to Understand Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014. - Т. 67. - №. 10. - С. 813-821.
9. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing And Clinical Electrophysiology*. 1994 Nov;17(11 Pt 2):1974-1979.
10. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. et al. for the MIRACLE Study Group. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002; Vol. 346. - P. 1845-1853.
11. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. (CARE-HF). *New England Journal of Medicine*. 2005. - Vol.352. - P.1539-1549.
12. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005. V. 26. P. 1115-1140.
13. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. М., 2005.
14. Ревешвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и соавт. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Новая редакция - 2011; 105-141
15. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I. et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial- Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123 (10):1061-1072.
16. Hsu J.C., Solomon S.D., Bourgoun M. et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization ther-

- apy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jun 19;59(25):2366-2373.
17. Birnie D.H., Ha A., Higginson L. et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circulation: Heart Failure*. 2013 Nov;6(6):1190-1198.
18. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012 Aug;14(8):803-869.
19. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. - 2004. - T. 350. - №. 21. - C. 2140-2150.
20. Sipahi I., Carrigan T. P., Rowland D. Y. et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. - 2011. - T. 171. - №. 16. - C. 1454-1462.
21. Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23 (2):163-168.
22. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2013 The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal*. 2013; Vol. 34 (29): 2281-329.
23. Cleland J.G.F., Abraham W.T., Linde C. et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European heart journal*. - 2013. - T. 34. - №. 46. - C. 3547-3556.
24. Kang S.H., Oh I.Y., Kang D.Y. et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Korean medical science*. 2015 Jan;30 (1):24-33.
25. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 2.
26. Shah R.M., Patel D., Molnar J. Et al. Cardiac-resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis. *Europace*. 2015 Feb;17(2):267-73
27. Thibault B., Harel F., Ducharme A. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex < 120 ms: the LESSER-EARTH Trial. *Circulation*. - 2013. - C. CIRCULATIONAHA. 112.001239.
28. Jeevanantham V., Zareba W., Navaneethan S. et al. Meta-analysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiology Journal* 2008;15(3):230-236.
29. Gorcsan J., Sogaard P., Bax J.J. et al. Association of persistent or worsened echocardiographic dyssynchrony with unfavourable clinical outcomes in heart failure patients with narrow QRS width: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *European heart journal*. - 2015. - C. Ehv 418.
30. Kogawa R., Nakai T., Ikeya Y. et al. Dramatic Response to Cardiac Resynchronization Therapy With AV Delay Optimization in Narrow QRS Heart Failure. *International heart journal*. - 2015. - T. 56. - №. 6. - C. 671-675.
31. Sassone B., Gambetti S., Bertini M. Et al. Relation of QRS duration to response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2015 Jan 15; 115(2): 214-219.
32. Adelstein E.C., Saba S. Usefulness of baseline electrocardiographic QRS complex pattern to predict response to cardiac resynchronization. *The American journal of cardiology*. 2009 Jan 15;103(2):238-242.
33. Gold M.R., Thebault C., Linde C. et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012; 126: 822-829.
34. Tompkins C., Kutryfa V., McNitt S. et al. Effect on cardiac function of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT] trial). *The American journal of cardiology*. 2013 Aug 15; 112(4): 525-529.
35. Bilchick K.C., Kamath S., DiMarco J.P. et al. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation*. - 2010. - T. 122. - №. 20. - C. 2022-2030.
36. Garrigue S., Reuter S., Labeque J.N. et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *The American journal of cardiology*. 2001; 88:1436-1441, A1438.
37. Leong D.P., Höke U., Delgado V. Et al. Predictors of long-term benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block. *European heart journal*. 2012 Aug;33(15):1934-41
38. Chandra R., Zolty R., Palma E. A left hemiblock improves cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with a right bundle branch block. *Clinical cardiology*. 2010; 33:89 - 93.
39. Aranda J.M., Conti J.B., Johnson J.W. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle branch-block: Analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clinical cardiology*. 2004; 27: 678 - 682.
40. Wokhlu A., Rea R.F., Asivatham S.J. et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: Impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and sur-

- vival. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1439 - 1447.
41. Rickard J., Kumbhani D.J., Gorodeski E.Z. et al. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2010; 33: 590 - 595.
42. Takaya Y., Noda T., Nakajima I. et al. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. *Circulation Journal*. 2014;78(1):71-77.
43. Celikyurt U., Karauzum K., Sahin T. et al. Association between resolution of fragmented QRS and response to cardiac resynchronization therapy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. - 2015. - T. 20. - №. 2. - C. 126-131.
44. Rickard J., Zardkoohi O., Popovic Z. et al. QRS fragmentation is not associated with poor response to cardiac resynchronization therapy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. - 2011. - T. 16. - №. 2. - C. 165-171.
45. Corteville B., De Pooter J., De Backer T. et al. The electrocardiographic characteristics of septal flash in patients with left bundle branch block. *Europace*. - 2016. - C. Euv 461.
46. Moore R.A., Gavaghan D., Tramer M.R. et al. Size is everything - large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998 78: 209-16.
47. Turagam M., Velagapudi P., G Kocheril A. Standardization of QRS Duration Measurement and LBBB Criteria in CRT Trials and Clinical Practice. *Current cardiology reviews*. 2013 Feb; 9(1): 20-23.
48. Dodge H.P., Grant R.P. Mechanisms of QRS complex prolongation in man, left ventricular conduction disturbances. *The American journal of medicine*. 1956; 21: 534-50.
49. Auricchio A., Fantoni C., Regoli F. et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004; 109: 1133-39.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Рассматриваются подходы к классификации, этиология, электрофизиологические механизмы желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, обсуждается их прогностическое значение, возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, физическая нагрузка, восстановительный период, ишемическая болезнь сердца, нитроглицерин, бета-адреноблокаторы, радиочастотная катетерная абляция.

Approaches to classification, etiology, as well as electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias induced by exercise are considered; their prognostic value and potentialities of medical and non-medical treatment are discussed.

Key words: ventricular arrhythmias, exercise, recovery period, coronary heart disease, nitroglycerin, β adre-noblockers, radiofrequency catheter ablation.

Желудочковые аритмии (ЖА) - весьма разнородная группа нарушений сердечного ритма. На основании электрокардиографических (ЭКГ) признаков выделяют одиночные, парные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК), ускоренные идиовентрикулярные ритмы и желудочковые тахикардии (ЖТ), которые могут быть моно- и полиморфными, неустойчивыми и устойчивыми. Для некоторых ЖА характерно бессимптомное и доброкачественное течение, тогда как в отдельных случаях они могут существенно ухудшать качество жизни пациента и негативно влиять на прогноз [8, 21, 22]. Различны механизмы и условия возникновения ЖА. Еще в 1932 г. F.N.Wilson et al. впервые обратили внимание на то, что ЖТ может быть индуцирована физической нагрузкой (ФН) [цит. 8]. С тех пор стали появляться сообщения об аритмиях, возникающих или усиливающихся во время физической активности [23, 26, 28, 31, 34, 45, 48, 50, 60]. ЖЭК, индуцированные ФН, могут регистрироваться как у здоровых людей (до 30%), так и у пациентов со структурным заболеванием сердца (до 60%) [6, 27, 38].

Разнообразны и термины для обозначения аритмий, возникающих во время ФН. В литературе их называют нагрузочными, катехоламино чувствительными, индуцированными ФН, симпатозависимыми [5, 18, 19, 39]. Вместе с тем, существует и более широкое понятие - «стресс-индуцированные» ЖА, куда помимо нагрузочных, входят нарушения ритма, возникающие в условиях острого психоэмоционального стресса [3, 13, 23, 19]. Несмотря на повышенное внимание к проблеме ЖА в целом, нарушения ритма, обусловленные физическими усилиями, по-прежнему остаются наименее изученными и систематизированными среди других аритмий. Отчасти это связано с тем, что дизайн и методы проведенных в разные периоды времени исследований значительно различались. Например, в самых ранних работах, когда распознавание аритмии осуществлялось врачами и/или техниками в режиме реального времени, результат полностью зависел от внимательности наблюдателя, который должен был вовремя зарегистрировать аритмию, вручную иницируя запись ЭКГ. В дальнейшем с появлением новых программных алгоритмов для идентификации нарушений ритма и автоматической регистрации ЭКГ повысилась частота и качество записи нагрузочных ЖА. По-

мимо этого, неоднородность дизайна исследований и различные периоды проспективных наблюдений приводили к кардинально противоположным результатам, в связи с чем, долгое время клиницисты не придавали серьезного значения нагрузочным аритмиям. Так, в некоторых наблюдениях участвовали исключительно здоровые популяции (лётчики, офицеры) [32], а в знаменитом Фрамингемском исследовании изучались случайные выборки вне зависимости от основного заболевания [25, 48]. Иногда нагрузочная ЖА являлась «находкой», и сообщения на эту тему касались отдельных клинических случаев [3].

Характеристика нагрузочной ЖА

К нагрузочной ЖА было принято относить аритмию, которая появляется непосредственно во время ФН и/или в раннем (первые 1-3 минуты) восстановительном периоде (ВП) [37, 54]. Ряд авторов предлагает причислять к нагрузочным также ЖА покоя, прогрессирующие во время ФН и/или в первые три минуты ВП [1, 18]. Примечательно, что в ранее выполненных работах данные претеста и ВП зачастую вовсе не принимались во внимание и не учитывались при обработке. Количество ЖЭК - важная характеристика нагрузочной ЖА. В то же время отсутствие стандартизированного подхода к количественной оценке в разные времена также приводило к определенным противоречиям. Одни исследователи использовали подсчет абсолютного числа ЖЭК за 1 мин. с вычислением их доли от общего количества QRS-комплексов за период тестирования, другие придавали значение каждому ЖЭК, записанному во время пробы с ФН, а третьи требовали регистрации более существенной или продолжительной эктопии, что во многом сказывалось на результатах [31, 45, 50]. Утвержденного и общепринятого решения до сих пор нет.

Разночтения также коснулись еще некоторых определений. Если ранее существовало понятие «групповые» ЖЭК при регистрации 3-х эктопических комплексов подряд, то в настоящее время 3 последовательных ЖЭК с частотой сокращения желудочков 120 и более в 1 мин. и более принято считать неустойчивой ЖТ. Важная диагностическая роль отводится и той частоте синусового ритма, при которой возникает ЖА. Есть данные, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) нагрузочные ЖА развиваются при частоте

сердечных сокращений (ЧСС) менее 100 в 1 мин, тогда как в здоровой популяции фоновая частота значительно выше [1]. Вместе с тем, другие исследователи корреляции между ЧСС, при которой развивается нагрузочная аритмия, и тяжестью патологии не выявили [18].

Под прогрессированием ЖА во время ФН подразумевается увеличение их количества и/или комплексности. Увеличением комплексности считается: появление парных ЖЭК, эпизодов ускоренного идиовентрикулярного ритма и/или ЖТ, а также увеличение количества комплексов в цепи идиовентрикулярного ритма и/или ЖТ [23].

Воспроизводимость как характеристика нагрузочной ЖА редко фигурирует в литературе и учитывается далеко не всеми исследователями. Однако M.Sami et al. еще в 1984 нашли, что нагрузочные ЖА воспроизводимы у пациентов, имеющих более значимые аритмии [54]. J.V.Faris et al. отметили тенденцию к повышению воспроизводимости нарушений ритма в группе с известным или предполагаемым сердечнососудистым заболеванием, несмотря на то, что аритмия не была воспроизводима по комплексности [32]. Считается, что в здоровой популяции прогностическая значимость нагрузочной аритмии, появившейся только в одном тесте, ничтожно мала. Однако пациенты, у которых аритмии воспроизводимы, образуют группу более склонную к развитию сердечно-сосудистых заболеваний при долгосрочных проспективных исследованиях [23]. Помимо ишемии и гиперсимпатикотонии немаловажно учитывать вклад эмоционального фактора в развитие ЖА во время теста с ФН. Так, выполнение нагрузочной пробы впервые в жизни зачастую сопровождается волнением, страхом, несмотря на предварительное собеседование с больным, разъяснение ему сути и технологии проведения исследования. Воспроизводимость при нагрузочной аритмии психогенного характера значительно хуже. Поэтому так важно во всех случаях регистрации нагрузочной ЖА у пациента провести повторную пробу с определением воспроизводимости и считать её важной дополняющей характеристикой.

Этиопатогенез нагрузочных ЖА

Среди причин развития ЖА индуцированных ФН, упоминаются различные заболевания: сердечно-сосудистые, психогенные, эндокринные, а также состояния, вызванные токсическими воздействиями. Признается существование и идиопатических нагрузочных ЖА. Однако это, скорее, диагноз исключения, т.к. ЖА, вызванные ФН, могут быть достаточно долго единственным проявлением серьезного заболевания сердца [7, 8, 9, 31]. Определённая роль в развитии нагрузочной ЖА отводится гипокалиемии, возникающей к концу ФН. Кроме того, считается, что сочетание нарушений уровня электролитов и симпато-вагального баланса в первые минуты ВП увеличивает риск развития аритмий, особенно в присутствии ишемии [1, 12]. Появление желудочковой эктопии в ВП сразу после ФН чаще встречается у пациентов со структурной патологией сердца, в частности, у больных ИБС, тогда как здоровым людям подобные нарушения свойственны только во время нагрузки [1].

Во многих работах была продемонстрирована прямая связь между возрастом и распространенностью

ЖА, индуцированных ФН. Показано, что вероятность появления нагрузочной аритмии повышается пропорционально количеству прожитых пациентом лет [26, 33], а у лиц старше 50-ти она достигает 50% от общего числа всех ЖА [1]. Вероятно, это связано с изменениями в балансе вегетативной нервной системы, происходящими при старении организма, а также с наличием приобретённых хронических заболеваний. Исследователи продолжают дискутировать о том, что различия в частоте возникновения, симптомности, характере течения нагрузочной ЖА между группами молодых и пожилых людей могут оказаться довольно значимыми, но достоверных данных пока не получено.

Таким образом, возраст, пол, наличие аритмического субстрата в сердце, а именно его структурных изменений или нарушений ионных каналов, сопутствующая патология со стороны других органов и систем, воспроизводимость, время появления аритмий и наследственность, по мнению ряда исследователей, очень важны для понимания конкретной клинической ситуации и дальнейшего патогенетически обоснованного лечения [7, 8, 23, 35]. Однако исследований с длительным сроком наблюдения, в которых были бы учтены сразу все эти факторы, в доступной нам литературе не встретилось.

Механизмы развития нагрузочных ЖА

Физические усилия вызывают ряд важных физиологических изменений, включая активацию симпатической нервной системы и увеличение количества циркулирующих катехоламинов в крови. Это, в свою очередь, может спровоцировать развитие аритмии, повышая как триггерную или автоматическую активность эктопических центров, так и приводя к запуску механизма re-entry.

В одной из работ была убедительно показана роль симпато-вагального дисбаланса в качестве триггерного фактора в развитии некоронарогенных нагрузочных ЖА [40]. Оказалось, что преобладание симпатической активности приводит к активации Gs белка, стимулирующего синтез циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ), увеличение концентрации которого способствует открытию медленных Ca каналов и входу Ca²⁺ в клетку. М.С.Кушаковский считал, что эти факторы могут провоцировать возникновение триггерных аритмий у практически здоровых лиц [9]. У больных ИБС нарушение вегетативной регуляции также вносит свой вклад в формирование электрической нестабильности миокарда. Ишемия миокарда может вызывать симпатическую и парасимпатическую денервацию желудочков, что приводит к электрической негомогенности и возникновению ЖА [19]. Что касается автоматических ЖА, то в литературе они описываются реже. Считается, что патологический автоматизм лежит в основе некоторых идиопатических [50], парасистолических и, устойчивых ЖТ, возникающих в острой фазе инфаркта миокарда. Автоматические ЖА также могут быть спровоцированы гиперсимпатикотонией и повышением Ca²⁺ во внеклеточной среде [7, 8]. Ишемия миокарда сопровождается изменениями электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца, что приводит к замедлению проведе-

ния и развитию различной степени внутрисердечных блокад, которые создают условия для формирования петли re-entry. В то же время есть сообщения о том, что признаки парасистолии находили в 92% случаев ишемических ЖА, что свидетельствует об автоматической природе этих нарушений ритма [15, 18]. Таким образом, и в вопросе о механизме, лежащем в основе возникновения нагрузочных ЖА, не достигнуто определенной ясности.

Дифференциальная диагностика

ЖА, индуцированные ФН, наиболее часто ассоциированы с ИБС. Есть мнение, что у 36-50% пациентов с нагрузочными ЖА, а по отдельным данным эта цифра доходит до 85%, в последующем диагностируется ишемическая болезнь. Некоторые авторы аргументируют все нагрузочные аритмии у больных ИБС к ишемическим. Так, R. Trejo et al. показали, что нагрузочная ЖА у больных ИБС, как правило, свидетельствует о более тяжелых стенозах и многососудистом поражении коронарного русла, а также о дисфункции левого желудочка [61]. R.A. Schweikert et al. опровергли взаимосвязь ЖА со степенью выраженности коронарного стеноза, доказав, что аритмии наиболее часто сопровождают микрососудистую гипоперфузию миокарда [60]. В свою очередь, группа авторов под руководством J. Beckerman в 2005 г. пришла к выводу, что ишемическая депрессия сегмента ST не столь аритмогенна, как элевация, которая ассоциируется с более высоким риском развития ВСС [23]. Однако есть и другие данные о том, что появление или нарастание ЖА во время пробы с ФН в момент регистрации ишемических изменений сегмента ST и/или типичного ангинозного приступа ещё не означает, что аритмия ишемическая. В качестве независимого ведущего фактора в генезе нагрузочной ЖА может выступать гиперсимпатикотония. Аргументом при этом служит расположение очага желудочковой эктопии вне зоны ишемии. Неоднородность процессов ре- и деполяризации, а также продолжительности рефрактерных периодов в разных частях миокарда может вызвать ЖА и при отсутствии ишемии миокарда. Поэтому необходимо дифференцировать ишемические ЖА от некоронарогенных нагрузочных.

Убедившись, что результаты однократной пробы с ФН не позволяют однозначно судить о генезе нагрузочных ЖА, Т.В. Трешкур с соавт. в 2004 г. предложили «Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС» [13]. Суть метода состоит в том, что при получении воспроизводимой нагрузочной ЖА пациенту проводится еще одна проба с ФН (уже 3-я) на фоне принятого сублингвально 0,5 мг нитроглицерина. При значимом уменьшении или исчезновении ЖА (одиночных ЖЭК на 75%, парных - на 90%, ЖТ - на 100%), нарушения ритма признают ишемическими. Авторы показали, что особое значение проба с нитроглицерином приобретает при сомнительном результате нагрузочного теста, когда появление или прогрессирование нагрузочной аритмии является единственным критерием его прекращения. При некоронарогенных ЖА аналогичного эффекта от нитратов не наблюдается (аритмия может даже усилиться), в то время как дополнительно проведенная фармакологическая нагрузочная

проба с β -адреноблокатором (БАБ), помогает утвердиться в их симпатозависимом характере.

Существуют заболевания с заведомо неблагоприятным прогнозом, которые сопровождаются нагрузочными ЖА. Описано несколько вариантов мономорфных катехоламин-чувствительных ЖТ.

- Автоматическая ЖТ не инициируется и не прекращается программной стимуляцией предсердий, провоцируется введением катехоламинов и подавляется БАБ [50].
- Пароксизмальная нагрузочная ЖТ, возникающая в выходном тракте правого желудочка, имеет форму блокады левой ножки пучка Гиса и является устойчивой. В основе этой ЖТ лежит триггерный механизм, опосредованный системой α -АМФ. Эффективными в купировании такой тахикардии являются БАБ, верапамил и аденозин. Она исчезает также при маневре Вальсальвы [36, 43].
- Особенностью постоянно-возвратной ЖТ, впервые описанной L. Gallavardin в 1922 г., является то, что она возникает в покое, но, в основном, на фоне увеличения ЧСС. ЖТ также может быть спровоцирована введением катехоламинов, купируется БАБ, верапамилом, аденозином и при пробе Вальсальвы [36]. Анализ вариабельности сердечного ритма, проведенный M. Zimmerman et al. в 1986 г и В.В. Lerman et al. в 1995 г, показал увеличение ЧСС без изменения вагусного компонента вариабельности ритма перед возникновением аритмии, что еще раз подтвердило участие симпатической нервной системы в генезе этой ЖТ [64, 44].

Помимо мономорфных, в литературе описывается полиморфная катехоламинэргическая ЖТ, которая является врожденным и прогностически крайне неблагоприятным заболеванием, встречающимся при каналопатиях. A. Leenhardt et al. наблюдали большую группу детей и взрослых (21 человек), у которых такая ЖТ возникала на фоне ФН или психоэмоционального стресса [41]. При этом длина интервала QT оставалась в пределах нормы. У всех пациентов регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ, которые провоцировались внутривенным введением катехоламинов, но не регистрировались при электрофизиологическом исследовании. В 70% случаев комплексы QRS тахикардии имели форму блокады правой ножки пучка Гиса, у части электрическая ось сердца альтернировала влево и вправо, частота желудочковых сокращений была высокой, а ритм нерегулярным. При длительных эпизодах ЖТ возникали синкопе. В большинстве случаев тахикардия прекращалась в момент потери сознания. Средний возраст появления первых обморочных состояний составил 7,7 лет. Препаратами выбора оказались БАБ. Десять пациентов (из 21), не получавших терапию, умерли внезапно.

Нарушение вегетативной регуляции в сторону повышения симпатической активности способно привести к возникновению ЖТ при другой врожденной патологии - синдроме удлиненного интервала QT. По данным P.J. Schwartz, более чем у 50% больных с этой патологией ЖТ, и связанные с ней обмороки, были обусловлены эмоциональным перенапряжением, а у большинства - ФН [58, 59].

При наличии аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка, которая подобно синдрому

Romano-Ward имеет аутосомно-доминантный тип наследования, ВСС чаще всего наступает при физической активности. Поэтому среди факторов риска у этих больных определенное место занимают занятия спортом и ФН [53].

Говоря о прогностической значимости, важно заметить, что нагрузочную ЖА считают более серьезным маркером риска развития ВСС, чем ЖА покоя [1, 25, 50]. А в последнее десятилетие появились публикации о большей злокачественности ЖА, появляющейся в раннем ВП [23, 30, 51].

Решая прогностические вопросы, все исследователи единодушны - в первую очередь следует выявлять и оценивать выраженность основного заболевания, которое явилось причиной возникновения ЖА [4, 10, 65]. Однако не всегда удается быстро диагностировать поражение сердца, иногда от впервые зарегистрированной нагрузочной ЖА до постановки диагноза проходят годы и даже десятилетия [48]. V.F.Froelicher et al. установили, что частота развития ИБС за последующий период наблюдения среди пациентов с ЖА, индуцированными ФН, была в 3 раза выше, чем в группе больных без аритмий [34]. Вместе с тем, как показывает практика, чем продолжительнее период проспективного наблюдения, тем выше риск потери контакта с пациентом. Так, все случаи ВСС, связанные с ФН и занятиями спортом у молодых лиц, в подавляющем большинстве были сопряжены с наличием не диагностированных заболеваний, таких как кардиомиопатии или первичные электрические болезни сердца [4]. Известно, что у больных ишемической болезнью ЖА, возникающие на высоте ФН одновременно с другими признаками ишемии, прогностически наиболее неблагоприятны - частота ВСС у таких пациентов достигает 23-30% [4, 19]. Данные исследования Х. Jouchen et al. (2000 г.), продлившегося 23 года, свидетельствуют о том, что мужчины с частыми ЖЭК в период ФН без установленного заболевания сердца, имели более высокую смертность от сердечно-сосудистых причин [38]. По результатам же Фрамингемского исследования нагрузочная ЖА ассоциировалась с повышенными показателями смертности от любых причин, но не была связана с серьезными кардиоваскулярными событиями [25, 48]. При этом взаимосвязь аритмии с повышенным риском ВСС не зависела от градаций ЖА, наличия её в ВП, дисфункции левого желудочка или ишемического смещения сегмента ST. Вместе с тем, достаточно сложно доказать причинно-следственную связь между нагрузочной аритмией и манифестацией основного заболевания спустя годы.

В работах последних лет предпринимаются попытки к изучению маркеров электрической нестабильности миокарда, таких как вариабельность и турбулентность сердечного ритма, фрагментация комплекса QRS, альтернация волны Т, дисперсия интервала QT, которые могут сопровождать развитие нагрузочных ЖА, и в совокупности рассматриваться как предикторы развития ВСС [12]. Такие исследования продолжают, а окончательные результаты весьма ожидаемы в научном сообществе. Остается напомнить, что нагрузочные тесты при наличии ЖА в покое относятся к I классу показаний [10, 65].

Лечение

Есть данные, что у молодых и бессимптомных лиц без структурной патологии сердца нагрузочная ЖА не представляет опасности и не требует лечения [1]. Во всех других случаях, учитывая симпатозависимый характер аритмии, препаратами выбора являются БАБ, причем как у пациентов с ИБС, так и у больных с некоронарогенной ЖА [5, 19]. Однако такая точка зрения существовала не всегда, и долгое время бытовало мнение о низкой эффективности БАБ в лечении ЖА [5, 10, 19].

Необходимо добавить, что лечение БАБ проводится на фоне терапии основного заболевания и модификации факторов риска [7, 23]. При наличии противопоказаний к терапии БАБ, при их неэффективности или вынужденной ограниченности (например, выраженная гипотензия) рассматривается хирургический метод устранения очага аритмогенеза - радиочастотная катетерная абляция (РЧКА) или криоабляция. Кроме малой инвазивности, преимущество оперативного лечения заключается в возможности одномоментного забора биоптата, что может стать ключевым диагностическим методом для верификации диагноза и выявления основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определенную группу ЖА объединяет четкая связь с ФН: они появляются непосредственно во время неё или в раннем ВП. Если ЖА регистрируется в покое, то физические усилия способствуют её прогрессированию, что часто является критерием прекращения пробы. Под прогрессированием ЖА во время ФН следует понимать увеличение их количества и/или комплексности. Воспроизводимость нагрузочной ЖА важно считать важной характеристикой этой аритмии. В случаях сомнительной нагрузочной пробы для уточнения характера возникшей во время нагрузки воспроизводимой ЖА исследование дополняют фармакологической пробой с нитратами короткого действия. Бета-адреноблокаторы - препараты выбора для медикаментозной терапии, кроме того, с успехом применяется РЧКА, положительным моментом которой является возможность одномоментного забора биоптата.

Очевидно и то, что детальное изучение ЖА, стимулированных ФН, должно быть продолжено. Необходимо стремиться поставить пациенту с нагрузочной ЖА диагноз, так как лечение и прогноз во многом зависят от фонового заболевания сердца, с которым ЖА можно ассоциировать. В экспертном консенсусном документе по ЖА EHRA/HRS/APHRS, говорится о том, что желудочковые нарушения ритма, выявленные во время проведения пробы с ФН, требуют дополнительного обследования [52].

В целом необходимы исследования, которые бы учли недостатки и ограничения предыдущих работ. Получение новых данных об этиологии, патогенезе и течении нагрузочных ЖА позволит определиться с их прогностической ролью и стандартизировать ведение пациентов с данными нарушениями ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение / Под ред. В.Д.Мандела. - Т.3. - М.: Медицина, 1996. - С. 15-29.
2. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. - 2-е изд. / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. - М.: МЕД-пресс-информ., 2003. - С. 7-22.
3. Батьянова, Е.И. Стрессиндуцированные желудочковые нарушения ритма сердца у молодого мужчины / Е.И. Батьянова, О.А. Иванова // Вестник аритмологии. - 2011. - № 66. - С. 65-67.
4. Бокерия, Л.А. Внезапная сердечная смерть / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, Н.М. Неминующий. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 272с.
5. Голицын, С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца / С.П. Голицын // Международный журнал медицинской практики. - 2000. - № 10. - С. 56-64.
6. Капанадзе, С.Т. Участие вегетативной нервной системы в генезе неишемических желудочковых аритмий и возможности их медикаментозной коррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / С.Т.Капанадзе - Спб., 1998. - С.1-19.
7. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца. - 2-е изд. / М.С. Кушаковский. - СПб.: Фолиант, 1998. - 638с.
8. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца. М.С. Кушаковский. - СПб.: Гиппократ, 1992. - 543с.
9. Кушаковский, М.С. Идиопатические желудочковые тахикардии (анализ проблемы) / М.С. Кушаковский // Вестник аритмологии. - 1994. - Т.3, № 3. - С. 5-9.
10. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти 2012 / Сост. Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков // Клиническая практика. - 2012. - № 4. - С. 1-94.
11. Недоступ, А.В. Жизнеугрожающие аритмии: принципы лечения и профилактики / А.В. Недоступ // Рус. мед. журн. - 2000. - Репринт. - С. 10-13.
12. Пармон, Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы) / Е.В. Пармон, Т.В. Трешкур, Е.В. Шляхто // Вестник аритмологии. - 2003. - Т. 31. - С.60-71.
13. Патент РФ на изобретение №2280402/27.07.2006. Бюл. №21. Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Демидова М.М., Березина А.В., Новикова И.В. Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2280402>.
14. Рыньгач, Е.А. Антиаритмические возможности кардиоцитопротекторов в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями / Е.А. Рыньгач, А.А. Татарина, Д.В. Рыжкова и др. // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 9. - С. 29-34.
15. Татарина, А.А. Влияние реваскуляризации миокарда на желудочковые аритмии высоких градаций и показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца / А.А. Татарина [Электронный ресурс] // - Спб., 2011.
16. Тихоненко, В. М. Нарушения ритма и проводимости при приступах стенокардии / В. М. Тихоненко // Кардиология. - 1989. - Т. 29, № 2. - С. 25-29.
17. Трешкур, Т.В. Велоэргометрия в диагностике и оценке желудочковой парасистолии / Т.В. Трешкур, Л.П. Ермилов, В.М. Тихоненко // Клинич. мед. - 1988. - № 8. - С. 84-87.
18. Трешкур, Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий / Т.В. Трешкур // Вестник аритмологии. - 2002. - № 30. - С. 31-39.
19. [Трешкур, Т.В.] Treshkur, T.V. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease / T.V. Treshkur, E. Panova, M. Chmelevsky et al. // Exp. Clin. Cardiol. - 2014. - Vol. 20, N 8. - P. 2388-2394.
20. Шляхто, Е.В. Когда бета-блокаторы являются препаратами выбора в лечении желудочковых аритмий? / Е.В. Шляхто, Т.В. Трешкур, С.Т. Капанадзе // Артериальная гипертензия. - 2006. - Т. 2, № 12. - С. 149-155.
21. Bayes de Luna, A. Ambulatory sudden death in patients wearing Holter devices / A. Bayes de Luna, J. Guindo, I. Rivera // J. Ambulat. Monitoring. - 1989. - Vol. 2. - 3 p.
22. Bayes de Luna, A. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases / A. Bayes de Luna, P. Coumel, J.F. Leclercq // Am. Heart J. - 1989. - Vol. 117. - P. 151-159.
23. Beckerman, J. Exercise test-induced arrhythmias / J. Beckerman, T. Wu, S. Jones, V.F. Froelicher // Prog. Cardiovasc. Dis. - 2005. - Vol. 47. - P. 285-305.
24. Biffi, A. How to manage athletes with ventricular arrhythmias / A. Biffi // Cardiol. Clin. - 2007. - Vol. 25. - P. 449-455.
25. Bikkina, M. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: The Framingham Heart Study / M. Bikkina, M. Larson, D. Levy // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol. 117. - P. 990-996.
26. Busby, M.J. Prevalence and long-term significance of exercise-induced frequent or repetitive ventricular ectopic beats in apparently healthy volunteers / M.J. Busby, E.A. Shefrin, J.L. Fleg // J. Am. Coll. Cardiol. - 1989. - Vol. 14. - P. 1659-1665.
27. Candinas, R.A. Evaluation of cardiac arrhythmias by exercise testing / R.A. Candinas, P.J. Podrid // Herz. - 1990. - Vol. 15. - P. 21-27.
28. Casella G, Pavesi PC, Sangiorgio P, et al: Exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with healed myocardial infarction. Int J Cardiol 40:229-235, 1993
29. Dhala, A. Ventricular arrhythmias, electrophysiologic studies, and devices / A. Dhala, J. Sra, Z. Blanck et al. // Cardiology Clinics. - 1999. - V. 17, № 1. - P. 189-195.
30. Diez, P.D. How to recognize and manage idiopathic ventricular tachycardia / P.D. Diez, J. Brugada // Eur. Heart J. - 2010. - Vol. 8. - 25 p.
31. Elhendy, A. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease / A. Elhendy, K. Chandrasekaran, B.J. Gersh et al. // Am. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 90. - P. 95-100.
32. Faris, J.V. Prevalence and reproducibility of exercise-induced ventricular arrhythmias during maximal exercise testing in normal men / J.V. Faris, P.L. McHenry, J.W. Jordan, S.N. Morris // Am. J. Cardiol. - 1976. - Vol. 37. - P. 617-622.
33. Fleg, J.L. Prevalence and prognosis of exercise-induced non-sustained ventricular tachycardia in apparently healthy volunteers / J.L. Fleg, E.G. Lakatta // Am. J. Car-

- diol. - 1984. - № 54. - P. 762-724.
34. Froelicher, V.F. An epidemiological study of asymptomatic men screened with exercise esting for latent coronary heart disease / V.F. Froelicher, M. Thomas, C. Pillow et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1974. - Vol. 34. - P. 770-776.
 35. Frolkis, J.P. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death / J.P. Frolkis, C.E. Pothier, E.H. Blackstone et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 781-790.
 36. Gallavardin, L. Extrasystolie ventriculaire a paroxysms tachycardiques prolonges / L. Gallavardin // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1922. - Vol. 15. - P. 298-306.
 37. Gurel, O.M. Electrocardiographic patterns of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with and without coronary artery disease / O.M. Gurel, O. Ozeke, F. Ozcan et al. // *J. of Clinical and Experimental Investigations.* - 2014. - Vol. 5, N 1. - P. 40-44.
 38. Jouven, X. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations / X. Jouven, M. Zureik, M. Desnos // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 323. - P. 826-833.
 39. Kafka, W. Exercise testing in the assessment of ventricular arrhythmias / W. Kafka, H. Petri, W. Rudolph // *Herz.* - 1982. - Vol. 7. - P. 140-149.
 40. Lampert, R. Anger and ventricular arrhythmias / R. Lampert // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2010. - Vol. 25, N 1. - P. 46-52.
 41. Leenhardt, A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients / A. Leenhardt, V. Lucet, I. Denjoy // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 1512-1519.
 42. Leenhardt, A. Short-coupled variant of torsades de pointes: a new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular arrhythmias / A. Leenhardt, E. Glaser, M. Buguera et al. // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89. - P. 206-215.
 43. Lerman, B.B. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity / B.B. Lerman, L. Belardinelli, G.A. West et al. // *Circulation.* - 1986. - Vol. 74. - P. 270-280.
 44. Lerman, B.B. Metabolic determinants of defibrillation. Role of Adenosine / B.B. Lerman, E.D. Engelstein // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. - P. 838-844.
 45. Lerman, B.B. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine: evidence for myocardial receptor-mediated effects / B.B. Lerman // *Circulation.* - 1993. - Vol. 87. - P. 382-390.
 46. Marieb, M.A. Clinical relevance of exercise-induced ventricular arrhythmias in suspected coronary artery disease / M.A. Marieb, G.A. Beller, R.S. Gibson et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1990. - Vol. 66. - P. 172-178.
 47. Mora, S. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study / S. Mora, R.F. Redberg, Y. Cui et al. // *JAMA.* - 2003. - Vol. 290. - P. 1600-1607.
 48. Morshedi-Meibodi, A. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study / A. Morshedi-Meibodi, J.C. Evans, D. Levy et al. // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 2417-2422.
 49. Nair, C.K. Prognostic significance of exercise-induced complex ventricular arrhythmias in coronary artery disease with normal and abnormal left ventricular ejection fraction / C.K. Nair, W. Thomson, W.S. Aronow et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 54. - P. 1136-1138.
 50. Palileo, E.V. Exercise provokable right ventricular outflow tract tachycardia / E.V. Palileo, W.W. Ashley, S. Swiryn et al. // *Am. Heart J.* - 1982. - Vol. 104. - P. 185-193.
 51. Partington, S. Prevalence and prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmias / S. Partington, J. Myers, S. Cho et al // *Am. Heart J.* - 2003. - Vol. 145. - P. 139-146.
 52. Pedersen, C.T. EHRA/HRS/APHRs expert consensus on ventricular arrhythmias / C.T. Pedersen, G.N. Kay, J. Kalman et al. // *Europace.* - 2014. - Vol. 16. - P. 1257-1283.
 53. Peters, S. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / S. Peters, G.H. Reil // *Eur. H. J.* - 1995. - Vol. 16. - P. 70-80.
 54. Sami, M. Significance of exercise-induced ventricular arrhythmia in stable coronary artery disease: A coronary artery surgery study project / M. Sami, B. Chaitman, L. Fisher et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 54. - P. 1182-1188.
 55. Schwartz, P.J. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death / P.J. Schwartz, G.E. Billman, H.L. Stone // *Circulation.* - 1984. - Vol. 69. - P. 790-800.
 56. Schwartz, P.J. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for postmyocardial infarction risk stratification / P.J. Schwartz, M.T. LaRovere, E. Vanoli // *Circulation.* - 1992. - Vol. 85, suppl. - P. S77-S91.
 57. Schwartz, P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions / P.J. Schwartz // *Am. Heart J.* - 1985. - Vol. 109. - P. 399.
 58. Schwartz, P.J. Influence of the autonomic nervous system on sudden cardiac death / P.J. Schwartz, G.M. DeFerrari // *Cardiol.* - 1987. - Vol. 74. - P. 297-309.
 59. Schwartz, P.J. The rationale and role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias / P.J. Schwartz // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1984. - Vol. 427. - P. 199-221.
 60. Schweikert, R.A. Association of exercise-induced ventricular ectopic activity with thallium myocardial perfusion and angiographic coronary artery disease in stable, low-risk populations / R.A. Schweikert, F.J. Pashkow, C.E. Snader et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - Vol. 83. - P. 530-534.
 61. Trejo, R. Predictive value of ventricular extrasystole in the exertion test and its relation to the magnitude of coronary damage / R. Trejo, I. Sierra, S. Ferez, M. Cardenas // *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* - 1986. - Vol. 56. - P. 255-258.
 62. Udall, J.A. Predictive implications of ventricular premature contractions associated with treadmill stress testing / J.A. Udall, M.H. Ellestad // *Circulation.* - 1977. - Vol. 56. - P. 985-989.
 63. Woelfel, A. Reproducibility and treatment of exercise-induced ventricular tachycardia / A. Woelfel, J.R. Foster, R.J. Simpson et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 53. - P. 751-756.
 64. Zimmerman, M. Determinants of the spontaneous ectopic activity in repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia / M. Zimmerman, P. Maisonblanche, B. Cauchemez et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1986. - Vol. 7. - P. 1219-1227.
 65. Zipes, D.P. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients wits ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe et al. // *European Heart Journal.* - 2015. - № 36. - P. 2793-2867.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.В. Чапурных, В.Б. Нижниченко, С.В. Лакомкин

**ШТОРМ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ КОРОТКОГО ИНТЕРВАЛА СЦЕПЛЕНИЯ:
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ****ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой управления делами президента РФ», Москва**

Приводятся результаты обследования и лечения пациентки, у которой в течение суток были зарегистрированы множественные эпизоды желудочковой тахикардии, переходившей в фибрилляцию желудочков, что потребовало проведения электрических кардиоверсий; обсуждаются проблемы лечения электрического шторма.

Ключевые слова: желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, электрический шторм, дефибрилляция, бета-адреноблокаторы, амиодарон, верапамил.

The results are given of assessment and treatment of a female patient, in whom repetitive episodes of ventricular tachycardia were documented within 24 hours with transition into ventricular fibrillation requiring repetitive electrical cardioversions; the problems of management of electrical storm are discussed.

Key words: ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, electrical storm, defibrillation, β adrenoblockers, amiodarone, verapamil.

По мнению экспертного Совета по радиочастотной абляции желудочковых аритмий 2009 года за шторм желудочковой тахикардии (ЖТ) принимается три или более отдельных эпизода устойчивой ЖТ, развившихся в течение 24 часов, которые требуют купирования вмешательством [1]. Тактика ведения шторма ЖТ может отличаться при различных инициирующих факторах. Развитие фибрилляции желудочков (ФЖ) при шторме ЖТ всегда непредсказуемо и сопряжено с коротким периодом времени, которое отпущено на купирование аритмии. Соответственно, клиническое изучение этой аритмии крайне затруднительно и описания электрокардиограмм (ЭКГ) со спонтанным развитием ФЖ в литературе встречаются редко.

Больная Ш., 50 лет была госпитализирована в отделение кардиореанимации после эпизода кратковременной потери сознания с полным его восстановлением. В анамнезе у больной умеренная артериальная гипертензия. Семейного анамнеза синкопе или внезапной сердечной смерти нет. При физикальном осмотре больная в сознании, патологии со стороны органов и систем не выявлено. При эхокардиографии передне-задний размер левого предсердия (ЛП) 35 мм, объем ЛП 57 мл, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 44 мм, толщина задней стенки ЛЖ 10 мм, межжелудочковая перегородка 10 мм, фракция выброса ЛЖ 60%, размер выносящего тракта правого желудочка 28 мм, максимальный диаметр нижней полой вены 17 мм; митральная регургитация 1 степени, трикуспидальная регургитация 1 степени, систолическое давление в легочной артерии 29 мм рт.ст. Электролиты плазмы крови на момент поступления: K^+ - 4,1 ммоль/л; Na^+ - 137 ммоль/л.

Первый эпизод синкопе больная перенесла в 2005 году. Холтеровское мони-

торирование ЭКГ, проведенное в то время, выявило короткий пароксизм ЖТ, дегенерировавший в ФЖ с клинической картиной синкопе. Больная была пролечена амиодароном 600 мг внутривенно однократно. Проведенное эндокардиальное электрофизиологическое исследование не выявило каких-либо аномалий. В последующем больная принимала бета-адреноблокатор (БАБ) бисопролол.

В 2013 году в связи с болями в грудной клетке на фоне повышения артериального давления пациентке была проведена коронарография, где был диагностирован мышечный мостик, суживающий переднюю межжелудочковую коронарную артерию на 50% в средней ее трети. В мае 2014 года бисопролол был отменен в связи проведением тредмил теста. В последующем БАБ был заменен на дилтиазем. Через 2 месяца после смены



Рис. 1. ЭКГ больной Ш. Желудочковая эктопия с коротким интервалом сцепления вызывает неустойчивую полиморфную желудочковую тахикардию.

терапии пациентка поступила в стационар в связи с перенесенным вышеуказанным эпизодом синкопе.

При поступлении в стационар на ЭКГ диагностирован синусный ритм с нормальными параметрами атриовентрикулярного интервала, равного 160 мс, продолжительностью QRS равной 86 мс, интервала QT - 400 мс и скорректированного QTc - 449 мс (при ЧСС 71 в минуту). Короткий неустойчивый эпизод ЖТ индуцирован желудочковой эктопией типа R на T. Все желудочковые эктопии имели короткий интервал сцепления (ИС) от 230 до 280 мс, были мономорфные с отклонением оси влево вверх, представляли тип блокады левой ножки пучка Гиса с переходной зоной V5, предполагая локализацию очага в нижней части перегородочной области правого желудочка (рис. 1).

Холтеровское 24-часовое ЭКГ мониторинг выявило желудочковые эктопии с коротким ИС, индуцирующие устойчивые пароксизмы полиморфной Torsade de Pointes (TdP) ЖТ. Множество эпизодов ЖТ дегенерировало в ФЖ, что потребовало неоднократного проведения (6 эпизодов в течение 1 часа) электрической кардиоверсии. Некоторые эпизоды прекращались спонтанно, в ряде случаев восстановление синусного ритма происходило через длительную паузу (рис. 2).

Пациентке внутривенно проведена инфузия БАБ беталок в стартовой дозе 5 мг с последующей инфузией 50 мг в течение 1 часа и инфузия амиодарона 150 мг внутривенно болюсом с последующим инфузионным введением 450 мг (600 мг суммарно). На этом фоне замедление ЧСС ассоциировалось с уменьшением числа желудочковых эктопических комплексов с полным купированием аритмии при достижении ЧСС 50 уд/мин (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полиморфная ЖТ (ПЖТ) - ЖТ с постоянно меняющейся конфигурацией (амплитудой и продолжительностью) желудочкового комплекса вследствие изменения вектора возбуждения и последовательности электрической активации миокарда желудочков. Полиморфная ЖТ может встречаться у пациентов с нормальным и удлиненным интервалом QT на фоне синусного ритма. Среди всех случаев электрического шторма (ЭШ) полиморфная ЖТ встречается в 7% случаев [2].

ПЖТ при нормальном интервале QT обычно развивается на фоне ишемической болезни сердца или неишемической кардиомиопатии. Во время острого инфаркта миокарда ПЖТ встречается у 2-4% пациентов, но эта аритмия более присуща коронарнопатии [3]. В неишемических случаях, наиболее частыми ассоциированными с TdP ПЖТ заболеваниями являются гипертрофическая кардиомиопатия и острый инфаркт [4]. Другим видом TdP ПЖТ является

катехоламинчувствительная двунаправленная полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) с альтернирующей морфологией QRS [5].

Вариант полиморфной TdP ЖТ короткого интервала сцепления - редко встречающаяся ЖТ среди всех жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца. Впервые эта тахикардия была описана A. Leenhardt и соавт. в 1994 году. Ими представлено наблюдение 14 пациентов в возрасте $34,6 \pm 10$ лет, перенесших ЖТ TdP, пусковым фактором которой был преждевременный желудочковый комплекс с чрезмерно коротким интервалом сцепления. У 10 пациентов тахикардия прогрессировала в ФЖ. Только у 4 пациентов наблюдался семейный анамнез тахикардии. В течение последующего 7 летнего периода наблюдения 5 пациентов умерли, а 9 пациентов выжили. Среди выживших 3 больным был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, а 6 получали терапию верапамилом. Несмотря на прием других антиаритми-

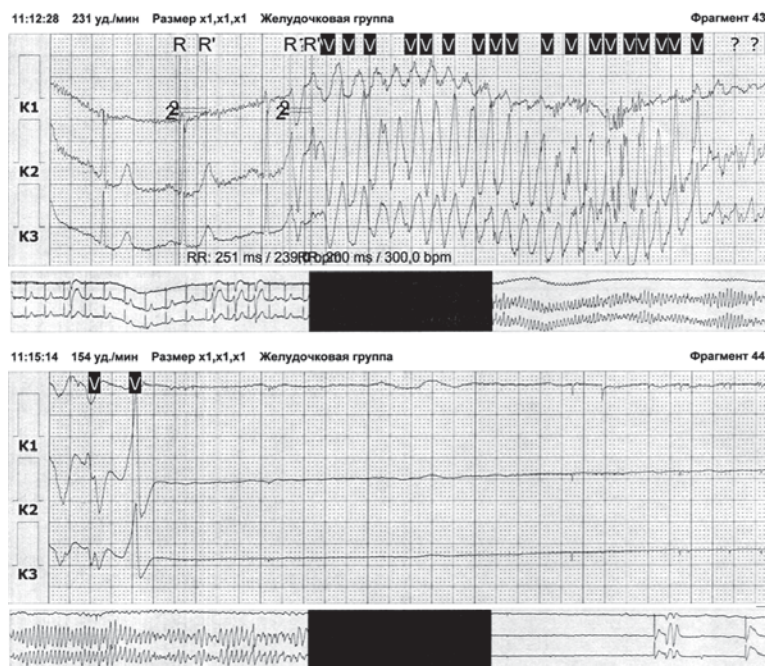


Рис. 2. Результаты холтеровского мониторингирования ЭКГ больной Ш. Непрерывно-рецидивирующие пароксизмы желудочковой TdP тахикардии с эпизодами остановки синусового узла при спонтанном купировании.

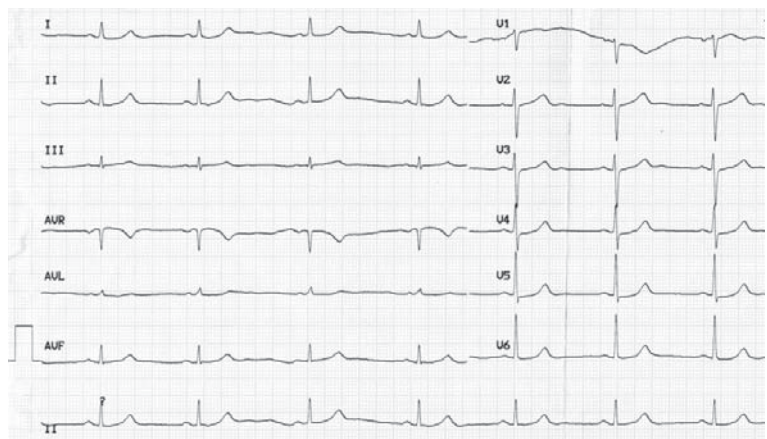


Рис. 3. ЭКГ больной Ш. после внутривенного введения беталока и амиодарона; синусовый ритм с ЧСС 50 уд/мин, желудочковая эктопия не регистрируется.

ческих препаратов (БАБ, амиодарон), по данным авторов только верапамил явился активным антиаритмическим препаратом, хотя он и не замедлял ЧСС покоя [6]. На сегодняшний день этот препарат рассматривается, как единственное средство, способное купировать данную аритмию [6, 7], не снижая при этом риск внезапной сердечной смерти (ВСС - табл. 1).

Хотя механизм развития TdP короткого ИС не до конца понятен, отмечается связь развития этой ЖТ с автономным дисбалансом [8]. Мы использовали комбинацию внутривенного амиодарона и БАБ беталока, титруя его введение до максимального снижения ЧСС. Эпизоды ЭШ часто развиваются на фоне повышенного симпатического тонуса. ЭШ, в свою очередь, вызывает дальнейшую активизацию симпатической нервной системы вследствие гемодинамического компромисса. Блокаторы β_1 и β_2 рецепторов в этом случае остаются основным лечением, которое снижает риск рецидива ЖТ и ФЖ более чем на 50%, вероятно, увеличивая порог ФЖ [9]. Наибольший эффект от применения БАБ получен при купировании и предупреждении рецидива TdP ПЖТ при остром инфаркте миокарда и КПЖТ.

Хотя БАБ эффективны в лечении TdP ПЖТ как класс, внутри класса имеются различия между селективными и неселективными препаратами. Так,

у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда общая популяция β -адренорецепторов снижается, в основном за счет снижения регуляции β_1 рецепторов, в то время, как β_2 рецепторы сохраняются, обеспечивая большую пропорцию плотности рецепторов. На практике пропранолол показал большую способность к подавлению ЭШ, рефрактерного как к метопрололу, так и амиодарону. Эффект увеличения порога фибрилляции более выражен у более сильных БАБ, антагонистов как β_1 , так и β_2 рецепторов [9].

Амиодарон представляет собой в основном класс III антиаритмических препаратов по классификации Vaughan-Williams, являясь блокатором калиевого выходящего тока, что приводит к удлинению рефрактерности миокарда. Однако амиодарон также проявляет черты, хотя и в меньшей степени, других классов антиаритмиков. Как и препарат I класса, он является блокатором каналов входящего натриевого тока, замедляя проводимость в желудочках, так же как II класс, обладает способностью блокировать β рецепторы и, как класс IV, входящий кальциевый ток [10].

Эффективность амиодарона во вторичной профилактике желудочковых аритмий показана в ряде больших исследований: CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study), AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) и CASH (Cardiac Arrest Study, Hamburg). Для контроля синусного ритма при ЭШ внутривенный амиодарон в дозе 1000 мг в сутки способен предотвращать рецидивы ЖТ [10]. В качестве изолированного препарата амиодарон эффективно подавляет ЖТ приблизительно у 40% пациентов в течение 24 часового внутривенного введения, даже при неэффективности других препаратов [11]. В когортном исследовании при 5 летнем наблюдении у пациентов, переживших ЭШ, при назначении амиодарона рецидив ЭШ встречался в 12% случаев в сравнении с 53% пациентов, которые не получали амиодарон [12]. Данные исследований SAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) и EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) показали, что добавление амиодарона к БАБ статистически значимо снижало аритмическую смерть в

Таблица 1.

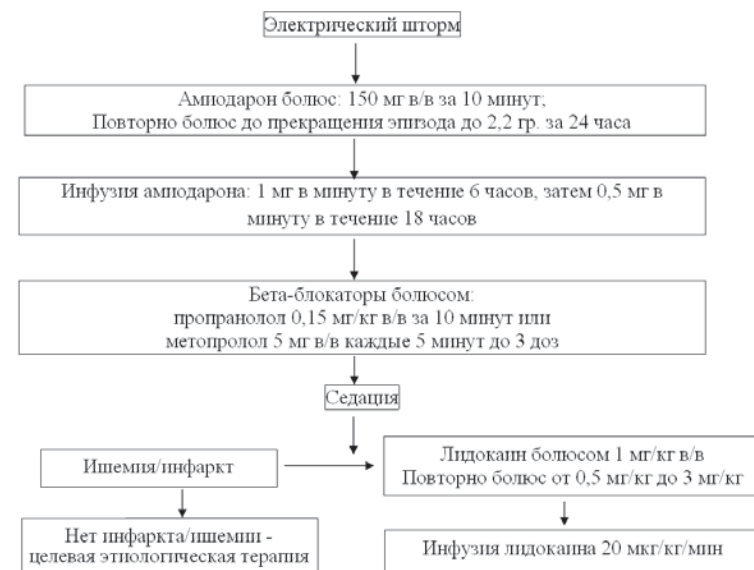


Рис. 4. Алгоритм терапии электрического шторма (no Sorajja D et al. J Biomed Res, 2015, 29).

Лечение Torsade de Pointes (TdP) тахикардии короткого интервала сцепления

Рекомендации	Класс	УД	Ссылки
ИКД рекомендован пациентам с установленным диагнозом тахикардии TdP короткого интервала сцепления	I	B	Wever EF, Robles de Medina EO. J Am Coll Cardiol 2004;43:1137-1144.
Внутривенный верапамил следует рассмотреть, как препарат для острого подавления/профилактики электрического шторма или рецидива срабатывания ИКД	IIa	B	Leenhardt A, et. al Circulation 1994;89: 206-215. Eisenberg SJ, et al. Am J Cardiol 1995;75:687-692.
Катетерную аблацию следует рассмотреть для долговременного эффекта подавления/профилактики электрического шторма или рецидива срабатывания ИКД	IIa	B	Knecht S, et al. J Am Coll Cardiol 2009;54:522-528.

где, УД - уровень доказанности, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

сравнении с теми, кто не получал БАБ, что указывает на отдельный, дополняющий друг друга эффект обоих препаратов [13]. Хотя у пациентов со штормом ЖТ короткого интервала сцепления препаратом выбора является верапамил, мы использовали комбинацию БАБ и амиодарона. Уменьшение частоты рецидивов и продолжительности приступов тахикардии наблюдалось по мере снижения ЧСС. При достижении частоты синусного ритма 50 уд/мин было достигнуто полное купирование как эпизодов ЖТ, так и отсутствие преждевременных желудочковых комплексов. В какой-то степени это может указывать и на вовлечение гиперактивации симпатической нервной системы в поддержание шторма ЖТ.

Таким образом, мы считаем алгоритм ведения пациентов со штормом ЖТ, предложенный D.Sorajja и соавт. в 2015 году приемлемым для ведения больных со штормом ЖТ, вызванным желудочковой эктопией короткого интервала сцепления (рис. 4). Особенно это актуально для экстренных ситуаций, встречающихся у врачей широкой практики при невозможности решить вопрос относить ли данный феномен к тахикардии короткого ИС (при переменном ИС, или его пограничных значения), или нет. Следовательно, это требует пересмотра клинических рекомендаций по ведению желудочковых нарушений ритма сердца, и добавления в раздел «Лечение TdP тахикардии короткого интервала сцепления» комбинации БАБ и амиодарона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Exner D.V., Pinski S.L., Wyse D.G. et al. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial.// *Circulation* 2001;103: 2066-71.
2. Nayyar S., Ganesan A.N., Brooks A.G. et al. Venturing into ventricular arrhythmia storm: a systematic review and meta-analysis.// *Eur. Heart J.* 2013; 34(8): 560-571.
3. Wolfe C.L., Nibley C., Bhandari A. et al. Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction.// *Circulation* 1991; 84(4): 1543-1551.
4. Viskin S., Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy.// *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998; 41(1): 17-34.
5. Richter S., Gebauer R., Hindricks G. et al. A classic electrocardiographic manifestation of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.// *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012; 23(5): 560.
6. Leenhardt A., Glaser E., Burguera M., Nürnberg M. et al. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias.// *Circulation.* 1994; 89(1): 206-15.
7. Priori S.G. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.// *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
8. Van den Branden B., Wever E., Boersma L. Torsade de pointes with short coupling interval.// *Acta. Cardiol.* 2010; 65: 345-346.
9. Anderson J.L., Rodier H.E., Green L.S. Comparative effects of beta-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold.// *Am. J. Cardiol.* 1983; 51(7): 1196-1202.
10. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety.// *Circulation* 1999; 100(19): 2025-2034.
11. Levine J.H., Massumi A., Scheinman M.M. et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group.// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27(1): 67-75.
12. Greene M., Newman D., Geist M. et al. Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? Outcome of patients with clusters of ventricular tachyarrhythmias.// *Europace* 2000; 2(3): 263-269.
13. Boutitie F., Boissel J.P., Connolly S.J. et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators.// *Circulation* 1999; 99(17): 2268-2275.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

**М.А.Школьникова, Е.Б.Полякова, Р.А.Ильдарова,
Т.А.Трофимова, И.В.Леонтьева, И.А.Ковалёв**

СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова,

Рассматриваются основные причины, патофизиологические основы, классификация, методы диагностики и лечения синкопальных состояний у детей и подростков.

Ключевые слова: синкопальное состояние, кардиомиопатии, каналопатии, холтеровское мониторирование, эхокардиография, стресс-тест, тилт-тест, электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, левосторонняя симпатэктомия, бета-адреноблокаторы.

Main causes, electrophysiological properties, classification, as well as diagnostic and therapeutic approached with regard to syncope in children and adolescents are considered.

Key words: syncope, cardiomyopathies, canalopathies, Holter monitoring, echocardiography, stress test, tilt test, cardiac pacemaker, implantable cardioverter-defibrillator, left side sympathectomy, β adrenoblockers.

Актуальность проблемы синкопальных состояний у детей определяется их распространенностью, а также потенциальным риском для жизни ребёнка в случаях, когда потеря сознания обусловлена кардиогенными причинами или синкопе развивается в ситуации опасных для жизни. Согласно эпидемиологическим данным частота обмороков в возрастной группе от 1 до 18 лет достигает 15% [1]. В структуре обмороков у детей, также как у взрослых, преобладают рефлекторные синкопе, на долю которых приходится от 61 до 95% [2-5]. Кардиогенные обмороки регистрируются значительно реже, составляя около 6% от всех приступов потери сознания в детской популяции. При этом на долю аритмогенных синкопе приходится большинство (30-35% случаев), тогда как синкопе при органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы в отсутствии нарушений сердечного ритма составляют 3-15%. Но именно кардиогенные обмороки требуют особого внимания, так как сопряжены с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [6]. Так, в течение года после первого кардиогенного синкопе частота ВСС достигает 24%, что в 8 раз превышает таковую при обмороках, обусловленных другими причинами [7]. Цереброваскулярные и психогенные обмороки в структуре причин обмороков составляют 11-19%.

Несмотря на информативность и доступность современных методов стандартной диагностики причин синкопе у детей, в 38-47% случаев причина обмороков в детском возрасте остается неустановленной [8]. В этих случаях чрезвычайно важно исключение жизнеопасных аритмий, как причины развития обморока.

Синкопальное состояние - это транзиторная кратковременная потеря сознания обусловленная церебральной гипоперфузией, характеризующаяся внезапным началом, короткой продолжительностью, спонтанным восстановлением [9].

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ [9]

I. Рефлекторный (нейро-медиаторный) обморок

© М.А.Школьникова, Е.Б.Полякова, Р.А.Ильдарова, Т.А.Трофимова, И.В.Леонтьева, И.А.Ковалёв

1. Вазовагальный

- вызванный эмоциональным стрессом (страхом, болью, инструментальным вмешательством, контактом с кровью);
- вызванный ортостатическим стрессом.

2. Ситуационный

- кашель, чихание;
- раздражение желудочно-кишечного тракта (глотаение, дефекация, боль в животе);
- мочеиспускание;
- нагрузка;
- приём пищи;
- другие причины (смех, игра на духовых инструментах, подъем тяжести).

3. Синдром каротидного синуса (СКС)

4. Аффективно-респираторные пароксизмы

5. Атипичные формы (без явных триггеров и/или атипичные проявления)

II. Обморок, связанный с ортостатической гипотонией

1. Первичная вегетативная недостаточность (изолированная вегетативная недостаточность, множественная атрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной недостаточностью, деменция Леви)

2. Вторичная вегетативная недостаточность (диабет, амилоидоз, уремия, повреждение спинного мозга)

3. Лекарственная ортостатическая гипотония: алкоголь, вазодилататоры, диуретики, фенотиазины, антидепрессанты

4. Потеря жидкости: кровотечение, диарея, рвота и др.

III. Кардиогенный обморок

1. Аритмогенный

- Брадикардия (дисфункция синусового узла (СУ), включая синдром брадикардии/тахикардии; атриовентрикулярная (АВ) блокада, нарушение функции имплантированного водителя ритма)

- Тахикардия (наджелудочковая тахикардия (НЖТ), желудочковая тахикардия (ЖТ) - идиопатическая, вторичная при заболевании сердца или нарушении функции ионных каналов)

- Лекарственные брадикардия и тахикардия
- IV. Органические заболевания
- Сердце: пороки сердца, острый инфаркт/ишемия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), образования в сердце (миксома предсердия, опухоли и др.), поражение/тампонада перикарда, врожденные аномалии развития коронарных артерий, дисфункция искусственного клапана, недостаточность насосной функции сердца
 - Другие: тромбоэмболия легочной артерии, расслаивающаяся аневризма аорты, легочная гипертензия.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Синкопе обусловлено гипоперфузией головного мозга, что отличает его от других вариантов нарушения сознания, эпилептического приступа, обморока при интоксикации, метаболических нарушениях и т.д. Уже через 4-6 секунд после прекращения кровотока в головном мозге развивается предсинкопальное состояние, а через 8-10 секунд наступает полная потеря сознания. Если кровоснабжение не восстанавливается более 20 секунд, могут развиваться судороги, сначала тонические, а затем и клонические, иногда сопровождающиеся непроизвольным мочеиспусканием и/или дефекацией.

Механизм развития рефлекторных синкопальных состояний связан с патологическим рефлекторным воздействием вегетативной нервной системы на регуляцию сосудистого тонуса и сердечного ритма, вследствие чего возникает вазодилатация, внезапное падение артериального давления и/или брадикардия, что приводит к развитию церебральной гипоперфузии [2, 9]. Однако чаще при рефлекторных обморочных состояниях имеет место комбинация двух факторов, вклад каждого из которых может быть разным [9, 10].

Основным триггерным фактором возникновения рефлекторных синкопальных состояний в детском возрасте является изменение положения тела или длительный ортостаз [11]. В физиологических условиях существуют механизмы быстрой адаптации артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) для поддержания относительно постоянного уровня кровоснабжения головного мозга при позиционных изменениях положения тела [11-13]. В норме при переходе в вертикальное положение под действием гравитационных сил происходит депонирование крови в нижней части тела, венозный возврат к сердцу уменьшается, снижается давление наполнения правых отделов сердца. Динамика АД характеризуется незначительным (на 5-10 мм) снижением систолического АД и минимальным повышением диастолического АД (на 3-5 мм рт.ст.), при этом среднее АД практически не меняется [14]. Это объясняется тем, что в норме небольшое уменьшение венозного возврата и связанное с ним падение АД вызывают немедленное рефлекторное увеличение симпатического ответа с артериальной вазоконстрикцией, повышением ЧСС и сократительной способности миокарда [9, 15].

Основная роль в быстрой регуляции сердечного выброса и сосудистого тонуса принадлежит артериальным и кардиопульмональным барорецепторным

рефлексам. Наибольшее количество артериальных барорецепторов представлено в дуге аорты и каротидном синусе. Рефлекторная дуга этих рефлексов проходит через сосудодвигательный центр продолговатого мозга [16]. Нарушения функций вегетативной нервной системы в регуляции системного АД и ЧСС являются одним из важных механизмов патогенеза развития рефлекторных (нейро-медиаторных) обмороков. Эти нарушения могут возникать на различных уровнях [2, 17]:

- нарушение афферентного потока,
- дефекты афферентного входа в ЦНС,
- неадекватный уровень нейрогормональных факторов,
- патологический эфферентный ответ,
- изменения чувствительности ЦНС к периферическим и нейрогуморальным сигналам.

Патофизиология ситуационных синкопе в целом укладывается в модель рефлекторных (нейро-медиаторных) синкопе и связана с рефлекторным воздействием вегетативной нервной системы на регуляцию сосудистого тонуса и/или сердечного ритма [18]. Обморок запускается афферентными импульсами от периферических рецепторов, расположенных в разных органах и системах, которые суммируются в вазомоторных центрах центральной нервной системы и вызывают формирование эфферентных импульсов, приводящих к вазодилатации и/или брадикардии [19]. Механорецепторы внутренних органов являются основным источником афферентных сигналов, приводящих к срыву регуляции в ответ на раздражение у предрасположенных людей. Особое значение в развитии этого рода обмороков играет нарушение механизмов обратной связи поддержки нормальной гемодинамики [20]. Развитие ситуационных синкопе связано с триггерами, запускающими данный процесс (см. выше).

Ортостатическая гипотензия развивается, как правило, при переходе из горизонтального положения в вертикальное. У больных с ортостатической гипотензией компенсаторные механизмы, препятствующие снижению АД в ортостазе, недостаточны, вследствие чего в вертикальном положении наступает резкое падение АД с развитием предобморочного состояния или потери сознания.

В основе патогенеза аффективно-респираторных приступов лежит дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического отдела при приступах бледного типа и симпатического - при приступах цианотического типа. У детей с бледным типом приступов имеет место усиленный окулокардиальный рефлекс, являющийся причиной асистолии в 60% случаев. У 78% детей с рефлекторными аноксическими судорогами в момент приступа бледного типа при надавливании на глазные яблоки регистрируется асистолия более 2 секунд, у 55% - более 4 секунд [24]. Это подтвердило гипотезу об избыточной ваготонии, способствующей развитию приступов бледного типа. Роль гипервентиляции в развитии пароксизма минимальная.

Негативные эмоции, предшествующие цианотическим приступам, сопровождаются повышением симпатической активности [25]. Одним из патогене-

тических механизмов развития цианотических приступов является обструкция верхних дыхательных путей, когда относительно длинный надгортанник в момент интенсивного вдоха закрывает или уменьшает просвет гортани. Гипервентиляция, возникающая при крике (вальсальва-подобный механизм), приводит к снижению АД и парциального давления CO_2 . Гипокапния в сочетании с гиперсимпатикотонией, в свою очередь, приводят к рефлекторному закрытию голосовых связок. Экспираторное апноэ вызывает повышение внутригрудного давления и появление внутрилегочного шунтирования. Рефлекторная асистолия усугубляет возникшую гипоперфузию, гипоксемию головного мозга [26].

К кардиогенным синкопе также относятся синкопе, возникающие на фоне врождённых аномалий развития сердца, опухолей сердца, расслоения аневризмы аорты, брадиаритмий (АВ блокады II-III степени, синдром слабости СУ, фибрилляция предсердий (ФП) с блокадой проведения на желудочки), тахиаритмий (ЖТ и НЖТ, включая первичные электрические заболевания сердца и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта).

Основным механизмом развития кардиогенных синкопе является резкое падение сердечного выброса вследствие механического препятствия кровотоку или аритмии с последующим нарушением мозгового кровообращения.

Механическое препятствие кровотоку возникает на фоне врождённых и приобретённых обструктивных заболеваний сердца:

- препятствие изгнанию крови из левого желудочка (ЛЖ) при стенозе аорты, ГКМП, дисфункции клапанных протезов;
- препятствие кровотоку по легочной артерии (стеноз легочной артерии, первичная легочная гипертензия, комплекс Эйзенменгера, тромбоэмболия легочной артерии, тетрада Фалло);
- недостаточное наполнение желудочков в диастолу (тампонада сердца, миксома предсердия, шаровидный тромб).

При обструктивных заболеваниях сердца приступы потери сознания наиболее часто наблюдаются на высоте физической нагрузки или сразу после нее. При обмороках подобного типа регистрируется артериальная гипотензия с брадикардией или без нее. С точки зрения патогенеза к рефлексу Бекольда-Яриша, обусловленного чрезмерной активацией механорецепторов ЛЖ при физической нагрузке, присоединяется действие адреналина на рецепторы сосудов и сердца при фиксированном сердечном выбросе. В начале физической нагрузки адреналин действует главным образом на α -адренорецепторы сосудов, что вызывает их вазоконстрикцию. В дальнейшем при продолжении нагрузки преобладает воздействие адреналина на β_1 -адренорецепторы сердца и β_2 -адренорецепторы сосудов. Таким образом, происходит увеличение частоты и силы сердечных сокращений при системной вазодилатации, но так как имеется препятствие току крови из сердца, сердечный выброс фиксирован, мозговой кровоток становится недостаточным, при продолжении нагрузки больной теряет сознание. В ряде случаев гипотония и

брадикардия могут способствовать ишемии миокарда или ишемия миокарда может вызывать вазовагальную реакцию. ЖТ и НЖТ при выраженной гипертрофии миокарда также нередко встречающиеся причины для синкопальных приступов у больных с обструктивным типом поражения сердца. В целом, наличие синкопальных приступов существенно ухудшает прогноз такой категории пациентов [27].

Рассмотрим некоторые причины синкопальных состояний при кардиальной патологии.

ГКМП - генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда ЛЖ с обязательным вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки, с развитием (в 66% случаев) обструкции в выходном тракте ЛЖ. Заболевание является основной причиной ВСС среди лиц молодого возраста [28-30]. Максимальная частота ВСС среди больных с ГКМП характерна для детей в возрасте от 9 до 14 лет (8%), что в 2-4 раза превышает частоту ВСС у взрослых пациентов (2-4%) [31]. Патологические механизмы возникновения ВСС у пациентов с ГКМП разнообразны: первичная электрическая нестабильность миокарда с развитием ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ); нарушения проводимости с развитием асистолии в результате дисфункции СУ или полной АВ блокады; острые нарушения гемодинамики на фоне выраженной обструкции кровотока и особенностей коронарного кровообращения [28, 29, 39].

Синкопальные состояния, как повторяющиеся, так и однократные в течение всей жизни, могут быть единственным клиническим проявлением ГКМП и регистрируются у 26-35% пациентов [32, 33]. Причины синкопальных состояний у пациентов с ГКМП гетерогенны. Выделяют три основных патологических механизма: синдром малого выброса, вследствие резкого снижения сердечного и минутного объема кровообращения на фоне резкого возрастания степени обструкции выходного тракта ЛЖ [33]; возникновение жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма (ФП, ЖТ [34], асистолия на фоне синдрома слабости СУ, полной АВ блокада [35]; вазовагальный генез обмороков за счет нарушения нервной регуляции работы сердца (прогрессирующее снижение симпатической и нарастание парасимпатической активности при извращенной чувствительности сердца и сосудов к вегетативным стимулам) [36].

Следует заметить, что синкопальные состояния, исключая вазовагальные, являются независимым предиктором возникновения ВСС, особенно у молодых пациентов [33, 37, 38]. Ежегодный коэффициент смертности у детей с синкопальными состояниями наиболее высок и составляет 3,2%. Установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) является первой линией профилактики ВСС, даже в случаях, когда не исключается другой механизм обмороков [39].

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) - это редкая форма кардиомиопатий, в основе которой лежит распространенный интерстициальный фиброз, сочетающийся с резким утолщением эндокарда. Характерными изменениями при РКМП являются резкое

нарушение диастолической функции при мало измененной систолической функции миокарда. Отмечается уменьшением полости одного или обоих желудочков при неизменной толщине их стенок в сочетании с увеличением размеров предсердий, снижением растяжения миокарда в диастолу. Следствием структурной перестройки миокарда является ограничение наполнение желудочков, уменьшение ударного и минутного объема кровообращения и развитие сердечной недостаточности.

Этиология этого заболевания до конца неизвестна. Возможна как идиопатическая форма РКМП так и рестриктивный синдром являющийся ведущим клиническим синдромом в структуре инфильтративных системных заболеваний миокарда. К идиопатической форме РКМП относятся эндомикардиальный фиброз (болезнь Девиса), и фибропластический гиперэозинофильный эндокардит Лёффлера, однако возможны и другие формы. К инфильтративным системным заболеваниям, сопровождающимся выраженным рестриктивным синдромом, относятся амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, некоторые опухоли сердца. На долю РКМП приходится 5% среди всех кардиомиопатий, встречающихся в детском возрасте. Заболевание незначительное преобладает у девочек по сравнению с мальчиками, может дебютировать в любом возрасте. Заболевание характеризуется крайне тяжелым течением, высокой смертностью, в том числе и внезапной. Показатели выживаемости за 5 и 10 летний период составляют 70 и 60% соответственно. В связи с этим больные с РКМП являются кандидатами на сердечную трансплантацию. Однако в течение времени ожидания трансплантации сердца состояние больных может резко ухудшаться на фоне развития острой сердечной недостаточности, синкопальных состояний обусловленных нарушениями сердечного ритма и проводимости [40].

Основные клинические проявления РКМП обусловлены синдромом рестрикции и характеризуются венозным застоем крови на путях притока к левому и правому желудочкам, обычно с преобладанием застоя в большом круге кровообращения и малым объемом сердечного выброса. Характерны тахикардия, одышка, влажные хрипы в легких (вплоть до картины отека легких), гепатомегалия, набухание шейных вен, асцит и периферические отеки, синкопальные состояния. Учитывая выраженные фиброзные изменения в миокарде, часто встречаются различные нарушения сердечного ритма и проводимости. Нередко наличие дополнительных предсердно-желудочковых сообщений. Причиной синкопальных состояний являются нарушения сердечного ритма (пароксизмы НЖТ или ЖТ), отсутствие резерва для увеличения сердечного выброса. Еще одной причиной синкопальных состояний и ВСС является острое развитие полной АВ блокады. Предрасполагающими факторами возникновения полной АВ блокады являются и ишемические изменения в миокарде. В ряде случаев пароксизмальная тахикардия вызывает длительную асистолию, приводящую к синкопальному состоянию [40, 41].

В основе патогенеза синкопе у больных с первичными электрическими заболеваниями сердца ле-

жит нарушение функции ионспецифических каналов сердечных клеток и структуры белков, регулирующих их функционирование, что приводит к патологическому изменению скорости ионных токов и увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов как предсердий, так и желудочков у больных с синдромом удлинённого интервала QT (СУИQT) или, наоборот, к уменьшению продолжительности потенциала действия, уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков у больных с синдромом короткого интервала QT (СКИQT) [27, 42-45].

Удлинение потенциала действия способствует возникновению подпороговых колебаний потенциалов в фазе 2 или 3, так называемой, ранней постдеполяризации, которая является триггерным фактором для возникновения жизнеугрожающей полиморфной ЖТ типа «пируэт». Тахикардия типа «пируэт» наиболее часто является причиной синкопе и ВСС у больных с СУИQT.

Продолжительность потенциала действия в волокнах Пуркинье при СКИQT не меняется, что создает условия для ge-entry желудочках (ФЖ, желудочковые экстрасистолы).

У больных с катехоламинергической полиморфной ЖТ (КПЖТ) изменяется структура риадиноновых рецепторов, вследствие чего нарушается их взаимодействие с регуляторными белками и снижается способность каналов открываться. Под влиянием симпатической стимуляции возникает диссоциация канала и белка, происходит утечка ионов кальция из депо (саркоплазматический ретикулум) в клетку. Перегрузка клетки кальцием способствует активации кальциево-натриевого обмена, усиливается скорость входящего натриевого тока и появляются условия для развития задержанной постдеполяризации (триггерная активность), которая является основным механизмом аритмии при КПЖТ. Важную роль в патогенезе заболевания играет симпатический дисбаланс, приводящий к удлинению интервала QT вследствие усиления левосторонней симпатической иннервации сердца [46, 47].

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

В детском возрасте важным является подтверждение самого факта потери сознания. Нередко имеют место жалобы, ассоциирующиеся с временным нарушением самочувствия в виде слабости, кратковременной дезориентации ребенка, однако полной потери сознания не наступает. Одним из безусловных доказательств полной потери сознания служит падение ребенка с получением им ушибов и других травм в момент приступа. Основами диагностики причин синкопе в детском возрасте являются анамнез и полное клинико-лабораторное обследование. Первичное обследование включает следующие методы: сбор анамнеза; электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), электроэнцефалография (ЭЭГ), оценка сахарной кривой, уровня электролитов крови. В случае патологических изменений

на ЭЭГ или в сахарной кривой, с учетом анамнестических данных, показана консультация соответственно невролога и эндокринолога.

Детальный анамнез, включая информацию о типичных событиях, предшествующих развитию приступов, частоте синкопальных эпизодов, возрасте манифестации, наличии синкопе у членов семьи в детском возрасте в несколько раз более информативен, чем у взрослых [9]. Клиническая характеристика приступа с акцентом на длительность и тяжесть синкопе, позиции, в которой наступила потеря сознания, триггерных факторах, наличии предсинкопальных состояний, травмах в момент потери сознания, самочувствии ребенка после восстановления сознания позволяет в 30-50% случаев предположить правильный диагноз и сориентироваться в тактике дальнейшего обследования [48, 49]. На следующем этапе обследования необходимо исключить не диагностированную ранее при помощи предыдущего рутинного педиатрического обследования органическую патологию сердца.

Стандартная ЭКГ у детей с синкопе имеет достаточно низкую диагностическую информативность и проводится в качестве скрининга для исключения определенного спектра патологических состояний, ассоциирующихся с синкопе, включая феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта, первичные электрические заболевания сердца, гипертрофию миокарда и др.

ЭхоКГ является основным методом диагностики органической патологии сердца и, таким образом, абсолютно показанным в случае подозрения на структурную патологию сердца (класс показаний IV) [9]. ЭхоКГ позволяет диагностировать такие состояния как врожденные и приобретенные пороки сердца, облитерирующие опухоли или тромбы в сердце, тампонада сердца, расслоение стенки аорты и другие заболевания, которые могут вызывать кардиогенные синкопе. Эффективность использования ЭхоКГ в определении причин синкопе была продемонстрирована в одном из исследований, где было обследовано 570 пациентов [50]. ЭхоКГ была выполнена 125 пациентам (26%), у 33 из которых (22%) были обнаружены тяжёлые поражения клапанов и сниженная насосная функция сердца.

Дальнейший план обследования различается в зависимости от наличия или отсутствия у ребенка кардиогенных причин для развития синкопе. Для диагностики вазовагальных синкопе применяется ортостатическая проба. В настоящее время существуют два вида ортостатической пробы - активная и пассивная [51]. Активная ортостатическая проба - заключается в самостоятельном переходе из горизонтального положения в вертикальное, при этом значительное влияние на венозный возврат оказывает сокращение скелетной мускулатуры.

Пассивная ортопроба (тилт-тест) - метод, который получил значительное распространение при обследовании больных с приступами потери сознания предположительно вазовагального генеза [52]. Было показано, что по сравнению с другими методами обследования, тилт-тест имеет самую высокую диагностическую значимость при подтверждении вазовагального механизма

синкопе [53]. Преимуществом тилт-теста является возможность выявить или подтвердить вазовагальный характер синкопальных состояний, что позволяет пациенту и специалистам с высокой степенью достоверности считать обмороки безопасными. Тилт-тест позволяет оценить не только гемодинамический тип синкопе. В ходе его проведения возможна оценка вегетативных влияний на ритм сердца, параметров центральной и периферической гемодинамики, данных видео-ЭЭГ-мониторинга. В настоящее время показаниями к проведению тилт-теста являются рецидивирующие синкопе после исключения их кардиогенного генеза; однократный обморок с высоким риском травматизации при рецидиве [9]. Дополнительную важную клиническую информацию дает оценка вариабельности ритма сердца во время проведения теста [54].

Дети с кардиогенными синкопе обследуются соответственно основному заболеванию, на фоне которого развились синкопальные состояния. Как правило, это структурная патология сердца или нарушения сердечного ритма и проводимости. В ряде случаев у детей требуют исключения ортостатические синкопе, обусловленные как синдромом постуральной недостаточности, так и вторичной вегетативной дисфункцией (например, при сахарном диабете); цереброваскулярные и ситуационные синкопе. Наибольшие трудности представляют так называемые синкопе неясной этиологии. Обследование этой группы детей является наиболее трудоемким и требует, как правило, подключения высокотехнологичных методов диагностики, таких как длительное ЭКГ мониторирование при помощи имплантируемых регистраторов типа Reveal, при необходимости инвазивных электрофизиологических исследований сердца.

Проба с физической нагрузкой - важный компонент оценки состояния детей и подростков, имеющих необъяснимые обмороки, связанные с физической нагрузкой [55, 56]. Первым, начальным уровнем нагрузки при обследовании детей с синкопе является активный ортостаз и/или 10 приседаний при регистрации стандартной ЭКГ. Следующим уровнем является проведение проб с дозированной физической нагрузкой (стресс-тест). У детей применяются велоэргометрия и тест на бегущей дорожке (тредмил). Предпочтительным при использовании в педиатрии является тредмил, так как сам вид нагрузки (ходьба, бег) более физиологичен для ребенка, не зависит от наличия предварительных навыков и позволяет значительно снизить возраст обследуемых до 3-4 лет. Увеличение частоты и комплексности тахикардий при пробе с физической нагрузкой характерно для больных с риском развития аритмогенных синкопальных состояний, прежде всего для детей с органическим поражением сердечной мышцы и/или высокой чувствительностью миокарда и фокуса аритмии к симпатической стимуляции.

Показания к стресс-тестам в педиатрической возрастной группе достаточно широки и имеют основной целью оценить переносимость физической нагрузки и механизмы, ограничивающие ее переносимость у детей и подростков [56, 57].

Основными показаниями к проведению стресс-теста у детей являются [57]:

- оценка специфических симптомов, индуцируемых или усиливающихся на нагрузке;
- выявление аномального ответа на нагрузку у детей с сердечными, легочными или другими заболеваниями, включая наличия ишемии и нарушений сердечного ритма;
- оценка эффективности специфического терапевтического и оперативного лечения;
- оценка функциональной способности для активности в сфере отдыха, труда и спорта;
- оценка прогноза, включающая как исходное, так и регулярное тестирование;
- получение данных о базовом состоянии перед проведением сердечной, легочной или мышечной реабилитации.

Мониторинг ЭКГ и АД строго необходимы как в течение всего нагрузочного исследования, так и в фазу восстановления, т.к. синкопе возможно не только во время нагрузки, но и непосредственно после ее прекращения. Эти две ситуации должны рассматриваться отдельно. Синкопе во время нагрузки, как правило, обусловлено сердечными причинами (хотя некоторые работы показывают, что это может быть проявлением чрезмерной рефлекторной вазодилатации), тогда как обморок, возникший после нагрузки, гораздо чаще будет иметь рефлекторный механизм [9].

Полученные при проведении нагрузочных проб результаты представляют интерес как для диагностического процесса (в случае, если во время исследования выявлены феномены, позволяющие однозначно определить причину обмороков), так и для дифференциальной диагностики причин синкопальных состояний. В случае аритмогенного генеза обмороков стресс-тесты могут применяться для дальнейшего наблюдения за пациентом с целью оценки эффективности лечебных мероприятий. В табл. 1 приведены основные критерии диагностически значимого стресс-теста у пациента с синкопальными состояниями [9].

ХМ ЭКГ наряду со сбором анамнеза, данными стандартной ЭКГ, пробы с физической нагрузкой, является одним из методов диагностики и оценки эффективности лечения больных с синкопе [9, 58]. Показаниями для проведения ХМ ЭКГ является высокая вероятность выявления аритмии у больных с синкопе неясного генеза, а также наличие частых более 1 в неделю синкопе [9].

В кардиологической практике ХМ ЭКГ применяется для регистрации сердечных аритмий, нарушений процессов реполяризации, выявления маркеров риска жизнеугрожающих состояний, оценки эффективности лечения и определения показаний для имплантации антиаритмических устройств. Важнейшей задачей ХМ ЭКГ является исключение кардиогенных причин синкопе, ассоциирующихся, в отсутствие целенаправленного лечения, с высоким риском ВСС. Среди нарушений ритма, которые регистрируются при обмороках и ассоциируются с риском ВСС, могут быть как брадиаритмии так и тахикардии.

Синусовая брадикардия, а также остановки СУ могут быть признаками синдрома слабости СУ с приступами Морганьи-Адамса-Стокса. Суточное ХМ позволяет наиболее объективно определить значения ЧСС за достаточно длительный период времени, что является значительно более информативным, чем оценка частоты ритма по данным фрагментов ЭКГ. АВ блокада высоких степеней (II-III степени) также может быть причиной синкопальных состояний.

Наиболее актуально проведение ХМ ЭКГ у пациентов, предрасположенных к возникновению ЖТ. У пациентов с каналопатиями ХМ ЭКГ используется для диагностики, оценки факторов риска развития синкопе и ВСС, оценки эффективности лечения [59]. Наиболее значимо при каналопатиях выявление ЖТ, прежде всего жизнеугрожающих ЖТ (полиморфной ЖТ, тахикардии типа «пируэт»), оценка альтернации Т зубца, продолжительности интервала QT, а также контроль уровня брадикардии, в том числе на фоне лечения β -адреноблокаторами.

Золотым стандартом в установлении причины обморока является регистрация аритмических событий, совпадающих с развитием синкопального состояния. К сожалению, проведение даже многосуточного ХМ ЭКГ совпадает с развитием синкопе лишь в небольшом проценте случаев. Однако проведение исследования позволяет выявить события, не сопряженные с синкопальными состояниями в момент исследования, но которые потенциально можно рассматривать в качестве вероятных причин среди которых [9, 27, 60]:

- персистирующую синусовую брадикардию <40 уд/мин в период бодрствования или повторные эпизоды СА-блокады или синусовые паузы ≥ 3 с.,
- АВ-блокаду II степени типа Мобитц II или III степени,
- альтернирующие блокады правой и левой ножек пучка Гиса,
- ЖТ или пароксизмальную СВТ с высокой частотой,
- неустойчивые эпизоды полиморфной ЖТ и синдром удлиненного/укороченного интервала QT.

Длительная (до 36 месяцев) непрерывная регистрация ЭКГ с помощью имплантируемых кардиомониторов (ИКМ) позволяет верифицировать причины относительно редких (реже 1 р/нед) синкопальных состояний

Таблица 1.

Рекомендации по проведению нагрузочного тестирования

Диагностические критерии	Класс	УД
Нагрузочное тестирование является диагностически значимым, если обморок воспроизводится во время или сразу после нагрузки при наличии аномалий ЭКГ или выраженной гипотензии	I	C
Нагрузочное тестирование является диагностически значимым, если на нагрузке выявляется АВ блокада II (тип 2 Мобитца) - III степени, даже без провокации обморока	I	C

здесь и далее, УД - уровень доказательности, АВ - атриовентрикулярная

[61]. В памяти устройства могут быть сохранены записи как ЭКГ автоматически детектированных аритмий, так и эпизодов, активированных пациентом или его родителями. Рекомендуется для имплантации использовать зону, ограниченную первым межреберным промежутком и четвертым ребром от парастеральной до среднеключичной линии. Альтернативная зона имплантации - нижняя часть грудной клетки в области отведения V3 между четвертым и пятым ребром. ИКМ не оказывают влияния на качество жизни пациента, не являются противопоказанием для проведения диагностических и лечебных процедур, а также для физической активности, в том числе занятий спортом. Диагностическая ценность метода ИКМ-диагностики по данным различных исследований составляет в среднем 50-60% [62, 63]. Частота осложнений, ассоциированных с процедурой имплантации ИКМ у детей, составляет 8,71-15,8% [64, 65]. Данная методика непрерывно совершенствуется в плане увеличения памяти устройства и уменьшения размеров ИКМ, что позволяет имплантировать устройство инъекционно с помощью специального приспособления, напоминающего шприц.

В зарубежной литературе есть единичные исследования по оценке медико-экономической эффективности имплантируемых кардиомониторов [66-69]. Так, общая стоимость обследования пациента с применением имплантируемых кардиомониторов сокращается на 23%, в сравнении со стационарным обследованием для установления диагноза у больных с синкопе неясной этиологии [68]. В ходе другого исследования было установлено, что ранняя имплантация кардиомониторов более чем на треть снижает стоимость обследования пациентов с синкопе неясной этиологии [69]. Однако эти исследования выполнены во взрослой популяции, для педиатрического контингента таких данных нет.

ЛЕЧЕНИЕ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Лечение больных с синкопальными состояниями направлено на профилактику ВСС, рецидивов синкопе

и травматизации. Оптимальное лечение синкопе направлено на устранение причины гипоперфузии мозга, при этом основную роль в выборе метода лечения играет механизм синкопе.

Лечение рефлекторного обморока - это в основном немедикаментозные методы, направленные на предупреждение повторных синкопе. В первую очередь рекомендована модификация образа жизни: избегать причин синкопе, распознавать продромальные симптомы и принимать меры, позволяющие купировать приступ. К физическим методам противодействия обморокам относят изометрическую нагрузку на нижние (перекрещивание ног) или верхние (сжатие кисти) конечности в продромальном периоде. Тилт-тренинг у мотивированных молодых людей с рецидивирующими вазовагальными симптомами, вызванными ортостатическим стрессом. Ежедневные ортостатические тренировки (тилт-тренинг) позволяют предупредить повторные обмороки (класс показаний IIb, уровень C). Медикаментозные методы с использованием агонистов альфа-адренорецепторов (мидодрин) применяются в случае рецидивов синкопе после модификации образа жизни (класс показаний IIb, уровень B). Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) возможна у больных с преобладающим кардиоингибирующим ответом при СКС (класс показаний IIa, уровень B) [9].

Лечение ортостатической гипотонии включает перечисленные выше немедикаментозные методы. Патогенетическим методом лечения является увеличение объема внеклеточной жидкости: пациент должен получать адекватное количество соли и жидкости (класс показаний IC). Быстрый прием холодной воды помогает уменьшить непереносимость ортостаза и постпрандиальную гипотонию. Пациенту рекомендуется спать с приподнятым головным концом кровати (10°), чтобы предупредить ночную полиурию, обеспечить более адекватное распределение жидкости в организме и уменьшить ночную гипертонию. Улучшает параметры гемодинамики, стимулируя задержку натрия и увеличивая объем циркулирующей крови флюдрокортизон

Таблица 2.

Показания к терапии бета-адреноблокаторами, левосторонней симпатэктомию и установке кардиовертера-дефибриллятора при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Клинические показания	Класс	УД
ББ показаны всем симптомным пациентам	I	C
Установка ИКД показана больным с внезапной остановкой кровообращения в анамнезе		
Установка ИКД показана больным с рецидивирующими синкопе и/или полиморфной/двунаправленной ЖТ на фоне ББ		
Левосторонняя симпатэктомия показана пациентам с рецидивирующими синкопе и/или полиморфной/двунаправленной ЖТ на фоне ББ	IIa	C
ББ показаны бессимптомным пациентам с подтвержденной КПЖТ, флекаинид в дополнении к ББ показан у больных с рецидивирующими синкопе и/или полиморфной/двунаправленной ЖТ на фоне ББ		
Левосторонняя симпатэктомия показана пациентам с мотивированными срабатываниями ИКД; либо при наличии противопоказаний к терапии бета-адреноблокаторов	IIb	C
Установка ИКД противопоказана бессимптомным больным	III	C

здесь и далее, ББ - бета-адреноблокаторы, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ - желудочковая тахикардия, КПЖТ - катехоламинергическая полиморфная ЖТ

(класс показаний Ib, уровень C) [9]. В большинстве случаев дети с аффективно-респираторными приступами не нуждаются в медикаментозной терапии. Поэтому наиболее важным аспектом лечения является разъяснительная беседа с родителями, подчеркивающая доброкачественный прогноз состояния у детей без органической патологии сердца и центральной нервной системы и высокую вероятность спонтанной ремиссии к 3-4 летнему возрасту. Одним из наиболее эффективных методов профилактики приступов является нормализация психологического климата в семье: все взрослые должны реагировать одинаково на поведение ребенка и быть постоянными в своих требованиях [70].

Детям с частыми (более 2 раз в неделю) пароксизмами, протекающими с потерей сознания, обосновано назначение ноотропов, ноотропоподобных и мембраностабилизирующих препаратов в возрастной дозировке (кудесан, элькар, гипоксен) 2-3-х месячными курсами. Кроме того, медикаментозная терапия при приступах бледного типа включает холинолитики, теofilлин; при цианотических приступах - неселективные бета-блокаторы. За рубежом для профилактики аффективно-респираторных приступов применяют только парацетам, эффективность и безопасность которого доказана в 4-х месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [71]. При наличии железодефицитных состояний применяются препараты железа в возрастной дозировке.

В настоящее время окончательные показания к имплантации ЭКС у детей с синкопальными состояниями не разработаны и определяются совокупностью факторов, таких как:

1) частые приступы, протекающие с потерей сознания и ассоциированные с выраженной брадикардией или длительной асистолией с последующей летаргией, с

постаноксическими неэпилептическими судорогами или эпилептическим припадком;
2) неэффективность медикаментозной профилактики и психотерапевтической коррекции;
3) отсутствие клинических данных, свидетельствующих о первичном вазодепрессорном механизме приступов [72].

Лечение аритмогенного синкопе направлено на предотвращение повторных синкопе, а также на снижение риска ВСС и зависит от нарушения ритма, приведшего к потере сознания.

Терапия больных с первичными электрическими заболеваниями сердца включает коррекцию образа жизни; медикаментозную и немедикаментозную профилактику ВСС, а также неотложную терапию ЖТ типа «пируэт». В первую очередь всем больным с СУИQT рекомендовано исключить прием препаратов, удлиняющих интервал QT, а больным с синдромом Бругада - провоцирующих элевацию сегмента ST. Актуальные списки препаратов находятся на сайтах qt drugs.org и Brugadadrugs.org, соответственно.

Занятия профессиональным спортом и интенсивные физические нагрузки противопоказаны всем больным с КПЖТ, больным с синкопальной формой СУИQT и больным из группы высокого риска ВСС; при отсутствии клинических проявлений и генетически подтвержденном СУИQT решение принимается врачебной комиссией в индивидуальном порядке.

Наиболее эффективным методом профилактики ВСС является установка ИКД, которая в обязательном порядке показана всем больным, перенесшим внезапную остановку кровообращения (табл. 2). Левосторонняя симпатэктомия - патогенетический метод лечения, применяемый у больных с КПЖТ и СУИQT с 2008 года [73, 74]. Ее проведение способствует значительному снижению числа жизнеугрожающих со-

Таблица 3.

Показания к имплантации электрокардиостимулятора

Клинические показания	Класс	УД
Врожденная АВ блокада высокой степени или полной у симптомных и асимптомных пациентов при наличии любого из следующих условий: систолической дисфункции системного желудочка; удлинении скорректированного интервала QT; желудочковой эктопии (экстрасистолия, ЖТ); замещающем ритме с широкими желудочковыми комплексами; ритме желудочков менее 50 уд/мин у детей 1 года жизни; паузах ритма более чем в 3 раза превышающих базовый ритм.	I	C
Послеоперационная АВ блокада II-III степени персистирующая в течение более 10 дней после выполнения кардиохирургического вмешательства.		
Нейромышечные заболевания, ассоциированные с АВ блокадой II-III степени независимо от наличия или отсутствия симптомов.		
ДСУ, включая «синдром тахи-брадикардии», при установлении связи симптомов с несоответствующей возрасту брадикардией.	IIa	C
Послеоперационная персистирующая асимптомная бифасцикулярная блокада (с нормальным или увеличенным интервалом PQ) в сочетании с преходящей полной АВ блокадой.		
Врожденная АВ блокада III степени при отсутствии показаний I класса.	IIb	C
ДСУ при наличии частоты сердечных сокращений в покое менее 40 уд/мин или пауз в сокращении желудочков более 3 с.		
Нейрокардиогенные синкопе (симптомные пациенты со спонтанной асистолией или асистолией индуцируемой в ходе выполнения тилт-теста).		

где, ДСУ - дисфункция синусового узла

бытий и мотивированных срабатываний ИКД, что позволяет предложить этот метод лечения в ряде случаев как альтернативный ИКД у детей без случаев остановки сердца.

Медикаментозная профилактика ВСС - это бета-адреноблокаторы. Рекомендованы к применению при СУИQT и КПЖТ неселективные бета-адреноблокаторы: надолол и пропранолол [75-77]. При СУИQT также применяется атенолол, чья эффективность в снижении риска ВСС была доказана многолетними наблюдениями [77]. Метопролол не рекомендован больным СУИQT, так как его применение сопровождается высоким риском рецидива синкопе [78]. В качестве геноспецифической терапии при III варианте СУИQT рекомендован блокатор натриевых каналов мексилетин в дополнении

к бета-адреноблокатору. Для контроля СВТ у больных с КПЖТ дополнительно к бета-адреноблокаторам применяют блокаторы натриевых каналов или амиодарон (табл. 2) [75, 77].

Медикаментозная терапия у больных с СКИQT, СБ и идиопатической ФЖ назначается с целью профилактики рецидивов ЖТ, однако на практике применяется крайне редко. Антиаритмический препарат IA класса хинидин является методом патогенетической терапии при СКИQT и СБ. Согласно рекомендациям экспертов хинидин показан больным с СБ, отказавшимся от установки ИКД, либо имеющим противопоказания, а также больным с документированной СВТ, требующей терапии (класс показаний IIa, уровень C), больным с идиопатической ФЖ, отказавшимся от установки ИКД

Таблица 4.

Показания к радиочастотной абляции субстрата наджелудочковых аритмий в детском возрасте [79]

Клинические показания	Класс	УД
WPW синдром и эпизоды abortированной ВСС	I	C
WPW синдром и синкопе в сочетании RR интервалом между комплексами с предвозбуждением в течение ФП <250 мс или антероградным ЭРП ДПП при программированной стимуляции <250 мс	I	C
Непрерывная или возвратная СВТ связанная с дисфункцией желудочков	I	C
WPW синдром и возвратная и/или симптомная СВТ у детей старше 5 лет	I	C
WPW синдром и сердцебиения с устойчивой СВТ, индуцируемой в ходе ЭФИ у детей старше 5 лет	I	C
СВТ у детей старше 5 лет при эффективной хронической ААТ	IIa	C
СВТ у детей младше 5, когда ААТ (включая препараты I и III классов) не эффективна или связана с непереносимыми побочными эффектами	IIa	C
WPW синдром и возвратная и/или симптомная СВТ у детей младше 5 лет	IIb	C
Единичный и редкие эпизоды СВТ (нет преэкситации) у детей старше 5 лет	IIb	C
Асимптомная преэкситация у детей младше 5 лет	III	C
СВТ, контролируемая ААТ у детей младше 5 лет	III	C

здесь и далее, ВСС - внезапная сердечная смерть, ФП - фибрилляция предсердий, ЭРП - эффективный рефрактерный период, ДПП - дополнительные пути проведения, СВТ - суправентрикулярная тахикардия, ААТ - антиаритмическая терапия

Таблица 5.

Показания к радиочастотной абляции субстрата идиопатических желудочковых аритмий в детском возрасте [80]

Клинические показания	Класс	УД
При дисфункции желудочков или нарушениях гемодинамики, предположительно обусловленных ЖЭ или ЖТ, РЧА может быть применена как I линия терапии, либо у пациентов с неэффективной ААТ	I	C
При фасцикулярной верапамил-чувствительной ЖТ РЧА может быть применена как I линия терапии, либо у пациентов с неэффективной ААТ	I	C
Симптомная идиопатическая ЖТ предположительно из выходного тракта	IIa	C
Наличие симптомов заболевания, которые коррелируют с частой ЖЭ или ускоренным идиовентрикулярным ритмом	IIa	C
Полиморфная ЖТ, в случае доминирования одной из морфологий или когда известен триггер, на который будет направлена РЧА	IIb	C
Дети до 3 лет, за исключением случаев гемодинамически значимой ЖТ или неэффективности ААТ	III	C
Бессимптомная ЖЭ или ЖТ, когда не прогнозируется развитие аритмогенной дисфункции миокарда	III	C
ЖЭ или ЖТ обусловленные преходящими причинами такими как острый миокардит или токсическое влияние медикаментов	III	C

где, ЖЭ - желудочковая эктопия, РЧА - радиочастотная абляция

(класс показаний Ib, уровень C). Изопротеренол рекомендован для купирования электрического шторма.

Антиаритмическая терапия назначается пожизненно с коррекцией дозы препарата по весу по мере роста пациента и не отменяется после установки ИКД и/или проведения левосторонней симпатэктомии. При идиопатической ФЖ возможно применение метода радиочастотной катетерной абляции (РЧА) эктопических очагов - триггеров ЖТ. При синдроме Бругада РЧА может быть применена у больных с ИКД и перенесших электрический шторм или частые мотивированные срабатывания (класс показаний Ib) [77, 79].

При электрическом шторме у больных с ИКД (три и более эпизодов ФЖ/мотивированных срабатываний в течение 24 часов) рекомендован амиодарон (внутривенно медленно струйно, затем капельно 5-10 мг/кг). Профилактика аритмогенных синкопе при брадиаритмиях возможна только посредством имплантации ЭКС (табл. 3) [80].

При пароксизмальных НЖТ и мономорфных ЖТ, желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) выбором метода лечения является РЧА (табл. 4 и 5). Антиаритмическая терапия предпочтительная у детей в возрасте младше 5 лет, либо при неэффективности оперативного лечения у детей более старшего возраста с целью купирования /профилактики развития аритмии.

Лечение обмороков, связанных с органической патологией сердца, включает лечение основного заболевания, а также профилактику ВСС. Наличие тетрады Фалло, опухоли сердца, сопровождающейся обструкцией кровотока, аномалии развития коронарных артерий, расслаивающей аневризмы аорты, тампонады сердца, тромбоза легочной артерии является абсолютным показанием к хирургическому или эндоваскулярному вмешательству.

При клапанном стенозе аорты в детском возрасте абсолютными показаниями (I класс) к хирургическому или эндоваскулярному вмешательству являются [81]:

- 1) новорожденные с изолированным клапанным стенозом и дуктус-зависимой гемодинамикой и/или имеющие депрессию сократительной функции ЛЖ (уровень доказательности B);
2. изолированный клапанный стеноз аорты при пиковом градиенте на клапане ≥ 50 мм рт.ст. (уровень доказательности B);
- 3) дети с изолированным клапанным стенозом аорты при пиковом градиенте на клапане ≥ 40 мм рт.ст. при наличии клиники стенокардии или синкопе или ишемическими ST-T изменений на ЭКГ в состоянии покоя и при физической нагрузке (уровень доказательности C).

Тактика ведения пациентов с ГКМП включает:

- строгое ограничение умеренной и интенсивной физической нагрузки;
- назначение бета-адреноблокаторов без вазодилатирующего действия с постепенным титрованием до максимально переносимой дозы, у детей рекомендуется назначение неселективного бета-адреноблокаторов - пропранолола в дозе 2 мг/кг, при непереносимости переходят на селективные бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, атенолол 1-1,5 мг/кг) [28, 30];
- синкопальные состояния на фоне высокой степени обструкции ЛЖ с градиентов давления более 60 мм рт.ст. позволяют предполагать гемодинамический генез обморока, обусловленный синдромом малого выброса, что является показанием для проведения оперативного лечения - миоэктомии;
- для лечения неустойчивой ЖТ или пароксизмов ФП используется амиодарон, при назначении препарата следует помнить о его негативном влиянии на щитовидную железу, гепатотоксический и другие побочные эффекты.

Показанием для установки ИКД является средний риск возникновения ВСС (два и более факторов риска), наличие тахисистолических нарушений ритма. При наличии одного фактора риска показания к установке ИКД должны тщательно взвешиваться, учитывая риск и пользу от вмешательства (табл. 6).

При исключении кардиогенного (синдром малого выброса на фоне выраженной обструкции выходного тракта ЛЖ), аритмогенного генеза (отсутствие явных и скрытых нарушений сердечного ритма), клинических особенностей течения обморока (постепенное возникновение обморока с яркой вегетативной окраской, с триггерными факторами в виде душных помещений или ортостаза) предполагается вазовагальный генез обморока. Вместе с тем, повторные синкопальные состояния даже при низком риске возникновения ВСС (отсутствие факторов риска) являлись показаниями для имплантации кардиомонитора, позволяющего уточнить возможные нарушения сердечного ритма во время возникновения обморока у пациентов с ГКМП [9].

Лечение синкопальных состояний при РКМП включает проведение РЧА при наличии дополнительных путей проведения и залпов симптомной НЖТ. Длительные периоды асистолии на фоне АВ блокады или синдрома слабости СУ являются показанием к имплантации ЭКС. Показаниями к установке ИКД являются залпы устойчивой ЖТ в комбинации с назначением бета-адреноблокаторов. Данные мероприятия крайне важны в течение периода, когда пациенты находятся в листе ожидания для проведения транс-

Таблица 6.

Рекомендации по установке ИКД у детей с гипертрофической кардиомиопатией [28]

Клинические показания	Класс	УД
Дети с предотвращенной клинической смертью или ЖТ в анамнезе	I	C
Дети с 2 факторами риска ВСС с оценкой возможных осложнений на качество жизни и психологические проблемы от пожизненной установки ИКД	IIa	C
Дети с 1 фактором риска ВСС после детального обсуждения проблемы возможного влияния установленного ИКД на качество жизни и возможные психологические проблемы	IIb	C

плантации сердца, которая является наиболее эффективным методом лечения пациентов с рестриктивной кардиомиопатией [40, 41].

Таким образом, причины развития синкопальных состояний многообразны. Их правильная идентификация является результатом последовательного комплексного обследования включающего, тщательный сбор анамнеза с оценкой возможных факторов, провоцирующих развитие синкопе, электрокардио-

ографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиографию, неврологическое тестирование, стресс-тесты, ортостатическую пробу, электрофизиологическое тестирование, имплантацию мониторов длительной регистрации ЭКГ. Стратификация риска, ранняя диагностика причин приступов потери сознания у детей и подростков и своевременный выбор адекватной терапии являются одними из наиболее важных аспектов профилактики ВСС.

ЛИТЕРАТУРА

- Pratt J., Fleisher G. Syncope in children and adolescents. // *Pediatr. Emerg. Care.* 1989, 5(2): 80-82.
- Wieling W., Ganzeboom K.S., Saul J.P. Reflex syncope in children and adolescents. // *Heart* 2004, 90:1094-1100.
- Lewis D.A., Dhala A. Syncope in pediatric patient. // *Pediatr Clin North Am* 1999, 46: 205-19.
- McHarg M.L., Shinnar S., Rascoff H., Walsh C.A. Syncope in childhood. // *Pediatr Cardiol* 1997, 18: 367-71.
- Ritter S., Tani L.Y., Etheridge S.P. et al. What is the yield of screening echocardiography in pediatric syncope? // *Pediatrics* 2003, 134:6, E75.
- Oko-Lagan J., Kuzma J., Pietrucha B. et al. Cardiac syncope in children. // *Przegl Lek.* 2007, 64: 87-91.
- Soteriades E., Evans J., Larson M. et al. Incidence and prognosis of syncope. // *N. Engl. J. Med.* 2002, 347(12): 878-885.
- Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей: в 2 томах. Том 2. - Москва: Медицина. - 1987. - С. 480.
- Moysa A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). // *Eur Heart J* 2009, 30: 2631-2671.
- Calkins H. Hypotension and syncope in Braunwald's Heart Disease, 8th Edn., eds P. Libby, R.O. Bonow, D.L. Mann, and D.P. Zipes (Philadelphia, PA: Saunders) 2008, 975-983.
- Grubb B.P. Postural tachycardia syndrome. // *Circulation* 2008, 117: 2814-2817.
- Goldstein D.S., Holmes C., Frank S.M. et al. Cardiac sympathetic dysautonomia in chronic orthostatic intolerance syndromes. // *Circulation* 2002, 106: 2358-2365.
- Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. // *Clin Auton Res.* 2004, 14 (1):18-24.
- Lambert E., Lambert G. Sympathetic dysfunction in vasovagal syncope and the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Frontiers in Physiology.* // *Integrative Physiology* 2014, 5 Article280.
- Medow M.S., Stewart J.M., Sanyal S. et al. Pathophysiology, diagnosis and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. // *Cardiol. Rev.* 2008, 16: 4-20.
- Jacob G., Ertl A.C., Shannon J.R. et al. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. // *J. Appl. Physiol.* 1998, 84: 914-921.
- Jordan J., Shannon J.R., Diedrich A. Increased sympathetic activation in idiopathic orthostatic intolerance: role of systemic adrenoceptor sensitivity. // *Hypertension* 2002, 39: 173-178.
- Romme J.C.M., Reitsma J.B., Black C.N. et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, 10. Art. No.: CD004194. DOI:10.1002/14651858.CD004194.pub3.
- van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? // *Clin Auton Res* 2008, 18:167- 169.
- Benditt D.G. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. // *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997, 20(2 Pt 2):572-84.
- Kim B.J., Sung K.C., Kim B.S. et al. Situational syncope induced by belching. // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005, 28(5): 458-60.
- O'Donoghue S., Abdallah H. Asystole due to head scratching: a newly confirmed situational syncope. // *Heart Rhythm* 2013, 10(11):1728-9.
- Evans W.N., Acherman R., Kip K., Restrepo H. Hair-grooming syncope in children. // *Clin Pediatr (Phila)* 2009, 48(8):834-6.
- Stephenson J.B. Reflex anoxic seizures ('white breath-holding'): nonepileptic vagal attacks. // *Arch Dis Child* 1978, 53:193-200.
- DiMario F.J., Burleson J.A. Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells. // *Pediatr Neurol.* 1993, 9: 268-274.
- DiMario F.J., Chee C.M., Berman P.H. Pallid breath-holding spells. Evaluation of the autonomic nervous system. // *Clin Pediatr (Phila)* 1990, 29:17-24.
- Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed., Copyright © 2001 W. B. Saunders Company. Chapter « Syncope and Hipotension» - p.932-940.
- Elliott P.M., Anastakis A., Borger M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal* 2014, 35(39): 2733-79.
- Maron B., Spirito P., Ackerman M. Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. // *J Amer Coll Cardiol* 2013, 61: 14:1527-1535.
- O'stman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. // *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2010, 24: 637.
- O'stman-Smith I., Wettrell G., Keeton B. et al. Age- and gender specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. // *Eur Heart J* 2008, 29: 1160 - 1167.
- Efthimiadis G., Pagourelis E., Gossios T., Zegkos T.

- Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives // *World J Cardiol* 2014, 6(2): 26-37.
33. Elliott P.M., Gimeno J.R., Tome M.T. et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Eur Heart J* 2006, 27:1933-1941.
34. Bockstall K., Link M. A primer on arrhythmias in patients with hypertrophic Cardiomyopathy // *Curr Cardiol Rep* 2012, 14: 552-562.
35. Barriales-Villa R., Centurion-Inda R., Fernandez-Fernandez X. et al. Severe cardiac conduction disturbances and pacemaker implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Rev Esp Cardiol* 2010, 63: 985-988.
36. Prasad K., Williams L., Campbell R. et al. Episodic syncope in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for inappropriate vasodilation. // *Heart* 2008, 94: 1312-1317.
37. Efthimiadis G.K., Parcharidou D.G., Giannakoulas G. et al. Left ventricular out flow tract obstruction as a risk factor for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. // *Am J Cardiol* 2009, 104: 695-699.
38. Gimeno J.R., Tome-Esteban M., Lofiego C. et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // *Eur Heart J* 2009, 30: 2599-2605.
39. Maron B.J. Risk Stratification and Role of Implantable Defibrillators for Prevention of Sudden Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. // *Circ J* 2010, 74: 2271-2282.
40. Zangwill S., Hamilton R. Restrictive cardiomyopathy. // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009, 32(2): 41-3.
41. Walsh M.A., Grenier M.A., Jefferies J.L. et al. Conduction abnormalities in pediatric patients with restrictive cardiomyopathy // *Circ Heart Fail.* 2012, 1,5(2): 267-73.
42. Brugada R., Hong K., Dumaine R. et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. // *Circulation* 2004, 109: 30-35.
43. Bellocq C., van Ginneken A.C., Bezzina C.R. et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. // *Circulation* 2004, 109: 2394-2397.
44. Школьников М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. // *Доктор.ru* 2008, 3: 25-32.
45. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M. et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. // *Circulation* 2007, 115: 442-449.
46. Roden D.M., Lazzara R., Rosen M. et al. Multiple mechanisms in the Long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions // *Circulation* 1996, 94: 1996-2012.
47. Schwartz P.J., Locati E., Moss A. et al. Left cardiac sympathetic denervation in therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. // *Circulation* 1991, 84: 503-511.
48. Jonsrude C. Current approach to pediatric syncope. // *Pediatr Cardiol* 2000, 21:522-531.
49. Villan E. Cardiac syncope in children. // *Arch Pediatr* 2004, 11:169-174.
50. Chiu D.T., Shapiro N.I., Sun B.C. et al. Are echocardiography, telemetry, ambulatory electrocardiography monitoring, and cardiac enzymes in emergency department patients presenting with syncope useful tests? A preliminary investigation. // *J Emerg Med.* 2014, 47(1):113-8.
51. Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. // *Postgrad Med J.* 2007, 83:568-574.
52. Parry S., Reeve P., Lawson J. et al. The Newcastle protocols 2008: an update on head-up tilt table testing and the management of vasovagal syncope and related disorders. // *Heart* 2009, 95:416-420.
53. Raviello A., Giada F. Diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patient with unexplained syncope. // *Am J Cardiol* 2000, 85:1194-8.
54. Школенко Т., Школьников М. Особенности рефлекторных (вазовагальных) синкопе у детей и подростков с нарушением функции синусового узла. // *Педиатрия* 2010, 89(3):15-21.
55. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. // *Circulation* 2013, 128: 873-934.
56. ACC/AHA guidelines for exercise testing. // *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:260-315.
57. Clinical Stress Testing in the Pediatric Age Group. // *Circulation* 2006, 113:1905-1920.
58. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). // *J Am Coll Cardiol.* 1999, 34: 912-48.
59. Mauriello D.A., Johnson J.N., Ackerman M.J. Holter monitoring in the evaluation of congenital long QT syndrome. // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011, 34: 1100-1104.
60. Тэйлор Р.Б. Трудный диагноз. В 2 ч. Том 2. Пер. с англ.-2-е изд., стереотип.-М.:Медицина, 1992, 592 с.
61. REVEALXT9529 Имплантируемый кардиомонитор (Руководство врача), 2013, 103 с.
62. Babuty D., Pierre B., Clementy N. et al. Implantable loop recorder in clinical practice. Chapter: 09/2011; ISBN: 978-953-307-639-3. In electronic book: *Cardiac Pacemakers - Biological Aspects, Clinical Applications and Possible Complications.*
63. Iglesias J., Graf D., Pascale P. et al. The implantable loop recorder: a critical review. // *Kardiovaskulare Medizin* 2009,12(3): 85-93.
64. Yeung B., McLeod Karen A. The implantable loop recorder in children. // *Heart* 2008, 94: 888-891.
65. Babikar A., Hynes B., Ward N. et al. A retrospective study of the clinical experience of the implantable loop recorder in a pediatric setting. // *Int J Clin Pract.* 2008, 62(10): 1520-1525.
66. Krahn A.D., Klein G.J., Yee R. et al. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. // *J Am Coll Cardiol.* 2003, 42: 495-501.
67. Farwell D.J., Freemantle N., Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. // *Eur Heart J.* 2006, 27: 351-6.

68. Providência R., Candeias R., Morais C. et al. Financial impact of adopting implantable loop recorder diagnostic for unexplained syncope compared with conventional diagnostic pathway in Portugal. // *Cardiovascular Disorders* 2014, 14:63.
69. Edvardsson N., Wolff C., Tsintzos S. et al. Costs of unstructured investigation of unexplained syncope: insights from a micro-costing analysis of the observational PICTURE registry. // *Europace* 2015, 17 (7): 1141-8.
70. Subbarayan A., Ganesan B., Anbumani, Jayanthini. Temperamental traits of breathholding children: A case control study. // *Indian J Psychiatry* 2008, 50(3): 192-196.
71. Sawires H., Botrous O. Double-blind, placebo-controlled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells. // *Eur J Pediatr.* 2012, 171(7):1063-7.
72. Sartori S., Nosadini M., Leoni L. et al. Pacemaker in complicated and refractory breath-holding spells: When to think about it? // *Brain Dev.* 2015, 37: 2-12.
73. Odero A., Bozzani A., De Ferrari G.M., Schwartz P.J. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. // *Heart Rhythm* 2010, 7: 1161-1165.
74. De Ferrari G.M, Dusi V., Spazzolini C. et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia the role of left cardiac sympathetic denervation. // *Circulation* 2015, 131: 2185-2193.
75. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. // *Circulation* 1995, 91: 1512-1519.
76. Hayashi M., Denjoy I., Extramiana F. et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. // *Circulation* 2009, 119: 2426-2434.
77. HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes // *Heart Rhythm* 2013, 10: 1932-1963.
78. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). // *J Am Coll Cardiol.* 2006, 48(5): 247-346.
79. Crosson, J.E., Callans D.J., Bradley D.J. et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Evaluation and Management of Ventricular Arrhythmias in the Child With a Structurally Normal Heart. // *Heart Rhythm* 2014, 11(9): e55-78.
80. Brugada J., Blom n., Sarquella-Brugada G. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPc-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. // *Europace* 2013, 15 (9):1337-1382.
81. Feltes T.F., Bacha E., Beekman R.H.III et al. Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. // *Circulation* 2011, 123:2607-2652.

ЮБИЛЕЙ**К 60-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА МАКАРОВА ЛЕОНИДА МИХАЙЛОВИЧА**

Макаров Леонид Михайлович - один из ведущих детских кардиологов России, специалистов в области детской аритмологии, функциональной диагностики, спортивной кардиологии. Родился в 08.01.1957 году в Москве. После окончания 2-го Московского медицинского института, постдипломной специализации в Детской клинической больнице им. Н.Ф.Филатова и трех половиной лет работы участковым врачом в городской поликлинике, Леонид Михайлович был приглашен в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР, в отдел кардиологии. Пригласившая его основатель отечественной школы детской кардиологии, профессор Н.А.Белоконь, долгие годы являлась его научным руководителем, учителем и наставником в педиатрии и детской кардиологии. Пройдя путь от младшего научного сотрудника до заведующего отделением Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, он выступил с инициативой создания в 2007 году на базе ЦДКБ ФМБА России нового Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков, который и возглавляет по настоящее время.

Основная практическая и научная медицинская деятельность профессора Леонида Михайловича Макарова сосредоточена в области лечения и диагностики заболеваний сердца и сосудов, и прежде всего, нарушений ритма сердца у детей, семейных и наследственных заболеваний с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти в детском и подростковом возрасте, синкопальных состояний и спортивной кардиологии. Именно этим вопросам были посвящены его кандидатская (1990 г.) и докторская диссертации (1998 г.), основные публикации и научные работы его учеников. Профессором Макаровым разработано и активно развивается новое научное направление в детской кардиологии и функциональной диагностике - изучение патогенеза развития и лечения синкопальных состояний у детей, сердечно-сосудистых заболеваний с высоким риском внезапной сердечной смерти у детей и подростков, лиц молодого возраста и юных спортсменов. Он является одним из пионеров развития метода холтеровского мониторирования в нашей стране. Разработанные им диагностические подходы являются уже более 25 лет основным стандартом диагностики в ведущих кардиологических клиниках Российской Федерации, внедрены в отечественные и международные стандарты диагностики.

Леонид Михайлович автор более 500 печатных работ в ведущих отечественных и зарубежных медицинских журналах, имеет 3 патента РФ, автор 7 монографий, в том числе первой отечественной монографии по длительному мониторированию сердечного ритма - «Холтеровское мониторирование», выдержавшей уже 4 издания (2000, 2003, 2008, 2017 гг.), автор фундаментального руководства «ЭКГ в педиатрии» (3 издания - 2002, 2006 и 2013 гг.), соавтор 6 монографий и многих Национальных рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО): по Допуску к спорту лиц с нарушениями сердечно-сосудистой системы (2011), Предупреждению внезапной сердечной смерти (2012), и Проведению методики холтеровского мониторирования (2013). Индекс Хирша Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) составляет на январь 2017 год - 16 баллов.

Наряду с лечебной и научной работой Леонид Михайлович Макаров активно занимается преподавательской и педагогической деятельностью, он много лет работал профессором кафедры клинической функциональной диагностики МГМСУ, кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики и кафедры кардиологии ИПК ФМБА России. Под его научным руководством успешно защищено 9 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Макаров Л.М. - Лауреат Премии Мэра г. Москвы в области медицины за научную работу «Диагностика и лечение жизнеугрожающих аритмий и профилактика внезапной сердечной смерти у детей» (распоряжение правительства Москвы от 03.06.02 г. № 945-ПП), также Лауреат Международной медицинской премии Альберта Швейцера (Лиссабон, Португалия 1996), премии ISHNE Award Международного холтеровского общества (2011) и ряда других отечественных и международных наград.

Профессор Леонид Михайлович Макаров - член многих международных научных обществ и академий, президент Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ), член правления Международного холтеровского общества (International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology - ISHNE), руководитель секции Российского общества кардиологов (РКО), 10 лет являлся первым Вице-президентом Ассоциации детских кардиологов России, член European Society Cardiology, European Heart Rhythm Society, Europrevnet, PACES (общество детских аритмологов США), Нью-Йоркской академии наук и других. Он член редколлегий отечественных журналов «Медицинский алфавит: Кардиология», «Медицинский алфавит: Современная функциональная диагностика», европейского журнала «Cardiology Journal».

Редколлегия журнала, коллеги, ученики от всего сердца поздравляют Леонида Михайловича с юбилеем и желают ему здоровья, долголетия и дальнейших успехов в его многогранной творческой работе.