Анналы Аритмологии

2015 • Т. 12 • № 3

Annaly Aritmologii

2015 • Vol. 12 • No. 3

Основан в 2004 г.
Established in 2004

Рецензируемый научно-практический журнал
Peer-reviewed scientific journal

Выходит один раз в три месяца
Publication frequency: quarterly

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

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

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

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

Учредитель и издатель
НЦССХ им. А.Н. Бакулева

www.bakulev.ru

Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Анналы аритмологии

www.arrhythmology.pro

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

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

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

Телефон редакции
(499) 237-88-61

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

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

Лит. редактор, корректор
Москвичева А.Н.

Техн. редактор электронной версии журнала
Шварц В.А.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Тарасов А.В.

Номер подписан в печать 28.09.2015

Отпечатано в НЦССХ
им. А.Н. Бакулева
119049, Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (499) 236-99-76

Формат 60×88 1/8
Печ. л. 7,5
Усл. печ. л. 7,35
Уч.-изд. л. 7,28
Печать офсетная
Тираж 500 экз.

Анналы аритмологии
2015. Т. 12. № 3. 129–188

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

Подписной индекс 84535

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Рубрика: неинвазивная аритмология

УДК 616.12-008.313.2:616.126.42

DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.1

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: обзорная статья

Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Е.Р. Джобава

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

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, директор Центра;
Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением;
Джобава Есма Роландовна, аспирант, кардиолог; e-mail: eka2002@mail.ru

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная аритмия, и ее частота неуклонно возрастает по мере роста в популяции числа людей пожилого возраста. Исследование ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) прогнозирует к 2050 г. увеличение числа больных, страдающих данным заболеванием, в 2,5 раза.

Причиной развития фибрилляции предсердий в большинстве случаев является сердечно-сосудистая патология: артериальная гипертензия, приобретенные и врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, миокардиты, перикардиты, кардиомиопатии. К другим причинам можно отнести эндокринные заболевания (патология щитовидной железы, феохромацитома) и электролитные нарушения (гипокалиемия). Около 15–20% случаев заболевания – это его идиопатическая форма, возникающая у пациентов без первичной кардиальной патологии.

Развитие фибрилляции предсердий сопровождается рядом осложнений: системными эмболиями, сердечной недостаточностью с формированием аритмогенной кардиомиопатии. Наличие данного заболевания обусловливает шестикратное увеличение риска тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, и двукратное увеличение смертности по сравнению с пациентами с синусовым ритмом.

Статья представляет собой обзор литературных данных, посвященных проблеме функциональной митральной регургитации при фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий инициирует процесс ремоделирования предсердий, дилатацию фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов и может приводить к развитию митральной и трикуспидальной регургитации. Механизмы формирования «предсердной» функциональной митральной регургитации остаются недостаточно установленными.

В статье рассматриваются частота встречаемости и механизмы формирования функциональной «предсердной» митральной регургитации: ремоделирование предсердий, которое оказывает влияние на функцию предсердий и предсердно-желудочковую синхронность, значение дилатации и нарушения сократительной функции фиброзного кольца клапана, роль диастолической дисфункции левого желудочка и механической диссинхронии, участие ремоделирования левого желудочка в формировании митральной регургитации при фибрилляции предсердий. Также представлены данные по влиянию митральной регургитации на результаты хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий. Процесс ремоделирования предсердий, инициируемый данным заболеванием и приводящий к геометрическим и функциональным изменениям митрального клапана, может быть обратим после успешной процедуры радиочастотной аблации. Встречались случаи обратного ремоделирования предсердий, улучшения предсердно-желудочковой синхронности и систолической функции предсердий, что может приводить к уменьшению недостаточности атриовентрикулярных клапанов. С другой стороны, значимая «предсердная» функциональная митральная регургитация способна оказывать негативное влияние на результаты процедур радиочастотной аблации при фибрилляции предсердий и увеличивать частоту рецидива заболевания.

Ключевые слова: функциональная митральная регургитация; фибрилляция предсердий; механизмы формирования функциональной «предсердной» митральной регургитации; влияние митральной регургитации на результаты радиочастотной аблации при фибрилляции предсердий.

FUNCTIONAL MITRAL REGURGITATION ON THE BACKGROUND OF ATRIAL FIBRILLATION

L.A. Bockeria, O.L. Bockeria, E.R. Dzhobava

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

Bockeria Leo Antonovich, MD, PhD, DSc, Professor, Academican of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, Director of the Center;
Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department;
Dzhobava Esma Rolandovna, MD, Postgraduate; e-mail: eka2002@mail.ru

Atrial fibrillation is the most prevalent arrhythmia and its frequency is growing steadily as the number of elderly people in the population increases. An ATRIA study (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) prognosticates that the number of patients with atrial fibrillation will increase 2.5 times by 2050.
In most cases atrial fibrillation is caused by a cardiovascular pathology: arterial hypertension, acquired valvular disease and congenital heart disease, coronary heart disease, myocarditis, pericarditis, cardiomyopathies. Other causes include endocrine diseases (thyroid pathology, pheochromocytoma), electrolyte disorders (hypokaliemia). Idiopathic form of atrial fibrillation developing in patients without any primary cardiac pathology accounts for approximately 15–20% of atrial fibrillation cases.
The development of atrial fibrillation is accompanied by a number of complications: systemic embolism, heart failure with arrythmogenic cardiomyopathy. Presence of atrial fibrillation increases 6 times the risk of thromboembolic complications including stroke and it augments mortality 2 times as compared to patients with sinus rhythm. The paper reviews published data concerning the problem of functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. Atrial fibrillation initiates the atrial remodeling process, fibrous ring dilation of atrioventricular valves and may result in the development of mitral and tricuspid regurgitation. Mechanisms of formation of 'atrial' functional mitral regurgitation remain insufficiently established.
The paper considers the frequency and mechanisms of the development of functional 'atrial' mitral regurgitation: atrial remodeling which influences the atrial function and atrioventricular synchronism, significance of dilation and disturbed contractile function of the valvular fibrous ring, the role of left ventricular diastolic dysfunction and mechanical dyssynchrony, involvement of left ventricular remodeling in formation of mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. The data on the effect of mitral regurgitation on the results of surgical treatment of patients with atrial fibrillation are presented as well. The atrial remodeling process initiated by atrial fibrillation and leading to geometric and functional changes in the mitral valve may be reversible after a successful procedure of radiofrequency ablation. The cases of the reverse atrial remodeling, improved atrioventricular synchrony, enhanced atrial systolic function have been observed; it may result in lessening of atrioventricular valve insufficiency. On the other hand, the significant 'atrial' functional mitral regurgitation may have a negative effect on the results of radiofrequency ablation procedures in patients with atrial fibrillation and increase the rate of atrial fibrillation recurrence.

Key words: functional mitral regurgitation; atrial fibrillation; mechanism of development of functional 'atrial' mitral regurgitation; effect of mitral regurgitation on the results of radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation.

Функциональная «предсердная» митральная регургитация: определение, частота

Митральный и трикуспидальный клапаны – сложные анатомические структуры, нормальная функция которых определяется комплексным взаимодействием между створками, сухожильными хордами, папиллярными мышцами, миокардом желудочка, фиброзным кольцом (ФК), функцией предсердия. Клапанная регургитация развивается, когда функция одного из компонентов этого комплекса нарушена.

Основные механизмы формирования митральной регургитации отражены в классификации A. Carpentier (1983 г.), которая наиболее широко используется в настоящее время (см. рисунок):

- тип I (отсутствие рестрикции створок, нормальная моторика створок) – изолированная дилатация ФК при нормальной подвижности створок клапана;
- тип II (преимущественно поражение подклапанных структур) – пролапс створки при разрыве или удлинении хорд, разрыве или удлинении папиллярной мышцы;

– тип IIIa – ограничение подвижности створок митрального клапана в диастолу и систолу за счет укорочения створки, сращения или укорочения хорд;
– тип IIIb – рестриктивная моторика створок во время систолы.

Функциональная митральная регургитация (МР) определяется как регургитация при структурно нормальном митральном клапане (МК), развивающаяся вследствие изменений размеров (ремоделирования) полостей сердца.

В основе функциональной «предсердной» МР при фибрилляции предсердий (ФП) лежит механизм ремоделирования левого предсердия (ЛП) с развитием дилатации фиброзного кольца клапана (I тип по классификации A. Carpentier). При длительно существующей ФП митральная регургитация может являться следствием сочетания дилатации ФК клапана с дисфункцией и ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) (тип IIIb по классификации A. Carpentier) [1, 2].

Частота встречаемости функциональной «предсердной» МР при ФП недостаточно установлена. По данным исследования Z.M. Gertz et al. [3], из 828 пациентов, направлявшихся на первичную процедуру радиочастотной аблации (РЧА) легочных вен, у 13% имелась значимая МР, из них у 54 пациентов (6,5%) была нормальная моторика створок МК, 53 пациента относились к группе с первичной патологией МК.

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная аритмия, и ее частота неуклонно возрастает по мере увеличения числа людей пожилого возраста в популяции [4]. Исследование ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) прогнозирует к 2050 г. увеличение числа больных, страдающих ФП, в 2,5 раза [5].

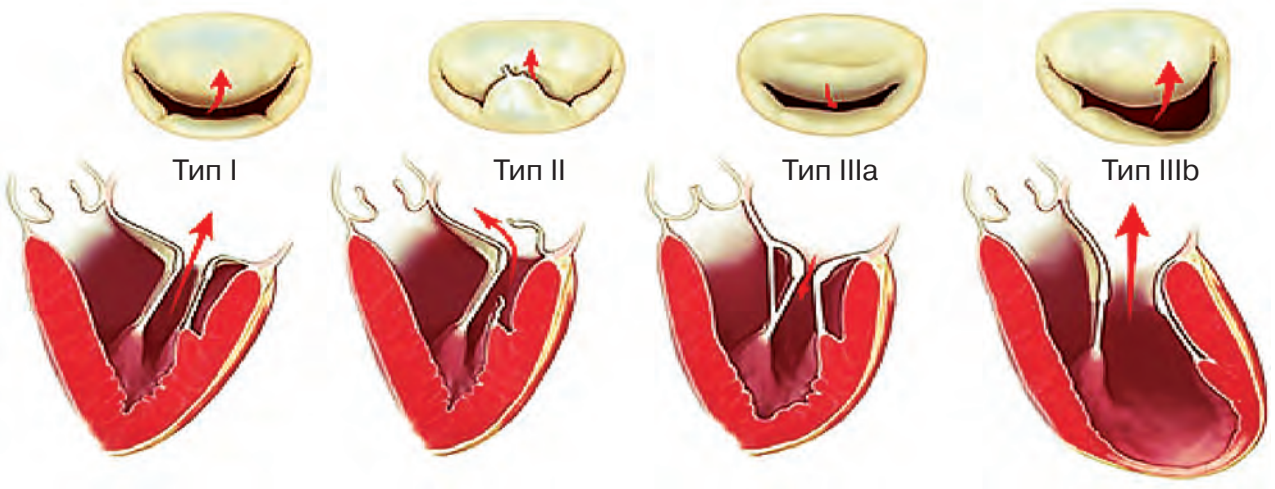
Механизмы развития функциональной «предсердной» митральной регургитации

Фибрилляция предсердий может приводить к развитию МР посредством эффектов, связанных с ремоделированием ЛП, нарушением функции левого предсердия и атриовентрикулярной синхронности, с нарушениями размеров, геометрии и функции фиброзного кольца клапана.

Ремоделирование предсердий

Фибрилляция предсердий инициирует процесс их ремоделирования, оказывает влияние на функцию предсердий и предсердно-желудочковую синхронность.

Механическая функция левого предсердия делится на три последовательные фазы:
– фаза резервуара, во время которой происходит наполнение ЛП из легочных вен, одновременно с систолой желудочка;
– фаза проведения, которая характеризуется пассивным током крови из легочных вен по градиенту давления в ЛЖ, инициируется расслаблением ЛЖ;
– фаза активного сокращения, во время которой предсердие сокращается и изгоняет кровь в ЛЖ в позднюю диастолу.



Классификация типов митральной регургитации по A. Carpentier (1983 г.)

Фаза резервуара ЛП – важная составляющая наполнения ЛЖ, при этом во время систолы желудочков сохраняется энергия, которая используется после открытия створок МК и зависит от комплаенса предсердия [6]. ФП вызывает дилатацию ЛП с увеличением резервуарного объема и скорости наполнения ЛП во время систолы желудочков.

Пассивное наполнение ЛЖ (в фазу проведения ЛП) компенсаторно увеличивается у больных с ФП. Это определяется увеличенным атриовентрикулярным градиентом давления, сниженной жесткостью камеры ЛЖ и увеличением эластической отдачи ЛП. Пассивное наполнение ЛЖ снижается при развитии дисфункции миокарда ЛЖ [7, 8].

Сократительная функция ЛП определяется преднагрузкой, постнагрузкой и сократимостью. При ФП отсутствует эффективная сократительная функция предсердий. Пассивное наполнение увеличивает свой вклад в общее наполнение ЛЖ, тогда как роль сократительной фазы предсердия значительно снижается.

Насосная функция ЛП зависит от сократительной функции ЛЖ. Постнагрузка ЛП обусловлена эластическими свойствами миокарда ЛЖ и давлением нисходящего через МК тока крови, увеличивается при развитии и усугублении диастолической дисфункции ЛЖ и при перегрузке давлением. Преднагрузка обусловлена в большей степени объемными параметрами.

Взаимодействие между преднагрузкой, постнагрузкой и сократительной функцией ЛП и их общий вклад в наполнение ЛЖ сложны: повышение давления наполнения ЛЖ вследствие дисфункции ЛЖ или наличия МР приводит к увеличению постнагрузки ЛП и еще более снижает сократительную функцию ЛП.

При длительно существующей ФП наблюдается прогрессирующее снижение сократительной функции предсердий, сочетающееся с повышением постнагрузки (увеличением диастолического давления в ЛЖ) согласно механизму Франка-Старлинга (нисходящей части кривой). Гистологически этот процесс ремоделирования предсердий сочетается с хроническим воспалительным процессом в миокарде, развитием интерстициального фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов, снижением экспрессии матриксных металлопротеиназ, нарушением эластических свойств предсердий и комплаенса и, как следствие, повышением давления в предсердиях [9].

Ремоделирование предсердий в своем развитии проходит ряд этапов: электрофизиологический, функциональный и морфологический, которые могут протекать одновременно. Короткие пароксизмы ФП вызывают изменения функциональных и метаболических свойств предсердий, которые быстро развиваются (через несколько секунд после начала пароксизма) и быстро заканчиваются. В основе этих изменений лежат изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция, активности ионных насосов, фосфорилирования ионных каналов. Ремоделирование предсердий развивается в условиях длительно (в течение дней или недель) существующей ФП и представляет собой нарушение структуры и свойств специфических белков ионных каналов сарколеммы. Эти изменения долго сохраняются и после прекращения пароксизма, так как возникают вследствие нарушения структуры РНК, кодирующей специфические белки ионных каналов, что проявляется в нарушении экспрессии генов. Данные изменения не обратимы полностью [10].

Электрофизиологическое ремоделирование

Электрофизиологическое ремоделирование характеризуется локальными задержками проведения, неоднородностью клеточной анизотропии (более быстрое проведение вдоль длинной оси мышечных волокон по сравнению с проведением в перпендикулярном направлении), увеличением разницы между продолжительностью эффективного рефрактерного периода в различных участках предсердий (дисперсии предсердной рефрактерности), наличием фрагментированной предсердной активности, повторных ответов при стимуляции предсердий. Причинами, способными вызывать данные изменения, являются: ишемия миокарда, растяжение стенок предсердия при увеличении внутрипредсердного давления, фиброз миокарда предсердий. Молекулярной основой ремоделирования предсердий являются изменения реполяризации калиевых каналов наряду с нарушениями натриевых и кальциевых токов [11, 12].

Функциональное ремоделирование

Нарушение сократительной функции, или станнинг предсердий, может развиваться под влиянием гипоксии, ишемии, электролитных и метаболических нарушений, перегрузки предсердий давлением и/или объемом. Наиболее широко этот процесс изучался после кардиоверсии

(восстановления синусового ритма). Систолическая дисфункция обусловлена нарушением регуляции кальциевого обмена и активацией адренергической системы. Итогом снижения сократимости предсердий является развитие дилатации предсердий, потеря предсердного вклада в наполнение ЛЖ, развитие аритмогенной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности.

Инициирующим фактором увеличения предсердий при ФП является повышенное давление в предсердиях, возникающее за счет:

– отсутствия активной систолы предсердий;
– снижения предсердного вклада, в норме составляющего до 20% наполнения ЛЖ.

Предрасполагающими к развитию дилатации ЛП факторами являются:

– частые и/или продолжительные пароксизмы ФП;
– диастолическая дисфункция ЛЖ с повышением жесткости миокарда ЛЖ и снижением его комплаенса.

Сократительный резерв мускулатуры предсердий истощается постепенно, приводя к развитию хронической миопатии, что создает благоприятные условия для тромбообразования [11].

Структурное ремоделирование

При длительном существовании ФП развиваются патоморфологические изменения, приводящие к реорганизации структуры предсердий. Это дедифференциация и деградация кардиомиоцитов с замещением их фиброзом [13]. Макроскопически это выражается в редукции (склерозировании) папиллярных мышц и утолщении эндокарда (эндокардиальный фиброэластоз) с последующей дилатацией предсердий. Сходные структурные изменения можно наблюдать в гибернированном миокарде, при воспалительном процессе, а также при старении. С возрастом увеличивается доля эластической ткани и коллагена в структуре стенки предсердий. Дедифференциация кардиомиоцитов предсердий является приспособительной реакцией, обеспечивающей длительное выживание клеток в условиях повышенного напряжения стенок предсердий и/или гипоксии.

При электронной микроскопии в миокарде фибриллирующих предсердий выявляется высокий процент крупных миоцитов с большим количеством увеличенных митохондрий, разрушенных саркоплазматическим ретикулумом, замещенным гранулами гликогена и хроматина [14]. Рассматривается вопрос о существовании феномена апоптоза в миокарде фибриллирующих предсердий. Конечная точка перечисленных нарушений – развитие фиброза, являющегося основой сократительной дисфункции и электрической гетерогенности миокарда предсердий. Фиброз развивается при длительном существовании ФП (месяцы, годы) [11].

Функция ЛП играет одну из ведущих ролей в развитии МР при ФП. Синхронизированное с работой ЛЖ сокращение ЛП участвует в оптимальном закрытии митрального клапана [15, 16].

Дилатация и сократительная дисфункция ЛП при ФП участвуют в развитии митральной регургитации путем увеличения давления на заднюю митральную створку (ЗМС) и нарушения формы фиброзного кольца клапана. Однако мускулатура на предсердной поверхности передней митральной створки (ПМС) может модулировать натяжение створки и способствовать нормальному закрытию клапана [17]. T.A. Timek et al. в 2003 г. [18] показали, что аблация ФК и мускулатуры на предсердной поверхности створок митрального клапана у овец с нормальной геометрией ЛЖ приводит к уменьшению пресистолической площади ФК, замедлению закрытия клапана и изменению формы ПМС во время закрытия клапана, подтверждая, что функция миокарда левого предсердия влияет на трехмерную геометрию и функцию фиброзного кольца и ПМС.

Функция фиброзного кольца

Фибрилляция предсердий приводит к формированию митральной регургитации посредством нарушения размеров, формы и сократительной функции фиброзного кольца клапана.

Хорошо установлено, что дилатация предсердий при ФП сочетается с развитием аннулодилатации фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов [1, 19, 20]. Однако мнения о способности изолированной аннулодилатации вызывать значимую регургитацию остаются противоречивыми. M. Tanimoto et al. в 1996 г. [19] показали, что дилатация ЛП и связанное с ней расширение ФК митрального клапана коррелируют с развитием митральной регургитации. В одном из исследований Z.M. Gertz et al. [21] сравнили пациентов с ФП с наличием функциональной «предсердной» МР и без нее. В группе пациентов с МР определялись более выраженная дилатация ЛП (индекс объема ЛП – 32 $см^3/м^2$ против 26 $см^3/м^2$, p=0,008)

и больший размер ФК МК (3,49 см против 3,23 см, p=0,001), но размеры и фракция выброса ЛЖ были сходными. Многофакторный регрессионный анализ показал, что размер ФК МК, возраст пациентов и наличие персистирующей формы ФП сочетались с развитием функциональной «предсердной» МР.

В то же время другие исследователи показали противоположные результаты. Y. Otsuji et al. в 2002 г. [20] сравнивали пациентов с идиопатической ФП (без первичной патологии сердца) и пациентов с кардиомиопатией с контрольной группой здоровых субъектов. У пациентов с идиопатической ФП и кардиомиопатией определялась выраженная аннулодилатация ФК МК, но только у больных с кардиомиопатией выявлялась значимая МР. Мультивариантный анализ показал, что длина натяжения ЗМС, но не расширение ФК МК является независимым предиктором развития МР умеренной или тяжелой степени. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что у пациентов с кардиомиопатией развитие значимой МР определялось сочетанием факторов: наряду с расширением ФК МК имелась дилатация и ремоделирование ЛЖ с нарушением сократительной функции миокарда ЛЖ, которые обусловливали изменение геометрических характеристик подклапанного аппарата МК и рестриктивное движение створок.

Исследование X. Zhou et al. в 2002 г. [1] показало, что ФП вызывает более выраженную дилатацию ФК трикуспидального клапана, чем митрального: более чем у трети пациентов в данном исследовании определялась трикуспидальная регургитация умеренной или тяжелой степени, и ни у одного пациента не было отмечено значимой МР. Авторы объясняют полученные результаты тем фактом, что фиброзный скелет сердца менее развит в ФК трикуспидального клапана в сравнении с митральным.

Таким образом, исследования, выполненные у пациентов с длительно существующей фибрилляцией предсердий (с нормальными объемами и функцией ЛЖ), показывают, что изолированная дилатация ФК митрального клапана, как правило, не приводит к формированию значимой митральной регургитации [1, 20].

Для развития значимой митральной недостаточности требуется участие других механизмов. Здесь могут иметь значение нарушение геометрии ФК МК (его уплощение), а также его моторика, которая несет важную замыкающую функцию. При фибрилляции предсердий снижается амплитуда движения ФК, что свидетельствует о потере контрактильности кольца. Кроме того, могут играть роль изменение отношения площади створок к площади ФК, нарушение нормальных геометрических взаимодействий створок и ФК, влияние миокарда предсердия на форму фиброзного кольца и механические силы, оказывающие воздействие на створки [16].

Роль диастолической функции и механической диссинхронии

Ряд исследований показали тесную взаимосвязь диастолической дисфункции ЛЖ и фибрилляции предсердий. Диастолическая дисфункция оказывает влияние на функцию левого предсердия посредством следующих факторов:

- увеличение предсердной постнагрузки;
- увеличение предсердной преднагрузки (объема предсердия);
- увеличение стресса стенки предсердия как результат его дилатации [22].

Еще один компонент, оказывающий влияние на развитие и степень МР, – механическая диссинхрония ЛЖ. Диссинхрония ЛЖ может воздействовать на степень МР посредством нескольких механизмов:

- некоординированная механическая активация сегментов, поддерживающих папиллярные мышцы, приводит к развитию геометрических изменений аппарата створок МК и увеличению тентинга створок;
- позитивный градиент давления между ЛП и ЛЖ во время фаз предсердно-желудочкового расслабления и сокращения, может увеличивать диастолическую МР;
- диссинхрония ЛЖ снижает эффективность сокращений ЛЖ и, соответственно, силы, закрывающие МК, вызывая нарушения тентинга створок МК (этот механизм играет наиболее значимую роль в увеличении степени ишемической МР).

Однако механическая диссинхрония может играть роль лишь в качестве дополнительного механизма, модулирующего степень функциональной МР.

Роль дисфункции левого желудочка

При длительно существующей ФП митральная регургитация может являться следствием сочетания дилатации ФК клапана с дисфункцией и ремоделированием левого желудочка (тип IIIb

по классификации A. Carpentier). Нарушение геометрии ЛЖ (из эллиптической формы в сферическую), развитие его дилатации и снижение сократительной функции миокарда ЛЖ – все это также механизмы, участвующие в развитии МР при длительно существующей ФП.

Папиллярные мышцы в норме расположены параллельно длинной оси ЛЖ и перпендикулярно створкам МК, создавая эффективный баланс сил, генерируемых ЛЖ и влияющих на створки МК. Дисфункция и изменение геометрии ЛЖ, в частности сегментов, прилежащих к папиллярным мышцам, приводят к тому, что они дилатируются и смещаются кзади и кнаружи, тем самым смещая папиллярные мышцы, так что они тянут створки неперпендикулярно, нарушая их нормальную коаптацию. Расстояние между кончиками папиллярных мышц и ФК увеличивается, створки смещаются в желудочек, что приводит к их рестрикции при закрытии. Рестриктивное движение створок смещает точку коаптации апикально от уровня фиброзного кольца, приводя к «некомпетентному» их закрытию [1, 2].

Закрытие и позиция створок МК определяется балансом двух сил:

– закрывающие силы (генерируются сокращением ЛЖ);
– ограничивающие силы (поддерживают створки, предотвращая пролапс).

Когда ограничивающие силы увеличиваются за счет смещения папиллярных мышц, а закрывающие уменьшаются вследствие сократительной дисфункции ЛЖ, равновесие между этими двумя силами нарушается в сторону ограничивающих сил. Как следствие, точка коаптации смещается в полость ЛЖ с формированием «некомпетентного» закрытия створок МК.

Влияние функциональной «предсердной» митральной регургитации на результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий

Важными аспектами проблемы функциональной «предсердной» митральной регургитации являются изучение ее влияния на результаты радиочастотной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий и выработка показаний к необходимости коррекции МР.

РЧА является эффективным методом лечения пациентов с ФП. Согласно международным рекомендациям (ACCF/AHA/HRS), опубликованным в 2011 г., катетерная аблация у пациентов с ФП относится к I классу рекомендаций с уровнем доказательности А [23]. По сравнению с другими стратегиями аблации циркулярная изоляция легочных вен является наиболее распространенным методом в лечении ФП [24].

Z.M. Gertz et al. в 2011 г. [3] показали, что пациенты с митральной регургитацией (умеренной и тяжелой степени) имели более высокую частоту рецидива ФП после процедуры РЧА в сравнении с пациентами контрольной группы (61 против 46%, p=0,04). Степень митральной регургитации у пациентов с рецидивом ФП была выше (отношение площади струи МР к площади ЛП – 0,25 против 0,2, p=0,03), а размеры левого предсердия – больше (4,5 против 4,1 см, p=0,0001). Мультивариантный анализ показал, что только размеры левого предсердия являются независимым предиктором рецидива ФП после РЧА.

Существуют наблюдения, свидетельствующие о том, что стойкое поддержание синусового ритма после успешного лечения ФП приводит к уменьшению тяжести функциональной митральной регургитации. Поддержание стойкого синусового ритма может приводить к обратному ремоделированию ЛП, восстановлению нормальных размеров и формы фиброзного кольца МК, уменьшению или полному исчезновению МР. Однако невозможность поддержания стойкого синусового ритма после медикаментозной или катетерной терапии ФП является неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с функциональной МР. Большие размеры ЛП также являются неблагоприятным фактором, так как предрасполагают к рецидиву ФП и последующему прогрессированию МР [21].

В уже упомянутом исследовании [3] показано, что у пациентов с успешной аблацией и стойким синусовым ритмом после процедуры наблюдалось уменьшение размеров левого предсердия и ФК клапана (в сроки от 6 до 12 мес после процедуры), и только менее чем у 1/3 пациентов сохранялась митральная регургитация. Тогда как у пациентов, у которых отмечался рецидив ФП после процедуры, не наблюдалось изменения размеров ФК клапана, но фиксировалось статистически незначимое уменьшение размеров левого предсердия. Примерно у 80% таких пациентов сохранялась митральная регургитация после процедуры.

H.F. Vohra et al. в 2012 г. [25] показали, что хирургическая коррекция митральной недостаточности у данной группы пациентов является целесообразной (в большинстве случаев протезирова-

ния клапана не требуется, достаточно реконструктивной пластики) и сочетается с низкими показателями летальности. Так как фибрилляция предсердий вызывает ремоделирование обоих предсердий и развитие трикуспидальной недостаточности, авторы рекомендуют выполнять коррекцию недостаточности обоих атриовентрикулярных клапанов и полную биатриальную процедуру Мейза.

С другой стороны, если ФК клапана будет жестко фиксировано опорным кольцом, это может приводить к негативным последствиям – сохранению дилатации левого предсердия и условий для поддержания ФП. Данное исследование выполнено на небольшой группе пациентов. Однако это важная стартовая работа по изучению роли, безопасности и эффективности хирургии функциональной МР у пациентов с ФП. Требуется проведение крупных исследований со значительным сроком наблюдения для оценки отдаленного прогноза у пациентов после митральной аннулопластики и без нее, после лечения ФП со стойким поддержанием синусового ритма и с рецидивом ФП после лечения.

Заключение

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной устойчивой сердечной аритмией, и ее частота неуклонно возрастает. Фибрилляция предсердий инициирует процесс ремоделирования предсердий, дилатации фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов и может приводить к развитию митральной и трикуспидальной регургитации.

Механизмы формирования «предсердной» функциональной митральной регургитации остаются недостаточно установленными. Известно, что фибрилляция предсердий может приводить к формированию митральной регургитации посредством следующих негативных эффектов: ремоделирование предсердий оказывает влияние на функцию предсердия и предсердно-желудочковую синхронность, приводит к нарушению размеров, формы и сократительной функции фиброзного кольца клапана. Кроме того, могут иметь значение изменение соотношения площади створок к площади ФК, нарушение нормальных геометрических взаимодействий створок и ФК, влияние миокарда предсердия на форму ФК и механические силы, оказывающие воздействие на створки.

Процесс ремоделирования предсердий, инициируемый ФП и приводящий к геометрическим и функциональным изменениям митрального и трикуспидального клапанов, может быть обратим после успешной процедуры РЧА. Может наблюдаться обратное ремоделирование предсердий, улучшение предсердно-желудочковой синхронности, улучшение систолической функции предсердий, что приведет к уменьшению недостаточности атриовентрикулярных клапанов. С другой стороны, значимая «предсердная» функциональная митральная регургитация может оказывать негативное влияние на результаты процедур РЧА при ФП, увеличивать частоту рецидива ФП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Zhou X., Otsuji Y., Yoshifuku S. et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ. J.* 2002; 66: 913–6.
2. Kilic A., Schwartzman D.S., Subramaniam K., Zenati M.A. Severe functional mitral regurgitation arising from isolated annular dilatation. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 1343–5.
3. Gertz Z.M., Raina A., Mountantonakis S.E. et al. The impact of mitral regurgitation on patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2011; 13: 1127–32.
4. Anter E., Jessup M., Callans D.J. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009; 119: 2516–25.
5. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J. Amer. Med. Assoc*. 2001; 285: 2370–5.
6. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ. Res.* 1974; 35: 39–43.
7. Borg A.N., Pearce K.A., Williams S.G., Ray S.G. Left atrial function and deformation in chronic primary mitral regurgitation. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 833–40.
8. Машина Т.В., Голухова Е.З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор). *Креативная кардиология*. 2014; 4: 43–52.
9. 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: 655–66.
10. Allessie M.A., Konings K., Kirchhof C.J., Wijffels C.E.F. Electrophysiologic mechanisms of perpentuation of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 77: 10A–23A.
11. Кочладзе Н.Г. Функции и особенности ремоделирования предсердий у больных с мерцательной аритмией. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
12. Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Ковалев А.С. Влияние исходных параметров электромеханического ремоделирования левого предсердия на эффективность радиочастотной аблации у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (2): 118–29.
13. Thijssen V.L., van der Velden H.M., van Ankeren E.P. et al. Analysis of altered gene expression during sustained atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54 (2): 427–37.
14. Ausma J., Wijffels M., Thone F. et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997; 96: 3157–63.
15. David D., Michelson E.L., Naito M. et al. Diastolic 'locking' of the mitral valve: the importance of atrial systole and intraventricular volume. *Circulation*. 1983; 67: 640–5.

16. Dell'Era G., Rondano E., Franchi E., Marino P.N. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 577–83.
17. Courtois M., Mechem C.J., Barzilai B., Ludbrook P.A. Factors related to end-systolic volume are important determinants of peak early diastolic transmitral flow velocity. *Circulation*. 1992; 85: 1132–8.
18. Timek T.A., Lai D.T., Tibayan F. et al. Ischemia in three left ventricular regions: insights into the pathogenesis of acute ischemic mitral regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 559–69.
19. Tanimoto M., Pai R.G. Effect of isolated left atrial enlargement on mitral annular size and valve competence. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 769–74.
20. Otsuji Y., Kumanohoso T., Yoshifuku S. et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *JACC*. 2002; 39: 1651–6.
21. Gertz Z.M., Raina A., Saghy L. et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *JACC*. 2011; 58: 1474–81.
22. Rosenberg M.A., Gottdiener J.S., Heckbert S.R., Mukamal K.J. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: The cardiovascular health study. *Eur. Heart J.* 2012. 33: 904–12.
23. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2011; 57: 1330–7.
24. Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3: 32–8.
25. Vohra H.A., Whistance R.N., Magan A. et al. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation secondary to lone atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42: 634–7.

References

1. Zhou X., Otsuji Y., Yoshifuku S. et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ. J.* 2002; 66: 913–6.
2. Kilic A., Schwartzman D.S., Subramaniam K., Zenati M.A. Severe functional mitral regurgitation arising from isolated annular dilatation. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 1343–5.
3. Gertz Z.M., Raina A., Mountantonakis S.E. et al. The impact of mitral regurgitation on patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2011; 13: 1127–32.
4. Anter E., Jessup M., Callans D.J. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009; 119: 2516–25.
5. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *J. Amer. Med. Assoc.* 2001; 285: 2370–5.
6. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ. Res.* 1974; 35: 39–43.
7. Borg A.N., Pearce K.A., Williams S.G., Ray S.G. Left atrial function and deformation in chronic primary mitral regurgitation. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 833–40.
8. Mashina T.V., Golukhova E.Z. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with atrial fibrillation: pathogenetic mechanisms and modern ultrasound estimation techniques (an analytical review). *Kreativnaya kardiologiya*. 2014; 4: 43–52 (in Russian).
9. 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: 655–66.
10. Allessie M.A., Konings K., Kirchhof C.J., Wijffels C.E.F. Electrophysiologic mechanisms of perpentuation of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1998; 77: 10A–23A.
11. Kochladze N.G. Functions and features of remodeling of the atria in patients with atrial fibrillation. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 2004 (in Russian).
12. Bockeria L.A., Filatov A.G., Kovalev A.S. The impact of initial electromechanical remodeling of left atrium on the outcome of radiofrequency ablation in patients with different types of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2014; 11 (2): 118–29 (in Russian).
13. Thijssen V.L., van der Velden H.M., van Ankeren E.P. et al. Analysis of altered gene expression during sustained atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54 (2): 427–37.
14. Ausma J., Wijffels M., Thone F. et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997; 96: 3157–63.
15. David D., Michelson E.L., Naito M. et al. Diastolic 'locking' of the mitral valve: the importance of atrial systole and intraventricular volume. *Circulation*. 1983; 67: 640–5.
16. Dell'Era G., Rondano E., Franchi E., Marino P.N. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 577–83.
17. Courtois M., Mechem C.J., Barzilai B., Ludbrook P.A. Factors related to end-systolic volume are important determinants of peak early diastolic transmitral flow velocity. *Circulation*. 1992; 85: 1132–8.
18. Timek T.A., Lai D.T., Tibayan F. et al. Ischemia in three left ventricular regions: insights into the pathogenesis of acute ischemic mitral regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 559–69.
19. Tanimoto M., Pai R.G. Effect of isolated left atrial enlargement on mitral annular size and valve competence. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 769–74.
20. Otsuji Y., Kumanohoso T., Yoshifuku S. et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *JACC*. 2002; 39: 1651–6.
21. Gertz Z.M., Raina A., Saghy L. et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *JACC*. 2011; 58: 1474–81.
22. Rosenberg M.A., Gottdiener J.S., Heckbert S.R., Mukamal K.J. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: The cardiovascular health study. *Eur. Heart J.* 2012. 33: 904–12.
23. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2011; 57: 1330–7.
24. Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3: 32–8.
25. Vohra H.A., Whistance R.N., Magan A. et al. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation secondary to lone atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42: 634–7.

Поступила 14.07.2015
Подписана в печать 15.09.2015

УДК 616.12-089.168:616.12-008.313.2
DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.2

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛХИЦИНА КАК ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Тип статьи: обзорная статья

О.Л. Бокерия, , Т.Н. Канаметов

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

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч.сотр., зам. заведующего отделением; Канаметов Теймураз Нартшаович, аспирант, кардиолог; e-mail: tima586@mail.ru

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – это наиболее частое осложнение после вмешательств на открытом сердце. У 10–65% кардиохирургических пациентов регистрируется аритмия, наличие которой зависит от исходного состояния пациента, типа хирургического вмешательства, тщательности мониторинга и определения самого понятия «аритмия». По данным метаанализа, включившего 24 клинических исследования, инцидентность данного осложнения оценивается в 30%. Предсердные аритмии ассоциированы с повышенным риском смертности, удлинением сроков госпитализации, увеличением случаев повторного поступления в отделение интенсивной терапии и повышением стоимости лечения. Большинство случаев послеоперационной фибрилляции предсердий приходится на 2–4-й день после кардиохирургического вмешательства с пиком проявления (примерно у 70% пациентов) в конце 4-х послеоперационных суток. Основные факторы риска ее возникновения включают в себя пожилой возраст, мужской пол, наличие гипертензии, предшествующих пароксизмов фибрилляции предсердий в анамнезе, застойную сердечную недостаточность и длительную искусственную вентиляцию легких. По усредненным оценкам, стоимость госпитализации пациентов с развившейся ПОФП увеличивается более чем на 10 000 долларов США по сравнению со стоимостью госпитализации больных без данного осложнения.

ПОФП также может быть вызвана рядом причин, среди которых травма, ишемия, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса и воспаление перикарда. С недавних пор роль воспалительного процесса в патогенезе ПОФП стала более очевидной. Развитие синдрома системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций, особенно после аортокоронарного шунтирования, имеет высокую частоту. Предполагается, что воспалительная реакция у пациентов возникает вследствие повышения уровней молекул адгезии и различных цитокинов из-за активации системы комплемента.

Колхицин является безопасным и экономически выгодным средством медикаментозной терапии для предотвращения послеоперационной фибрилляции предсердий. При хорошем профиле безопасности данные о его применении в кардиохирургии ограничены. Несмотря на то что использование колхицина у данной группы пациентов недостаточно хорошо изучено, результаты некоторых клинических исследований являются многообещающими. Дальнейшие исследования с вовлечением большего числа пациентов, вероятно, смогут подтвердить преимущества назначения колхицина в качестве профилактического средства для послеоперационной фибрилляции предсердий. Весьма полезными окажутся результаты будущих работ по изучению эффективности предоперационного назначения колхицина, а также оптимальной длительности его использования для профилактики ПОФП.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий; фибрилляция предсердий; колхицин; С-реактивный белок; интерлейкин-6; перикардит, воспаление; кардиохирургия; биомаркеры.

POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION: ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS AND USE OF COLCHICINE FOR ITS PREVENTION

O.L. Bockeria, T.N. Canametov

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

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department; Canametov Teimuraz Nartshaovich, MD, Postgraduate, Cardiologist; e-mail: tima586@mail.ru

Postsurgical atrial arrhythmia is the most common complication following cardiac surgery. Arrhythmias have been reported in 10–65% of cardiac surgical patients, depending on the patient, surgery type, monitoring, and definition of arrhythmia. A meta-analysis of 24 trials estimated the incidence to be nearly 30%. Atrial arrhythmias are associated with significant morbidity, increased length of hospital stay, increased intensive care readmission, and increased health care costs. Most cases of postoperative atrial fibrillation (POAF) occur within 2–4 days after cardiac surgery, with a peak incidence of ~70% by the end of the 4th postoperative day. Common risk factors for the occurrence of POAF include advanced age, male sex, hypertension, previous atrial fibrillation, previous congestive heart failure, and prolonged mechanical ventilation (> 24 hrs). It is estimated that the hospital costs for a patient who develops POAF are more than $10,000 higher than the costs for a patient without the condition. POAF may also be caused by a number of factors, including trauma, ischemia, hypoxia, acidosis, autonomic imbalance, increased catecholamine production, fluid shift, electrolyte imbalance, and pericardial inflammation. In recent years, the role of an inflammatory process in POAF has become more evident. After cardiac surgery, most commonly coronary artery bypass grafting, initiation of a systemic inflammatory response is a frequent occurrence. The inflammatory response is thought to be due to elevated levels of adhesion molecules and various cytokines due to activation of the complement system.

Colchicine is a safe and cost-effective pharmacologic therapy for the prevention of POAF. It has a favorable adverse-effect profile but has limited supporting evidence for its use in cardiac surgical patients. Although its use for prevention of POAF in this group of patients is understudied, the results of several studies are promising. Further research with a greater number of patients will hopefully validate the benefits of colchicine for the prevention of POAF. The results of upcoming trials that will be evaluating the effect of colchicine on POAF when initiated preoperatively as well as optimum duration of therapy will be useful.

Key words: postoperative atrial fibrillation; atrial fibrillation; colchicine; C-reactive protein; interleukin-6; pericarditis, inflammation; cardiac surgery; biomarkers.

Введение

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – самое частое осложнение после операций на сердце, поражающее до 65% кардиохирургических пациентов. Данное состояние ассоциировано с более высоким риском смертности, удлинением сроков госпитализации и увеличением затрат на лечение. В качестве одной из потенциальных причин ПОФП рассматривается послеоперационное воспаление, которое подтверждается повышением уровня воспалительных цитокинов, а именно С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Несмотря на то что данная теория все еще является предметом научных споров, проводятся интенсивные исследования относительно роли этих медиаторов воспаления в патогенезе ПОФП. В профилактике ПОФП многообещающие результаты показали некоторые противовоспалительные препараты, в том числе нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикостероиды (ГКС) и статины [1, 2].

Колхицин, открытый в Древней Греции около 2000 лет назад, является одним из старейших лекарственных препаратов, используемых в современной медицине. Традиционно он используется как препарат первого ряда для лечения подагры и профилактики подагрического артрита. Но по недавно полученным данным, Колхицин может быть использован для профилактики ПОФП. В последних исследованиях этот препарат продемонстрировал высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности в предотвращении ПОФП. Для прояснения роли колхицина в рамках данной проблемы было инициировано проведение нескольких клинических исследований.

У 10–65% кардиохирургических пациентов регистрируется аритмия, наличие которой зависит от исходного состояния пациента, типа хирургического вмешательства, тщательности мониторинга и определения самого понятия «аритмия». По данным метаанализа, включившего 24 клинических исследования, инцидентность данного осложнения оценивалась в 30%. Предсердные аритмии ассоциированы с повышенным риском смертности, удлинением сроков госпитализации, увеличением случаев повторного поступления в отделение интенсивной терапии и повышением стоимости лечения. Большинство случаев ПОФП приходится на 2–4-й день после кардиохирургического вмешательства, с пиком проявления (примерно у 70% пациентов) в конце 4-х послеоперационных суток. Основные факторы риска возникновения ПОФП включают в себя пожилой возраст, мужской пол, наличие гипертензии, пароксизмов фибрилляции

предсердий (ФП) в анамнезе, застойную сердечную недостаточность и длительную искусственную вентиляцию (более 24 ч) [3, 4]. По усредненным оценкам, стоимость госпитализации пациентов с развившейся ПОФП увеличивается более чем на 10 000 долларов США по сравнению со стоимостью госпитализации больных без данного осложнения [5].

ПОФП также может быть вызвана рядом причин, среди которых травма, ишемия, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса и воспаление перикарда [6, 7]. С недавних пор роль воспалительного процесса в патогенезе ПОФП стала более очевидной. Развитие синдрома системного воспалительного ответа после кардиохирургических операций, особенно после аортокоронарного шунтирования, имеет высокую частоту. Предполагается, что воспалительная реакция у пациентов возникает вследствие повышения уровней молекул адгезии и различных цитокинов из-за активации системы комплемента [8].

Колхицин является мощным противовоспалительным агентом, что объясняет его эффективность в лечении таких воспалительных заболеваний, как подагра [9], перикардит [10–12] и семейная средиземноморская лихорадка [13]. В отличие от НПВС и ГКС противовоспалительный механизм колхицина не затрагивает метаболизм арахидоновой кислоты и циклооксигеназный путь. Он заключается в способности препарата нарушать соединение микротрубочек клеток иммунной системы [14]. Исходя из результатов недавних исследований, возможно предположить новое показание для использования колхицина как потенциального фармакологического препарата для профилактики ПОФП.

В данной статье рассматривается роль медиаторов воспаления в развитии ПОФП и использование колхицина в качестве противовоспалительного средства для ее предотвращения. Исчерпывающий список других противовоспалительных агентов для ПОФП находится за рамками данной работы и, как другие обзоры, доступен в различных источниках [15, 16].

Роль маркеров воспаления

Постоянно сообщается о повышении уровней лейкоцитов, ИЛ-6 и СРБ в послеоперационном периоде; как бы то ни было, значение элевации данных показателей остается спорным моментом. Нарастание вышеуказанных параметров обычно наблюдается в течение первых 24–72 ч после кардиохирургического вмешательства. Воспалительный ответ, в свою очередь, развивается вследствие активации системы комплемента, что приводит к выбросу таких противовоспалительных медиаторов, как фактор некроза опухолей (ФНО) α, интерферон-γ, СРБ и ИЛ-6, -8 и -10 [17]. У пациентов с ПОФП двумя основными противовоспалительными цитокинами, возрастание уровня которых было доказано, являются СРБ и ИЛ-6, хотя их роль по-прежнему остается предметом для дискуссий [15].

С-реактивный белок

СРБ является первичным острофазовым белком, который продуцируется макрофагами в ответ на воспаление для активации системы комплемента [17]. Преимущественно он синтезируется гепатоцитами в ответ на выброс цитокинов, в основном ИЛ-6. В течение острой фазы воспаления концентрация СРБ в плазме может значительно возрасти [18]. Так как его сывороточный клиренс одинаков у здоровых людей и у пациентов с воспалительными реакциями, единственной значимой причиной повышения плазменной концентрации СРБ является скорость его синтеза. Поэтому определение уровня СРБ является необходимым объективным анализом как для острых, так и для хронических воспалительных заболеваний [19]. СРБ – это широко использующийся маркер воспаления в ревматологии (артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, ревматическая полимиалгия) [20], гастроэнтерологии (болезнь Крона, панкреатит) [21, 22], инфекционных заболеваниях (сепсис) [23] и кардиологии (острый инфаркт миокарда, перикардит) [24]. В то же время у пациентов с фульминантным течением заболеваний печени повышение СРБ не всегда связано с наличием воспаления [25]. Поэтому использование его у таких больных в качестве маркера воспаления нежелательно, хотя он по-прежнему остается прогностически значимым индикатором воспаления у пациентов с циррозом [26].

Интерлейкин-6

Также в качестве предвестников развития ПОФП были рассмотрены другие сывороточные воспалительные биомаркеры, включая ИЛ-6, -8, -10 и -12. Среди них наиболее изученным является ИЛ-6, полифункциональный

цитокин, продуцируемый на месте воспаления. Его выброс осуществляется в ответ на действие ИЛ-1β, ФНО-α и эндотоксинов, а функционирование заключается во взаимодействии с другими цитокинами [27]. Биологическое действие ИЛ-6 представляет собой стимуляцию синтеза иммуноглобулинов В-клетками, роста В- и Т-клеток, дифференциации Т-клеток и макрофагов, а также инициацию синтеза острофазовых белков, таких как СРБ. Степень повышения уровней острофазовых белков отражает интенсивность воспаления. Кроме того, стимуляция Т- и В-клеток приводит к развитию и распространению хронического воспаления [28].

Воспалительные маркеры ПОФП

У кардиохирургических пациентов послеоперационное повышение уровня СРБ может отражать развитие системного воспалительного процесса с источником в перикардиальном пространстве. В поэтапном многофакторном анализе развития ПОФП у 315 пациентов периоперационно были оценены возможные факторы риска. У 66 (21%) из них развилась ПОФП. Высокие значения СРБ перед пароксизмом срыва ритма (отношение рисков (ОР) 1,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,11; p=0,018) – это независимый предиктор ПОФП [29]. В исследовании Cardiovascular Health [30] при оценке данных 5806 пациентов было выявлено, что не только повышение уровня СРБ, но и наличие в анамнезе хотя бы одного пароксизма ФП также является предиктором развития ПОФП. Из 5491 пациента изначально без ФП, включенных в исследование, у 897 (16%) в последующем развилось данное нарушение ритма. Более вероятным было развитие ФП у больных с повышенным уровнем СРБ, чем у пациентов с его нормальными значениями. Авторы показали, что высокий базовый уровень СРБ (среднее±SD 3,65±6,31 мг/л) и его продолжающееся повышение с течением времени являются надежными предикторами развития ФП.

В исследовании, проведенном Y.S. Choi et al., сообщалось о значительном повышении концентрации ИЛ-6 после операций с искусственным кровообращением с первым пиком элевации в течение 6 ч и со вторым пиком, одновременным с повышением значений СРБ, на 2-е или 3-и послеоперационные сутки [31]. Неудивительно, что пик повышения данных противовоспалительных цитокинов значимо коррелирует с пиком инцидентности ПОФП у кардиохирургических пациентов. В исследовании, включившем 49 пациентов после аортокоронарного шунтирования, у 14 (29%) больных развилась ПОФП. У всех них было отмечено значительное повышение концентраций ИЛ-6 и СРБ, что также было ассоциировано с более длительным сроком проведения ИВЛ. В другом исследовании, проведенном M. Pretorius et al., изучались биомаркеры по данным анализов 253 послеоперационных кардиохирургических пациентов. У 67 (26%) больных была отмечена ПОФП [32]. Значения ИЛ-6 были существенно выше после операций с искусственным кровообращением у пациентов с развившейся ПОФП, чем у группы больных без нарушения ритма (среднее ± SD 380,6±151,1 против 174,8±16,9 пг/мл, p = 0,014).

Но не во всех исследованиях продемонстрирована корреляция между повышением плазменных концентраций СРБ и ИЛ-6 и возникновением ПОФП. Например, Е.Л. Насонов и др. [8] изучали уровни различных селектинов и цитокинов в трех группах пациентов: 1) больные без ФП как до, так и после операции; 2) пациенты с исходным синусовым ритмом, у которых развилась ПОФП; 3) пациенты с ФП в пред- и послеоперационном периодах. Во всех трех группах послеоперационные уровни ИЛ-6 и СРБ были намного выше по сравнению со значениями до операции и повышение концентрации цитокинов не было связано с наличием ФП. В результате авторы пришли к заключению, что данные противовоспалительные маркеры не являются надежными индикаторами развития ПОФП.

В одном ретроспективном анализе данных 2214 пациентов мужского пола изучалась роль метаболического синдрома у больных с вновь развившейся ПОФП [33]. Было выявлено, что ни повышение СРБ (более 1,5 мг/л), ни повышение ИЛ-6 (более 2,2 пг/мл) не являлись значимыми независимыми факторами риска ПОФП. Тем не менее пациенты с увеличенной окружностью талии (более 102 см) и повышением уровней СРБ имели значимо более высокий риск развития ПОФП. Такие же результаты были получены и в группе с увеличенной окружностью талии и нарастанием концентрации ИЛ-6. Известно, что абдоминальное ожирение является независимым фактором риска возникновения ПОФП. В другом исследовании D. Kaireviciute et al. оценили элевацию уровней СРБ и ИЛ-6 в периферической крови и перикарди-

альной полости у 100 пациентов после аортокоронарного шунтирования [34]. Хотя не было обнаружено значимых различий в развитии ПОФП среди пациентов с высокими значениями СРБ и ИЛ-6 в периферической крови, у больных с развившейся ПОФП определялись значимо более высокие концентрации ИЛ-6 и СРБ в полости перикарда, чем у больных с нормальным синусовым ритмом в послеоперационном периоде, что указывает на более высокое прогностическое значение интракардиальных воспалительных маркеров.

Также следует отметить, что, несмотря на продемонстрированную ассоциацию между повышением противовоспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6) и ПОФП, четкие причинно-следственные взаимодействия установлены не были. К тому же существует вероятность того, что повышение СРБ или ИЛ-6 может быть следствием, а не причиной ПОФП.

Противовоспалительные препараты для профилактики ПОФП

В некоторых недавних исследованиях было показано, что существует возможность регулировать уровни СРБ и ИЛ-6 и, соответственно, снижать заболеваемость ПОФП путем использования таких фармакологических средств, как противовоспалительные препараты [5–7, 35–37] и статины [1, 2, 38].

В 2007 г. в двойном слепом рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась вероятность возникновения ФП в течение 84 ч после кардиохирургической операции у пациентов с применением терапии гидрокортизоном в дозе 100 мг внутривенно каждые 8 ч в течение 3 послеоперационных суток (вводить начинали в первые часы после оперативного вмешательства) [6]. Уровень развития ПОФП в группе с назначенным гидрокортизоном (36 (30%) из 120 пациентов) был значительно ниже, чем уровень в группе, принимавшей плацебо, – 58 (48%) из 120 пациентов (ОР 0,54; 95% ДИ 0,35–0,83; p=0,004). Однако важно отметить, что применение кортикостероидов связано со значимыми нежелательными лекарственными реакциями при их использовании в высоких дозах или при увеличении длительности лечения.

НПВС также рассматривались с точки зрения их способности предотвращать развитие ПОФП. При проспективном наблюдении за когортой из более чем 4500 пациентов было обнаружено, что использование НПВС может обеспечить защиту от ПОФП [39]. В недавнем рандомизированном двойном слепом одноцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 161 пациента, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования, авторы сравнивали результаты назначения 275 мг напроксена перорально каждые 12 ч сразу после операции в течение 120 ч после вмешательства с плацебо [5]. Несмотря на доказанный в исследовании факт существенно меньшей длительности эпизода ПОФП в группе, принимавшей напроксен (0,35 против 3,74 ч, p=0,04), значимых различий между инцидентностью ПОФП, длительностью нахождения в палате интенсивной терапии и общей длительностью госпитализации обнаружено не было. Данное клиническое исследование было досрочно прекращено из-за значительного увеличения случаев почечной недостаточности у пациентов, принимавших напроксен.

В рандомизированном проспективном двойном слепом клиническом исследовании ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmias After cardiac surgery – «Аторвастатин для снижения числа аритмий после кардиохирургии»), включившем 200 пациентов, оценивалась эффективность применения аторвастатина перорально в дозе 40 мг/сут, назначенного за 1 нед до кардиохирургического вмешательства, в профилактике ПОФП по сравнению с результативностью плацебо [38]. По данным многомерного анализа терапия аторвастатином привела к снижению относительного риска ПОФП на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,18–0,85; p=0,01). Длительность нахождения в стационаре в группе плацебо была больше (среднее ±SD 6,9±1,4 против 6,3±1,2 дня, p=0,001). Как и предполагалось, пиковые уровни СРБ были выше у пациентов с развившейся ПОФП независимо от проведенной рандомизации.

Описанные лекарственные препараты, в основном благодаря противовоспалительным свойствам, показали свою эффективность в уменьшении воспалительного процесса, что является благоприятным фактом в контексте предотвращения ПОФП. Поэтому и возникло предположение, что другие противовоспалительные средства, например колхицин, могут показать хорошие результаты в рамках профилактики ПОФП.

Фармакология колхицина

Противовоспалительный эффект колхицина (рис. 1) заключается в его способности нарушать процесс сборки микротрубочек в иммунных клетках [16]. В высоких концентрациях он связывается с концевыми фрагментами микротрубочек и вызывает процесс деполимеризации, в то время как в низких концентрациях ингибирует формирование веретена деления [40]. Путем торможения полимеризации тубулина колхицин предотвращает активацию, дегрануляцию и миграцию нейтрофилов, то есть факторы, инициирующие воспалительный процесс [41] (рис. 2).

У колхицина отмечается биодоступность на уровне 45% и слабая связь с альбумином (32%) [42]. Время достижения максимальной плазменной концентрации составляет около 1 ч с периодом полувыведения в среднем 27–31 ч [43]. Объем распределения препарата составляет 5–8 л/кг. Колхицин в высоких концентрациях в организме распределяется между почками, селезенкой, печенью и лейкоцитами [44]. Фактически, препарат может быть обнаружен в лейкоцитах через несколько дней после его приема [45]. Колхицин в минимальных количествах накапливается в скелетной мускулатуре и мозге, а также в ткани сердца, что является интересной особенностью, учитывая его эффективность в лечении перикардита. Препарат подвергается биотрансформации в печени с помощью цитохрома P450 (CYP) 3A4, а его выделение осуществляется преимущественно с мочой (до 65%) [44]. Поэтому его плазменные концентрации значительно возрастают у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью [46].

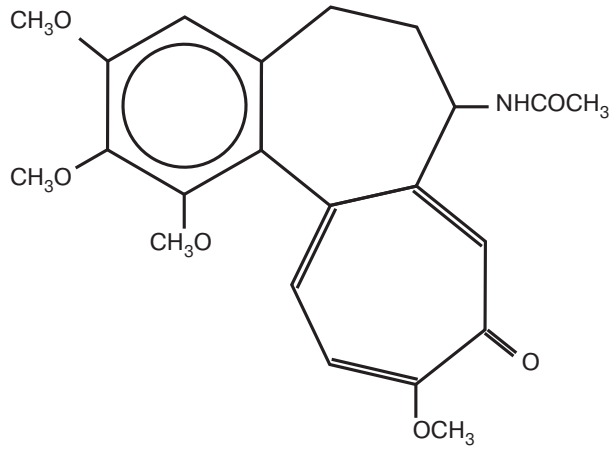


Рис. 1. Химическая формула колхицина

Лекарства, ингибирующие активность CYP 3A4 (кларитромицин, азитромицин, кетоконазол, ритонавир, верапамил и дилтиазем), могут приводить к возрастанию уровня колхицина в плазме [46]. Использование колхицина должно строго контролироваться из-за относительной узости его терапевтического действия. Хотя препарат является относительно безопасным при долгосрочном применении, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в особенности при высоких дозах, могут ограничить его использование. Серьезные нежелательные лекарственные реакции, включая апластическую анемию, лейкопению, миелосупрессию и тромбоцитопению, являются крайне редкими и возникают только при использовании токсических доз колхицина или его передозировке [47].

Колхицин для профилактики ПОФП

В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях была доказана безопасность и эффективность колхицина в профилактике воспалительных осложнений сердечной хирургии, таких как ПОФП и послеоперационный перикардит. По их результатам лечение колхицином сопровождается значительно лучшими результатами с незначительным риском появления побочных эффектов. Исследование COPPS-POAF (COlchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome Atrial Fibrillation – «Колхицин для профилактики постперикардиотомного синдрома фибрилляции предсердий») [7, 48] было пилотным исследованием, включив-

Рис. 2. Схема противовоспалительного действия колхицина

шим 336 пациентов (средний возраст 65,7±12,3 года; 69% мужчин) из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования COPPS, в котором изучалась инцидентность постперикардиотомного синдрома при лечении колхицином [10].

Первичной конечной точкой исследования COPPS-POAF являлось предотвращение развития ПОФП с помощью колхицина после кардиохирургического вмешательства. Вторичные конечные точки включали длительность госпитализации, развитие инсульта и смерть. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1) получавшие колхицин (169 человек); 2) принимавшие плацебо (167 человек) дополнительно к стандартной терапии. Первая группа получала колхицин в дозе 1 мг перорально 2 раза в день в 1-й день (начало терапии – сразу после операции), затем по 0,5 мг 2 раза в день в течение 1 мес. Для пациентов с массой тела менее 70 кг или для больных с непереносимостью высоких доз применялись дозы, меньшие исходных в 2 раза. У пациентов, получавших колхицин, отмечалось меньшее количество случаев возникновения ПОФП по сравнению с плацебо (12 против 22%, p=0,021; ЧБНЛ 11). У больных с развившейся ПОФП длительность эпизода нарушения ритма была меньше, чем в группе, принимавшей колхицин (среднее ±SD 3±1,2 против 7,7±2,5 дня, p<0,001). Как и предполагалось, у больных, использовавших колхицин, отмечались более короткие сроки пребывания в стационаре (9,4±3,7 против 10,3±4,3 дня, p=0,040), менее длительный период реабилитации (12,1±6,1 против 13,9±6,5 дня, p=0,009) и нахождения на больничном (21 против 24 дней, p=0,030). Частота возникновения инсульта и смерти была одинакова в обеих группах (1,2 против 2%, p = 0,616). За время исследования не поступило сообщений о развитии серьезных побочных эффектов, а нежелательные лекарственные реакции были схожи в обеих группах по частоте возникновения (колхицин 9,5% против плацебо 4,8%, p=0,137) и, как правило, ограничивались гиперчувствительностью со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота возникновения синдрома отмены была также одинакова (колхицин 8% против плацебо 6,6%, p=0,131). В клиническом исследовании COPPS продемонстрирована тенденция к увеличению частоты вышеуказанных побочных эффектов [10]. Также начало терапии колхицином на 3-и послеоперационные сутки послужило причиной для дискуссий [48]. Ученые полагали, что раннее назначение препарата может быть более эффективным, так как в 43% документированных случаев ПОФП в исследовании COPPS-POAF срыв ритма происходил до начала лечения колхицином [7]. Хотя данное предположение представляется обоснованным, оно до сих пор остается недоказанным.

В рандомизированном двойном слепом двухцентровом контролируемом исследовании, проведенном S. Deftereos et al., оценивались результаты лечения 170 пациентов с пароксизмальной ФП после изоляции устьев легочных вен [49]. Первичной конечной точкой являлся рецидив ПОФП, вторичными – уровни СРБ и ИЛ-6 на 1-е и 4-е послеоперационные сутки. Начиная со дня аблации пациенты получали или 0,5 мг колхицина 2 раза в день (85 человек), или плацебо (85 человек) в течение 3 мес. Применение антиаритмических препаратов было строго запрещено в течение всего периода исследования. Авторы сообщили, что частота рецидива ФП была значительно ниже в группе пациентов, принимавших колхицин (16 против 33,5%, p=0,01; ЧБНЛ 5,6). Несмотря на то что уровни СРБ и ИЛ-6 были одинаковы в двух группах на 1-е послеоперационные сутки, на 4-й послеоперационный день в группе с терапией колхицином отмечались значительно меньшие концентрации СРБ (3,6 против 4,6 мг/л, p<0,01) и ИЛ-6 (2,6 против 3,0 пг/мл, p<0,01). Единственными побочными эффектами, отмеченными в группе колхицина, были диарея (8,6%) и тошнота (4,9%). Авторы пришли к выводу, что колхицин является безопасным и эффективным препаратом для предотвращения рецидива ФП после катетерной аблации. Они связали снижение частоты рецидива ПОФП после изоляции устьев легочных вен с мощным противовоспалительным действием колхицина, что и привело к значительному снижению концентрации медиаторов воспаления, в том числе СРБ и ИЛ-6.

Будущие исследования

В настоящее время три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования, направленных на изучение роли колхицина в профилактике ПОФП, находятся на стадии планирования и рекрутинга. Клиническое исследование COPPS-2 имеет сходный дизайн с исследованием COPPS [10] с той только разницей, что лечение колхицином начнется через 48–72 ч после хирургического

вмешательства, а не сразу после операции и будет продолжаться в течение 30 дней. В другом исследовании группа ученых из Mayo Clinic будет рассматривать влияние колхицина на уровень СРБ у пациентов с хроническими формами ФП и у больных после операции аблации. Пациенты будут рандомизированы в две группы: 1-я будет получать 0,6 мг колхицина 2 раза в день, 2-я – плацебо в течение 30 дней. В третьем исследовании, проводимом Канадскими институтами исследования здоровья (The Canadian Institutes for Health Research – CIHR), изучается влияние колхицина в дозе 0,6 мг дважды в день, назначаемого на 10-дневный срок, на развитие периоперационной ФП у пациентов с торакальным хирургическим вмешательством. Результаты этих испытаний обеспечат лучшее понимание эффективности колхицина в связи с проблемой ПОФП [50].

Общие выводы по результатам клинических исследований

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что воспалительный процесс является возможной причиной ФП у кардиохирургических и других групп пациентов [51]. Данное предположение подтверждается фактом снижения инцидентности ФП при использовании таких противовоспалительных средств, как ГКС, НПВС и статины. Колхицин, обладающий мощными противовоспалительными свойствами, показал высокую эффективность и безопасность при применении для профилактики как перикардита, так и ПОФП. Он значительно снижает заболеваемость ПОФП, уменьшает сроки госпитализации, длительность реабилитационного периода при начале терапии в послеоперационном периоде. У пациентов с развившейся ПОФП на момент приема колхицина длительность эпизода ПОФП значительно уменьшалась [7]. Колхицин также эффективен для предотвращения рецидива ФП после катетерной аблации [48]. Эффективность препарата была показана в отношении значительного снижения частоты рецидивирующего перикардита, а также первичной профилактики постперикардиотомного синдрома и других связанных с ним осложнений после кардиохирургии [10, 11]. Также была продемонстрирована его результативность в снижении концентраций противовоспалительных маркеров СРБ и ИЛ-6 в послеоперационном периоде [45, 49].

С позиций безопасности терапия колхицином не была ассоциирована с проявлением жизнеугрожающих побочных эффектов. Единственными значимыми отмеченными побочными эффектами были гастроинтестинальные, в основном диарея и тошнота, которые присутствовали у менее 10% пациентов [7, 10, 11, 48, 49]. Колхицин обладает всеми преимуществами противовоспалительных средств с хорошим профилем безопасности, в отличие от кортикостероидов и НПВС. Это может улучшить комплаенс пациентов и снизить процент возможных осложнений.

Однако необходимо принять во внимание некоторые важные соображения. Во-первых, дозы колхицина, использованные в приведенных исследованиях, составляли 0,5 и 1,0 мг, что в обычной практике не может быть осуществлено: единственным доступным продуктом является таблетированный колхицин в дозе 0,6 мг (хотя можно предположить, что оральные дозы 0,6 и 1,2 мг соответственно будут также эффективны в профилактике ПОФП при сохранении хорошего профиля безопасности). Во-вторых, возможные преимущества начала терапии колхицином до операции еще не были изучены. Возможно, что на данные вопросы будет получен ответ по результатам клинических исследований, проводимых в настоящее время. Другим важным моментом является нынешняя доступность колхицина в виде оригинального препарата Colcrys (Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc., Дирфилд, Иллинойс, США), а это может значимо повлиять на стоимость терапии. Кроме того, использование колхицина для профилактики ПОФП не прошло одобрения и поэтому относится к категории недокументированного применения лекарственного препарата. Как бы то ни было, следует принять во внимание, что колхицин получил одобрение FDA для лечения подагры относительно недавно (в 2009 г.), хотя успешно используется в этих целях вот уже примерно 100 лет. И наконец, оптимальная длительность лечения колхицином для предотвращения ПОФП пока не изучена.

Заключение

Колхицин является безопасным и экономически выгодным средством медикаментозной терапии для предотвращения ПОФП. Он обладает хорошим профилем безопасности, но данные о его применении в кардиохирургии ограниченны. Несмотря на то что использование колхицина у данной группы пациентов недостаточно хорошо изучено, результаты некоторых

клинических исследований являются многообещающими. Дальнейшие исследования с вовлечением большего числа пациентов, вероятно, смогут подтвердить преимущества назначения колхицина в качестве профилактического средства для ПОФП. Весьма полезными окажутся результаты будущих работ по изучению эффективности предоперационного назначения колхицина, а также оптимальной длительности его использования для профилактики ПОФП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322.
2. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (3): 160–9. DOI:10.15275/annaritmol.2014.3.4.
3. Davis E.M., Packard K.A., Hilleman D.E. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 749, 274e–318e.
4. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: 104–23.
5. Mitchell L.B., CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol*. 2011; 27: 91–7.
6. Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16: 5–13.
7. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results from the Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome atrial fibrillation (COPPS-POAF) substudy. *Circulation*. 2011; 124 (21): 2290–5.
8. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. Арх*. 2002; 5: 80–5.
9. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. Circulation. 2009; 119: 1853-66.
10. Imazio M., Trinchero R., Brucato A. et al. COlchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 2749–54.
11. Imazio M., Brucato A., Cermin R. et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 1522–8.
12. Imazio M., Brucato A., Cemin R. et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2011; 155: 409–14.
13. Imazio M., Trinchero R., COPPS Investigators. COlchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 2749–54.
14. Imazio M., Brucato A. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur. Heart J*. 2009; 30: 532–9.
15. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluin J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44: 402–28.
16. Granier M., Massin F., Pasquie J.L. Pro- and anti-arrhythmic effects of anti-inflammatory drugs. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem*. 2013; 12: 83–93.
17. Imazio M., Spodick D.H. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010; 121: 916–28.
18. Melduni R.M., Suri R.M. Duration of new-onset postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery predicts the development of late atrial fibrillation [abstract]. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (abstract supplement): 886.
19. Rostagno C., La Meir M. Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden. *Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 24: 952–8.
20. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanswix A.E. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2004; 31: 1095–7.
21. Mendoza J.L., Abreu M.T. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical considerations for clinicians. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2009; 33 (Suppl. 3): S158–73.
22. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3 (5): 15-9.
23. Povoa P., Coelho L., Almeida E. et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbial. Infect*. 2005; 11: 101–8.
24. De Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M. et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br. Heart J*. 1982; 47: 239–43.
25. Silvestre J.P., Coelho L.M., Povoa P.M. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J. Crit. Care*. 2010; 25: 657.
26. Bota D.P., Van Nuffelen M., Zakariah A.N. et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin. Med*. 2005; 146: 347–51.
27. Norris J.G., Tang L.P., Sparacio S.M., Benveniste E.N. Signal transduction pathways mediating astrocyte IL-6 induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol*. 1994; 152: 841–50.
28. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis. Res. Ther*. 2006; 8 (Suppl. 2): S3.
29. Ucar H.I., Tok M., Atalar E. et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg. Forum*. 2007; 10: E131–5.
30. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 3006–10.
31. Choi Y.S., Shim J.K., Hong S.W., Kim D.H., Kim J.C., Kwak Y.L. Risk factors of atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictive value of C-reactive protein and transfusion requirement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2009; 36: 838–43.
32. Pretorius M., Donahue B.S., Yu C., Greelish J.P., Roden D.M., Brown N.J. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2007; 116 (11 Suppl.): I1–7.
33. Girerd N., Pibarot P., Fournier D. et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur. Heart J*. 2009; 30: 1270–8.
34. Kaireviciute D., Blann A.D., Balakrishnan B. et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb. Haemost*. 2010; 104: 122–7.
35. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119: 1853–66.
36. Halonen J., Halonen P., Jarvinen O. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1562–7.
37. Horbach S.J., Lopes R.D., da C Guaragna J.C. et al. Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am. J. Med*. 2011; 124: 1036–42.

38. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. *Circulation*. 2006; 114: 1455–61.
39. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291: 1720–9.
40. Bhattacharyya B., Panda D., Gupta S., Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med. Res. Rev.* 2008; 28: 155–83.
41. Tonnesen M.G., Smedly L.E., Henson P.M. Neutrophil-endothelial cell interactions: modulation of neutrophil adhesiveness induced by complement fragments C5a and C5a des arg and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine in vitro. *J. Clin. Invest*. 1984; 74: 1581–92.
42. Sabouraud A., Chappey O., Dupin T., Scherrmann J.M. Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 32: 429–32.
43. Ferron G.M., Rochi M., Jusko J.W., Scherrmann J.M. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J. Clin. Pharmacol*. 1996; 36: 874–3.
44. Terkeltaub R.A. Colchicine update: 2008. *Semin. Arthritis Rheum*. 2009; 38: 411–9.
45. Chappey O.N., Niel E., Wautier J. et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 360–7.
46. Rochdi M., Sabouraud A., Girre C., Venet R., Scherrmann J.M. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy volunteers and elderly subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 46: 351–4.
47. Mutual Pharmaceutical Company. Product Information: COLCRYSTM oral tablets, colchicine oral tablets. Philadelphia, PA; 2009.
48. Van Wagoner D.R. Colchicine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a new indication for a very old drug? *Circulation*. 2011; 124: 2281–2.
49. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Colchicine for the prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1790–6.
50. ClinicalTrials.gov website. http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=colchicine+atrial+fibrillation (дата обращения 14 марта 2014).
51. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология*. 2015; 2: 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.

References

1. Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in early postoperative period after coronary artery bypass grafting. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015; 70 (3): 273–8. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1322 (in Russian).
2. Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S., Shvartz V.A., Akhobekov A.A. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annaly aritmologii*. 2014; 11 (3): 160–9. DOI:10.15275/annaritmol.2014.3.4 (in Russian).
3. Davis E.M., Packard K.A., Hilleman D.E. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 749, 274e–318e.
4. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T., Ellenbogen K.A., Lowe J.E., Estes N.A. 3rd et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: 104–23.
5. Mitchell L.B., CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: prevention and treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can. J. Cardiol*. 2011; 27: 91–7.
6. Reinhart K., Baker W.L., Ley-Wah Siv M. Beyond the guidelines: new and novel agents for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16: 5–13.
7. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results from the Colchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome atrial fibrillation (COPPS-POAF) substudy. *Circulation*. 2011; 124 (21): 2290–5.
8. Nasonov E.L. Immunological markers of atherosclerosis. *Therapeutic archives*. 2002; 5: 80–5 (in Russian).
9. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119: 1853–66.
10. Imazio M., Trinchero R., Brucato A. et al. COlchicine for the Prevention of Postpericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 2749–54.
11. Imazio M., Brucato A., Cermin R. et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 1522–8.
12. Imazio M., Brucato A., Cemin R. et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2011; 155: 409–14.
13. Imazio M., Trinchero R., COPPS Investigators. COlchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 2749–54.
14. Imazio M., Brucato A. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur. Heart J*. 2009; 30: 532–9.
15. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluin J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014; 44: 402–28.
16. Granier M., Massin F., Pasquie J.L. Pro- and anti-arrhythmic effects of anti-inflammatory drugs. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem*. 2013; 12: 83–93.
17. Imazio M., Spodick D.H. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010; 121: 916–28.
18. Melduni R.M., Suri R.M. Duration of new-onset postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery predicts the development of late atrial fibrillation [abstract]. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (abstract supplement): 886.
19. Rostagno C., La Meir M. Atrial fibrillation after cardiac surgery: incidence, risk factors, and economic burden. *Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 24: 952–8.
20. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanswix A.E. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2004; 31: 1095–7.
21. Mendoza J.L., Abreu M.T. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical considerations for clinicians. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2009; 33 (Suppl. 3): S158–73.
22. Oganov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salakhova G.M., Plotnikova M.R.. Immuno-inflamatory responses in acute coronary syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 3 (5): 15–9 (in Russian).
23. Povoa P., Coelho L., Almeida E. et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbial. Infect*. 2005; 11: 101–8.
24. De Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M. et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br. Heart J*. 1982; 47: 239–43.
25. Silvestre J.P., Coelho L.M., Povoa P.M. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J. Crit. Care*. 2010; 25: 657.
26. Bota D.P., Van Nuffelen M., Zakariah A.N. et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin*. Med. 2005; 146: 347–51.
27. Norris J.G., Tang L.P., Sparacio S.M., Benveniste E.N. Signal transduction pathways mediating astrocyte IL-6 induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol*. 1994; 152: 841–50.
28. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis. Res. Ther.* 2006; 8 (Suppl. 2): S3.
29. Ucar H.I., Tok M., Atalar E. et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg. Forum*. 2007; 10: E131–5.

30. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 3006–10.
31. Choi Y.S., Shim J.K., Hong S.W., Kim D.H., Kim J.C., Kwak Y.L. Risk factors of atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery: predictive value of C-reactive protein and transfusion requirement. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2009; 36: 838–43.
32. Pretorius M., Donahue B.S., Yu C., Greelish J.P., Roden D.M., Brown N.J. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2007; 116 (11 Suppl.): I1–7.
33. Girerd N., Pibarot P., Fournier D. et al. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur. Heart J*. 2009; 30: 1270–8.
34. Kaireviciute D., Blann A.D., Balakrishnan B. et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb. Haemost*. 2010; 104: 122–7.
35. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; 119: 1853–66.
36. Halonen J., Halonen P., Jarvinen O. et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1562–7.
37. Horbach S.J., Lopes R.D., da C Guaragna J.C. et al. Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am. J. Med*. 2011; 124: 1036–42.
38. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. *Circulation*. 2006; 114: 1455–61.
39. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C. et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004; 291: 1720–9.
40. Bhattacharyya B., Panda D., Gupta S., Banerjee M. Antimitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med. Res. Rev*. 2008; 28: 155–83.
41. Tonnesen M.G., Smedly L.E., Henson P.M. Neutrophil-endothelial cell interactions: modulation of neutrophil adhesiveness induced by complement fragments C5a and C5a des arg and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine in vitro. *J. Clin. Invest*. 1984; 74: 1581–92.
42. Sabouraud A., Chappey O., Dupin T., Scherrmann J.M. Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 1994; 32: 429–32.
43. Ferron G.M., Rochi M., Jusko J.W., Scherrmann J.M. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J. Clin. Pharmacol*. 1996; 36: 874–3.
44. Terkeltaub R.A. Colchicine update: 2008. *Semin. Arthritis Rheum*. 2009; 38: 411–9.
45. Chappey O.N., Niel E., Wautier J. et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1993; 54: 360–7.
46. Rochdi M., Sabouraud A., Girre C., Venet R., Scherrmann J.M. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy volunteers and elderly subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1994; 46: 351–4.
47. Mutual Pharmaceutical Company. Product Information: COLCRYSTM oral tablets, colchicine oral tablets. Philadelphia, PA; 2009.
48. Van Wagoner D.R. Colchicine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a new indication for a very old drug? *Circulation*. 2011; 124: 2281–2.
49. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Colchicine for the prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60: 1790–6.
50. ClinicalTrials.gov website. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=colchicine+atrial+fibrillation (accessed 14 March 2014).
51. Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: 'ideal' marker searching. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 2: 40–53 (in Russian). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.

Поступила 09.07.2015
Подписана в печать 15.09.2015

УДК 615.22:616.12-008.318
DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.3

РАНОЛАЗИН – ИНГИБИТОР ПОЗДНЕГО НАТРИЕВОГО ТОКА. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ АРИТМИЯХ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тип статьи: : обзорная статья

О.Л. Бокерия, К. Hebert, З.Ф. Кудзоева

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

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч.сотр., зам. заведующего отделением;
Heber Kathy, профессор медицины;
Кудзоева Залина Фидаровна, врач-кардиолог; e-mail: zaika210@mail.ru

Известно, что фибрилляция предсердий является одной из наиболее распространенных аритмий, ассоциированной со значительной заболеваемостью, смертностью и экономическими затратами на лечение ее осложнений (таких, например, как нарушения церебрального кровотока, развитие аритмогенной кардиомиопатии и т. д.). На сегодняшний день доказано, что фибрилляция предсердий является комплексной патологией с многофакторным этиопатогенетическим генезом. Уже достигнуты существенные результаты в ее понимании, и продолжается поиск точных электрофизиологических механизмов инициации и поддержания данного заболевания. Доказано, что в появлении и поддержании фибрилляции предсердий играет роль совокупность нескольких факторов: наличие субстрата для возникновения или поддержания аритмии; наличие факторов, способствующих инициации аритмии, – очагов эктопической активности, или триггеров; наличие факторов, способствующих поддержанию и рецидивированию аритмии, – факторов ремоделирования предсердий. Следовательно, в настоящее время подход к терапии предполагает воздействие на различные механизмы и причины развития данной аритмии.

В большинстве случаев лечение фибрилляции предсердий остается симптоматическим и включает в себя профилактическую антикоагулянтную терапию и терапию, направленную на поддержание синусового ритма или коррекцию частоты желудочковых сокращений. Однако ни одна из этих стратегий лечения не является приоритетной. К тому же все рекомендованные антиаритмические препараты для лечения фибрилляции предсердий на сегодняшний день характеризуются умеренной эффективностью и высоким риском возникновения осложнений, в том числе жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Соответственно, потребность в создании более безопасных и эффективных антиаритмических препаратов очевидна. При этом предполагается, что эффективность антиаритмических препаратов обусловлена их влиянием на молекулярные мишени на уровне клеточных мембран – селективные трансмембранные токи через ионные каналы и насосы.

Важнейшим направлением является создание антиаритмических препаратов, которые бы действовали главным образом на электрофизиологические параметры предсердий, а не желудочков. Целью их создания и применения является воздействие на процессы электрофизиологического и структурного ремоделирования в условиях минимизации побочного влияния на возникновение патологических желудочковых аритмий.

Одним из таких препаратов является ранолазин – селективный блокатор позднего натриевого тока в сердце, который обладает антиангинальными и антиишемическими свойствами. Изначально он предназначался для лечения стабильной ишемической болезни сердца, но во время исследования механизма действия проявил антиаритмическую эффективность.

Данная работа посвящена механизму действия ранолазина в качестве антиаритмического препарата, а также обзору продолжающихся клинических исследований с включением пациентов с нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: антиаритмические препараты; ремоделирование предсердий; ионные токи; фибрилляция предсердий.

RANOLAZIN: AN INHIBITOR OF THE CARDIAC LATE SODIUM CHANNELS. EFFICACY IN ARRHYTHMIA. THE RESULTS OF CLINICAL STUDIES

O.L. Bockeria, K. Hebert, Z.F. Kudzoeva

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

Bockeria Ol'ga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department;
Hebert Kathy, MD, Professor;
Kudzoeva Zalina Fidarovna, MD, Cardiologist; e-mail: zaika210@mail.ru

It is known that atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias associated with significant morbidity, mortality and economic costs due to the treatment of its complications (cerebrovascular accident, arrhythmogenic cardiomyopathy, etc.). It has been proven that atrial fibrillation is a complex pathology with a multifactorial etiopathogenetic origin. Significant advances in understanding of atrial fibrillation and electrophysiological mechanisms of its initiation and maintenance have been already achieved. Researches in this area are being continued. The role of several factors combination in the genesis and maintenance of atrial fibrillation has been determined: the substrate for the arrhythmia; foci of ectopic activity, or triggers; maintenance arrhythmia (atrial remodeling) factors. The current approach to atrial fibrillation management includes various mechanisms affecting.

In most cases, the treatment of atrial fibrillation is symptomatic and includes prophylactic anticoagulation therapy and therapy, aimed at maintaining sinus rhythm and ventricular rate control. However, none of these treatment strategies is a priority. In addition, all recommended antiarrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation today are characterized by moderate efficiency and high risk of complications, including ventricular arrhythmias.

So the need to create more safe and effective antiarrhythmic drugs is evident. It is supposed that the antiarrhythmic drugs efficacy is defined by their influence on the level of molecular targets of cell membranes – selective transmembrane currents through ion channels and pumps.
The most important is the creation of anti-arrhythmic drugs, which basically would act on the electrophysiological parameters of the atria much more than the ventricles.
One of such drugs is Ranolazine – selective blocker of the late sodium current in the heart that has antianginal and anti-ischemic properties and originally was intended for the treatment of stable coronary heart disease, but during the investigation of the mechanism of action showed antiarrhythmic efficacy.
This paper presents an overview of the mechanism of action of ranolazine as antiarrhythmic drug, ongoing clinical studies with the inclusion of patients with cardiac arrhythmias.

Key words: antiarrhythmic drugs; atria remodeling; ion channels; atrial fibrillation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является многофакторным заболеванием. Поиск точных механизмов его возникновения и поддержания продолжается по сей день. Известно, что для появления и поддержания ФП, как и любого другого вида аритмии, требуется совокупность следующих факторов: наличие функционального или анатомического субстрата для возникновения или поддержания аритмии; наличие факторов, способствующих инициации аритмии, – очагов эктопической активности, или триггеров; наличие факторов, способствующих поддержанию и рецидивированию аритмии, – факторов ремоделирования предсердий. Соответственно, терапия ФП предполагает воздействие на ее различные механизмы и причины [1, 2].

Одно из направлений лечения ФП – медикаментозный контроль процесса ремоделирования предсердий с целью снижения частоты рецидивирования аритмии. Важнейшим аспектом является создание антиаритмических препаратов, которые бы действовали главным образом на электрофизиологические параметры предсердий, а не желудочков [3].

Ремоделирование предсердий при возникновении ФП

Феномен предсердного ремоделирования при ФП (впервые описанный C.E.F. Wijfels и M.A. Allessie в 1995 г.) включает в себя электрическое и структурное ремоделирование кардиомиоцитов предсердий, которое возникает вследствие ФП и поддерживает ее дальнейшее существование [4, 5].

Процесс ремоделирования предсердий при ФП проходит несколько этапов: электрофизиологический, морфологический и структурный. Они могут протекать как независимо, так и в совокупности друг с другом [6, 7]. Пароксизм ФП приводит к электрическому ремоделированию, которое выражается в нарушении ионного баланса кардиомиоцитов – снижении внутреннего кальциевого тока и амплитуды быстрого компонента выходящего калиевого тока (IKr) с последующим уменьшением длительности потенциала действия (ПД) и эффективного рефрактерного периода (ЭРП) кардиомиоцитов за счет нарушения механизма адаптации к высокой частоте ритма. Электрическое ремоделирование является функциональным и прекращается через несколько минут после восстановления синусового ритма [8].

Однако при растяжении миокарда предсердий объемом или давлением в результате различных патологических состояний (ишемии, гипоксии) и/или длительного существования ФП развивается структурное ремоделирование из-за нарушения строения и свойств специфических белков ионных каналов сарколеммы. Эти изменения возникают вследствие деформации структуры РНК, кодирующей специфические белки ионных каналов, и сохраняются более длительное время после прекращения пароксизма. В дальнейшем процесс ремоделирования затрагивает все функции предсердий, что в конечном итоге приводит к морфологическим изменениям – фиброзу, который создает условия для поддержания механизма риентри [9, 10]. В этом заключается сущность концепции M.A. Allessie: ФП порождает ФП, то есть чем дольше существует ФП, тем выше вероятность ее рецидива [11].

В последнее время особый интерес вызывают блокаторы ионных каналов, обладающие наиболее селективным действием на предсердия с целью воздействия на процессы электрофизиологического и структурного ремоделирования в условиях минимизации побочного влияния на возникновение патологических желудочковых аритмий. Одним из таких препаратов, который недавно пополнил собой спектр доступных

в Соединенных Штатах и Европе лекарственных средств, является ранолазин.

Ранолазин представляет собой ингибитор позднего натриевого тока (INa) в сердце, который обладает антиангинальными и антиишемическими свойствами [12]. Изначально препарат предназначался для лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что традиционное фармакологическое лечение стабильной ИБС включает в себя препараты из группы нитратов, β-адреноблокаторов и антагонистов кальция, доказавших свою эффективность в уменьшении проявления тяжести стенокардии, то есть улучшении качества жизни. Выбор лекарственного средства зависит от ряда клинических факторов, и их применение бывает лимитировано появлением дозозависимых побочных эффектов. Поэтому клиницисты часто вынуждены лечить стабильную ИБС с помощью комбинации препаратов и потребность в более безопасной и эффективной фармакотерапии все еще существует.

Ранолазин занимает уникальное положение среди вышеупомянутых препаратов для лечения стабильной ИБС, поскольку результаты его применения достигаются без клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений или артериального давления и он может использоваться совместно с другими часто назначаемыми кардиологическими препаратами (β-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, нитратами, гиполипидемическими препаратами, антитромбоцитарными средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина). Зарегистрированным показанием для назначения ранолазина в Соединенных Штатах и Европе в настоящее время является лечение хронической стабильной стенокардии [13, 14]. Однако этот препарат исследовали не только у пациентов с ИБС и острым коронарным синдромом. Также интересен его эффект в отношении развития и лечения аритмий, в частности ФП. Данные о роли ионов натрия, кальция и калия и ионообменников в формировании аритмической активности сердца явились предпосылками к изучению антиаритмических свойств блокатора медленного тока INa – ранолазина.

Данная статья посвящена обзору механизма действия ранолазина в качестве антиаритмического препарата, а также продолжающихся клинических исследований с участием пациентов с нарушениями ритма сердца.

Ионные токи и каналы

Электрическое возбуждение миоцита вызывает открытие каналов, обеспечивающих ток INa в сердце, что делает возможным приток натрия в клетку во время деполяризации. Пиковый ток INa ответственен за запуск потенциала действия в сердце. Период открытия каналов очень краток (1–2 мс), после чего они инактивируются и возвращаются в состояние покоя во время реполяризации. Так происходит у подавляющего большинства натриевых каналов, однако часть каналов инактивируется недостаточно эффективно, что позволяет некоторому количеству натрия продолжать поступать в клетку. Это и называется поздним INa [15].

В условиях патологии (например, при ишемии, гипоксии, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности) поздний ток INa усиливается и натрий продолжает поступать в клетку, что приводит к перегрузке ее натрием и повышению постдеполяризации. Натрий-кальциевый обменник активируется в обратном режиме: натрий покидает клетку, а кальций поступает внутрь нее [15]. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция обусловливает повышение левожелудочкового диастолического напряжения, компрессию сосудистого пространства, увеличение потребности в кислороде и ухудшение его доставки, а также может приводить к электрической нестабильности, которая способствует развитию аритмии [12]. Этот процесс проявляет триггерную активность и может приводить к увеличению вариабельности потенциала действия. Таким образом, активация позднего тока INa вызывает активацию трех механизмов тахиаритмии: патологического автоматизма, постпотенциалов и механизма риентри [16].

Согласно данным некоторых работ, существуют ионные каналы, специфичные только для предсердий, а также ионные каналы, которые имеются в обеих камерах сердца, но ингибирование которых приводит в основном к изменениям электрофизиологических свойств предсердий.

К первому типу каналов относятся сверхбыстрый и быстрый компоненты калиевого тока замедленного выпрямления (IKr, IKur) и калиевый ток, активируемый ацетилхолином. Блокада калиевого тока может увеличивать длительность ПД и предсердный ЭРП при отсутствии влияния на электрофизиологические параметры желудочков. Электрофизиологичес-

кое ремоделирование, возникающее в результате ФП, приводит к уменьшению амплитуды тока IKur.

К каналам второго типа относятся натриевые каналы, ответственные за быстрый INa и, возможно, IKr [17, 18].

Механизм действия ранолазина (экспериментальные исследования)

В терапевтических концентрациях ранолазин может ингибировать поздний ток INa в сердце, но взаимосвязь этого эффекта с улучшением клиники стенокардии полностью не изучена. Считается, что в условиях патологии он улучшает баланс натрия и кальция внутри миоцитов за счет подавления позднего тока INa и нормализует внутриклеточные концентрации натрия и кальция. В результате устраняются повреждающие эффекты перегрузки кальцием. Антиангинальные эффекты ранолазина реализуются без воздействия на двойное произведение, и препарат обладает минимальным влиянием на гемодинамику [19, 20].

В доклинических исследованиях описано антиаритмическое действие ранолазина в терапевтических концентрациях в плазме 2–10 мкМ в основном за счет подавления пикового и позднего тока INa и ингибирования быстрого тока IKr.

В работе A. Burashnikov et al. была показана селективность действия ранолазина в отношении блокирования натриевых каналов именно в предсердиях. Подавление ФП в изолированных миоцитах предсердий происходило при такой концентрации ранолазина, которая вообще не вызывает электрофизиологических изменений в желудочках или инициирует их в незначительной степени [21]. В ходе данного экспериментального исследования изучались сравнительные характеристики инактивации натриевых каналов в предсердных и желудочковых миоцитах: вольтаж половинной инактивации (V 0.5) миоцитов предсердий на 15 мВ был более отрицателен, чем в желудочках, а при введении ранолазина эта разница еще больше увеличивалась. Авторы сделали вывод, что при определенном базовом потенциале покоя предсердные натриевые каналы инактивируются в большей степени, чем желудочковые [21].

Эффективность ранолазина с точки зрения селективной блокады предсердных натриевых каналов рассматривалась в сравнении с другим блокатором инактивированных натриевых каналов – лидокаином. В результате данной работы было показано, что ранолазин вызывал повышение зависимого от частоты диастолического порога возбуждения и снижение скорости проводимости, уменьшая при этом в большей степени предсердную (а не желудочковую) проводимость. Действие лидокаина было аналогичным, но с меньшей «предсердной селективностью», чем у ранолазина. Ранолазин вызывал более выраженную постреполяризационную рефрактерность в предсердиях, нежели в желудочках. Лидокаин инициировал значительное удлинение постреполяризационной рефрактерности как в желудочках, так и в предсердиях, но в большей степени – в желудочках. В то время как применение лидокаина приводило к снижению длительности потенциала действия в предсердиях и желудочках, ранолазин удлинял ПД в предсердиях, укорачивал его в волокнах Пуркинье и вызывал лишь незначительные изменения ПД в желудочках [21, 22].

За счет блокады быстро активирующегося позднего тока IKr в эксперименте было показано более эффективное действие ранолазина по сравнению с лидокаином в отношении купирования и предотвращения рецидивов ФП. Лидокаин, являясь более селективным блокатором натриевых каналов, укорачивает ПД. Удлинение ПД при помощи ранолазина приводит к элиминации диастолического интервала и к более деполяризированным базовым потенциалам, возникающим при повышенной частоте стимуляции. Пропафенон (INa- и IKr-блокатор), как и ранолазин, селективно удлиняет предсердный ПД, но также угнетает зависимые от INa параметры (одинаково в предсердиях и желудочках). Эти результаты указывают на то, что блокирующий эффект ранолазина в отношении IKr потенцирует предсердную селективность ингибиторного эффекта данного препарата на натриевые каналы, ответственные за развитие постреполяризационной рефрактерности и влияющие на эффективность лечения ФП [21–23].

Аналогичный антиаритмический эффект ранолазина был продемонстрирован в экспериментальном исследовании на неповрежденном свином сердце при изучении действия ранолазина в качестве антиаритмика в сравнении с флекаинидом и соталолом. Исследование проводилось на модели стрейч-индуцированного повреждения миокарда предсердий. Результаты исследования показали терапевтический потенциал ранолазина

в отношении ингибирования INa, а также IKr в условиях острой перегрузки предсердий давлением, что характерно для мерцательной аритмии. Применение ранолазина в эксперименте способствовало увеличению межпредсердного времени проводимости постдеполяризационной рефрактерности предсердий наряду с подавлением ФП в условиях растяжения предсердий. Увеличение времени проводимости является решающим механизмом, который объясняет эффект класса IC-антиаритмиков, таких как флекаинид. В данном исследовании замедление проводимости наблюдалось после применения как флекаинида, так и ранолазина. Антиаритмический потенциал ранолазина и флекаинида отличался незначительно, в то время как применение IKr-блокатора соталола не влияло на время проводимости. Хотя флекаинид был более эффективным, чем ранолазин, в этой экспериментальной модели ФП клиническое применение противоаритмического эффекта флекаинида крайне ограничено в условиях структурной патологии сердца. В отличие от IC-антиаритмических препаратов, ранолазин остается перспективным препаратом у пациентов со структурной патологией сердца, так как не обладает проаритмогенным действием [24].

Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

Ранолазин метаболизируется в кишечнике и в печени главным образом с помощью изоферментов CYP3A и в меньшей степени – с участием CYP2D6; поэтому он противопоказан при одновременном применении сильных ингибиторов и индукторов CYP3A [13, 14]. Наиболее распространенными сильными ингибиторами являются кетоконазол, итраконазол, кларитромицин и ритонавир. Мощные индукторы включают фенитоин, зверобой, рифампин и фенобарбитал. Препарат также противопоказан пациентам с циррозом печени и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Приблизительно 5% выделяется в неизмененном виде с мочой и фекалиями. Период полувыведения препарата составляет 7 ч, и при приеме 2 раза в сутки он достигает стационарного состояния примерно через 3 дня. Ранолазин быстро всасывается в кишечнике и обладает биодоступностью 76%; степень связывания с белками составляет 62%. Пища не оказывает влияния на всасывание. Ранолазин является субстратом для P-гликопротеина, поэтому ингибиторы этого фермента (верапамил, циклоспорин) могут усиливать всасывание ранолазина [13]. Поскольку дигоксин также транспортируется P-гликопротеином, при одновременном назначении ранолазина может увеличиваться концентрация дигоксина.

Ранолазин является ингибитором направленного наружу тока IKr, который может удлинять потенциал действия и приводить к удлинению интервала *Q–Tc*. Тем не менее концентрация, при которой происходит блокада тока IKr, в 1,5–2 раза выше, чем та, которая необходима для подавления позднего тока INa, так что суммарное воздействие на *Q–Tc* соответствует удлинению примерно на 6 мс при приеме препарата в дозе 1000 мг 2 раза в сутки [15]. Опыт применения высоких доз (более 1000 мг 2 раза в сутки), совместного применения с другими удлиняющими интервал *Q–T* препаратами или у пациентов с синдромом удлиненного *Q–T* ограничен.

Клинические исследования

Ранее эффект приема ранолазина был изучен в группе пациентов со стабильной ИБС [25– 28].

Было проведено международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes – «Метаболический эффект ранолазина для уменьшения симптоматики ишемии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*»), включившее 6560 пациентов. Первичная конечная точка была определена как показатель общей сердечно-сосудистой смертности, развитие инфаркта миокарда или возврат стенокардии, определенный как возврат стенокардии с подтвержденными изменениями на ЭКГ, потребность в повторной госпитализации, рецидивирующая ишемия, приводящая к реваскуляризации миокарда и повышение класса стенокардии по меньшей мере на 1 по классификации Канадского кардиоваскулярного общества, которое послужило причиной усиления антиангинальной терапии [29].

Учитывая способность ранолазина удлинять интервал *Q–Tc*, конечные точки безопасности также выбирались специально для определения частоты возникновения клинически выраженных, значимых и документированных нарушений ритма, которые выявлялись в течение

7-дневного холтеровского мониторирования (начинали проводить с момента рандомизации), как оговорено в протоколе. После рандомизации пациенты получали или ранолазин внутривенно, или соответствующее ему плацебо в течение 12–96 ч. После завершения инфузии пациентов переводили на 1000 мг ранолазина 2 раза в сутки или плацебо [29]. Между плацебо и ранолазином не было различий в отношении первичной конечной точки, которая представляла собой комбинацию смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или рецидивирующей ишемии. Тем не менее при анализе подгрупп было показано, что ранолазин вызывал достоверное улучшение со стороны первичной конечной точки у пациентов с хронической стенокардией путем уменьшения частоты рецидивирующей ишемии [30]. Также в исследовании была продемонстрирована безопасность ранолазина: отсутствовали различия между группами с точки зрения внезапной сердечной смертности. Далее, частота клинически значимых нарушений ритма за 7-дневный период холтеровского мониторирования была достоверно меньше в группе ранолазина, в частности отмечалось уменьшение частоты желудочковой тахикардии, брадикардии и впервые выявленной ФП [31, 32].

В дополнение к исследованию MERLIN-TIMI 36 несколько авторов изучали безопасность и эффективность ранолазина при нарушениях ритма. Проведенные ими исследования были небольшими и одноцентровыми, или данные были получены на животных моделях.

Одна такая совокупность данных изучалась в подгрупповом анализе исследования MERLIN-TIMI 36, в котором было показано недостоверное снижение частоты впервые выявленной ФП у пациентов, принимавших ранолазин (2,4% в группе плацебо против 1,7% для ранолазина) [31].

Интересным представляется использование ранолазина для профилактики возникновения ФП после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

R. Miles et al. сравнивали эффективность амиодарона и ранолазина в контексте профилактики ФП после операции АКШ у почти 400 пациентов [32]. Это было одноцентровое нерандомизированное исследование с включением 393 пациентов. Средний возраст больных составил 65±10 лет, 72% из них были мужчины. Пациентов разделили на две группы: 1-я группа получала амиодарон в дозе 400 мг до операции, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней; 2-я группа – ранолазин в дозе 1500 мг до операции, затем 1000 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней. Риск развития ФП у пациентов, получавших ранолазин, был на 34% ниже по сравнению с группой амиодарона. Было отмечено, что использование ранолазина связано со значительным снижением частоты пароксизмов ФП по сравнению с применением амиодарона после АКШ, без значимой разницы в частоте развития побочных эффектов [32].

В 2014 г. был окончен набор пациентов в рамках двойного слепого проспективного рандомизированного исследования по оценке влияния ранолазина на возникновение ФП после операции АКШ, коррекции клапанной патологии либо сочетанных хирургических вмешательств (Suppression of Atrial Fibrillation with Ranolazine after Cardiac Surgery). Больных разделили на две группы: пациенты принимали ранолазин либо плацебо по 1000 мг 2 раза в день за 2 дня до операции и в течение всего периода госпитализации. В настоящее время проводится анализ данных [33].

В исследованиях D.K. Murdock et al. была изучена возможность применения ранолазина для купирования пароксизмов ФП при использовании тактики «таблетка в кармане», а также в качестве препарата для поддержания синусового ритма после его восстановления [34, 35].

В одноцентровом исследовании изучалась способность ранолазина восстанавливать синусовый ритм при впервые выявленной или пароксизмальной ФП [34]. 18 пациентов получали препарат однократно в дозе 2000 мг, и у 72% восстановился нормальный синусовый ритм в течение 6 ч от начала его приема. Был сделан вывод, что ранолазин в дозе 2000 мг может быть эффективен у пациентов с пароксизмальной ФП для восстановления синусового ритма, в том числе у больных со структурными заболеваниями сердца и ограничениями по применению препаратов класса IC.

В другом небольшом исследовании 5 из 7 пациентов с рецидивирующей ФП сохраняли нормальный синусовый ритм при применении ранолазина, а вскоре после начала пароксизма ФП получали его в дозе 500–1000 мг 2 раза в сутки при прекращении любой другой антиаритмической терапии [35].

В 2015 г. был проведен анализ пилотного исследования RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial

Fibrillation Following An ELectricaL cardiOversion) по оценке результативности различных дозировок ранолазина для профилактики возникновения ФП после эффективной электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей ФП. Из 241 рандомизированного пациента 238 принимали определенную дозу ранолазина – 375 мг, 500 мг и 750 мг. Анализ результатов показал, что любая доза препарата не оказывала влияния на увеличение времени до возникновения очередного пароксизма ФП. Частота возникновения ФП составила 56,4 , 56,9 и 41,7% соответственно в группах ранолазина и 39,7% в группе плацебо. Снижение частоты возникновения ФП в группах с дозами ранолазина 500 мг и 750 мг было статистически значимым в сравнении с группами плацебо (p=0,053) и ранолазина с дозой 375 мг (p=0,035) [36].

Исследование эффектов ранолазина в комбинации с дронедароном на изолированном сердце собаки продемонстрировало синергичное действие двух препаратов в отношении подавления ФП, при этом удалось предотвратить возникновение ФП в 90% случаев применения препаратов [37]. Проводилось исследование индивидуального и комбинированного эффектов дронедарона в дозе 10 мкМ/л и ранолазина в дозе 5 мкМ/л in vitro. По полученным данным, ранолазин в большей степени, чем дронедарон, увеличивал ЭРП правого предсердия и постреполяризационную рефрактерность при более частом подавлении возникновения ФП (29 против 17%). В комбинации же эти два препарата действуют синергично, значительно увеличивая постреполяризационную рефрактерность. Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу об эффективности комбинации блокаторов открытых и инактивированных натриевых каналов, которые могут купировать и предупреждать возникновение пароксизмов ФП [37].

В конце 2014 г. опубликовали результаты исследования IIb-фазы, изучавшего безопасность и эффективность ранолазина в комбинации с дронедароном при пароксизмальной форме ФП (HARMONY – A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation). Проводилась оценка результативности применения ранолазина (1500 мг) и дронедарона (в дозе либо 500 мг, либо 300 мг) при индивидуальном и комбинированном применении. В исследование были включены 134 пациента с пароксизмальной формой ФП и имплантированным двухкамерным электрокардиостимулятором. Анализ его результатов показал снижение частоты возникновения ФП при совместном приеме препаратов по сравнению с плацебо на 59%, а при раздельном приеме ранолазина и дронедарона – только на 17 и 9% соответственно. Полученные результаты будут способствовать дальнейшему совершенствованию медикаментозного лечения ФП [38].

В других исследовательских работах было показано, что ранолазин в паре с амиодароном обладают синергичным эффектом с точки зрения подавления ФП в экспериментальных моделях [39, 40].

Наиболее крупное на данный момент рандомизированное исследование изучало безопасность и эффективность амиодарона по сравнению с комбинацией амиодарона и ранолазина с точки зрения кардиоверсии недавно развившейся ФП у 51 пациента. Частота восстановления ритма в течение 24 ч (первичная конечная точка) составила 88% в группе с сочетанием амиодарона и ранолазина по сравнению с 65% в группе лечения одним амиодароном (p=0,056). Время до восстановления ритма также было короче в группе комбинированной терапии [41].

Полагают, что при назначении протекторной антиаритмической терапии пациентам с рецидивирующей ФП необходимо принимать во внимание совокупность факторов: продолжительность и характер аритмии, тип и тяжесть симптомов, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, проводимости атриовентрикулярного узла и профиля безопасности лечения. Существенные сложности возникают при выборе протекторной терапии для лечения ФП у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [42].

Изучалась возможность применения ранолазина в качестве антиаритмического препарата у пациентов с персистирующей ФП и ХСН для поддержания синусового ритма. В исследование были включены больные со следующими структурными патологиями сердца: стабильная ИБС – 8 пациентов, ИБС и артериальная гипертензия – 10 пациентов. Диаметр левого предсердия у всех больных был более 40 мм, предсердный индекс объема более 30 мл/м^2, фракция выброса левого желудочка – 45% и более.

Что касается оценки протекторного эффекта ранолазина у пациентов с персистирующей ФП и ХСН с сохраненной систолической функцией, необходимо отметить, что небольшое число больных требуют осторожности в экстраполяции полученных результатов. Необходимы крупные контролируемые исследования для изучения возможной эффективности ранолазина в лечении этой сложной и масштабной проблемы. Тем не менее применение препарата представляется достаточно перспективным, учитывая его доказанный антиаритмический механизм действия [42].

Заключение

Ранолазин рекомендован для лечения хронической стенокардии в Соединенных Штатах и Европе. Данный препарат, являясь ингибитором позднего тока INa и обладая более селективным действием на предсердия, имеет и другие области применения. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали его эффективность в качестве антиаритмического средства, в частности при ФП. Селективность действия на уровне кардиомиоцитов предсердий, доказанная в эксперименте, обеспечивает безопасность применения ранолазина благодаря отсутствию выраженного проаритмогенного эффекта. К тому же он не обладает выраженным системным действием, что также усиливает профиль безопасности. Таким образом, ранолазин является альтернативой классическим антиаритмическим препаратам. Однако его клиническая эффективность в качестве антиаритмического средства показана лишь в небольшом количестве исследований, только часть из которых являются рандомизированными. Для изучения безопасности и эффективности ранолазина необходимо проведение крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения и включением пациентов, в частности, со структурной патологией сердца и разными формами ФП. В настоящее время такие исследования проводятся. Имеющиеся на данный момент немногочисленные клинические данные свидетельствуют о том, что ранолазин представляется перспективным и безопасным препаратом для фармакологического контроля ФП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии*. 2014; 11 (1): 1–14.
2. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Филатов А.Г. и др. Электрофизиологические механизмы фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2004; 1: 43–9.
3. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 3rd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Europace*. 2012; 14: 8–27.
4. Allessie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 230–46.
5. Allessie M.A. Mechanisms of initiation of atrial fibrillation: implications for non-farmocological treatment. *Int. Cardiol.* 2000; Spec. Issue: S34–S39.
6. Какучая Т.Т., Кочладзе Н.Г. Неантиаритмические препараты в лечении фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2005; 3: 32–9.
7. Kang J.X., Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Amer. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 202S–207S.
8. Janse M.J., Van der Steen A.B.M., Van Dam R.H.T. Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. *Circ. Res.* 1969; 24: 251–62.
9. Muntean D.M., Kohajda Z. Atrial remodeling in permanent atrial fibrillation: mechanisms and pharmacological implications. *J. Clin. Exp. Cardiolog.* 2013; 4 (11): 2–12.
10. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология*. 2015; 2: 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.
11. Wijffels C.E.F., Kirchhof C.J.H.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954–68.
12. Hasenfuss G, Maier L.S. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Res. Cardiol.* 2008; 97: 222–6.
13. Ranexa® (ranolazine extended-release tablets) [Full Prescribing Information]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; July 2011.
14. Ranexa® (ranolazine prolonged-release tablets) [Full summary of product characteristics]. Florence, Italy: The Menarini Group; 2012.
15. Zaza A., Belardinelli L., Shryock J.C. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac 'late sodium current'. *Pharmacol. Ther.* 2008; 19: 326–39.
16. Shryock J., Antzelevitch C., Belardinelli L. et al. The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte. *Cardiovasc. Res.* 2013; 99 (4): 600–11.
17. Ford J., Milnes J. New drugs targeting the cardiac ultra-rapid delayed-rectifier current (IKur): rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52: 105.
18. Ehrlich J., Nattel S. Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24: 50.
19. Belardinelli L., Shryock J.C., Fraser H. The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction. *Eur. Heart. Journal*. 2006; 8 (Suppl. A): A10–A13.
20. Stone P.H., Chaitman B.R., Stocke K., Sano J., DeVault A., Koch G.G. The anti-ischemic mechanism of action of ranolazine in stable ischemic heart disease. *JACC*. 2010; 56: 934–42.
21. Burashnikov A., Di Diego J., Zygmunt A. et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation*. 2007; 116 (13): 1449–57.
22. Antzelevitch C., Burashnikov A., Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm*. 2011; 8 (8): 1281–90.
23. Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Ranolazine and propafenone both suppress atrial fibrillation but ranolazine unlike propafenone does it without prominent effects on ventricular myocardium. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S163.

24. Milberg P., Frommeyer G., Ghezelbash S., Rajamani S., Osada N., Razvan R. et al. Sodium channel block by ranolazine in an experimental model of stretch-related atrial fibrillation: prolongation of interatrial conduction time and increase in post-repolarization refractoriness. *Europace*. 2013; 15 (5): 761–9. DOI: 10.1093/europace/ eus399.
25. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *JACC*. 2004; 43: 1375–82.
26. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA*. 2004; 291: 309–16.
27. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. *JACC*. 2006; 48: 566–75.
28. Ranolazine list of studies. http://clinicaltrials.gov/ct2/ results?term=ranolazine (дата обращения 13.09.2013).
29. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *JAMA*. 2007; 297: 1775–83.
30. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina. *JACC*. 2009; 53: 1510–6.
31. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007; 116: 1647–52.
32. Miles R., Passman R., Murdock D.K. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2011; 108 (5): 673–6.
33. Suppression of atrial fibrillation with ranolazine after cardiac surgery. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01352416 (дата обращения 29.06.2015).
34. Murdock D.K., Kersten M., Kaliebe J., Larrain G. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible 'pill in the pocket' approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophys. J*. 2009; 9: 260–7.
35. Murdock D.K., Overton N., Kersten M., Kaliebe J., Devecchi F. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophys. J*. 2008; 8: 175–81.
36. De Ferrari G.M., Maier L.S., Mont L. et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An ELectricaL cardiOversion). RAFFAELLO Investigators (see Online Supplementary Appendix for List of Participating Centers and Investigators). *Heart Rhythm*. 2015; 12 (5): 872–8. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.01.021.
37. Burashnikov A., Sicouri S., Di Diego J.M., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *JACC*. 2010; 56: 1216–24.
38. HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522651 (дата обращения 16.06.2015).
39. Sicouri S., Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination or ranolazine and chronic amiodarone in canine atria. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiol*. 2010; 3: 88–95.
40. Frommeyer G., Uphaus T., Kaese S., Eckardt L., Millberg P. Ranolazine amplifies the antiarrhythmic effect of amiodarone and dronedarone in an experimental whole-heart model of atrial fibrillation. Heart Rhythm Conference. 33rd Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society. 2012; 9 (Suppl. 5): S259.
41. Fragakis N., Koskinas K.C., Katritsis D.G., Pagourelias E.D., Zografos T., Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110: 673–7.
42. Татарский Б.А. Протекторная терапия фибрилляции предсердий блокатором поздних натриевых каналов (пилотное исследование). *Сердце*. 2014; 2: 48–53.

References

1. Bockeria L.A., Shengelia L.D. Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to the effective problem understanding. *Annaly aritmologii*. 2014; 11 (1): 1–14 (in Russian).
2. Bockeria L.A., Bazaev V.A., Filatov A.G. et al. Electrophysiological mechanisms of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2004; 1: 43–9 (in Russian).
3. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 3rd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Europace*. 2012; 14: 8–27.
4. Allessie M.A., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2002; 54: 230–46.
5. Allessie M.A. Mechanisms of initiation of atrial fibrillation: implications for non-farmocological treatment. *Int. Cardiol*. 2000; Spec. Issue: S34–S39.
6. Kakuchaya T.T., Kochladze N.G. Nonantiarrhythmic drugs in the treatment of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2005; 3: 32–9 (in Russian).
7. Kang J.X., Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Amer. J. Clin. Nutr*. 2000; 71: 202S–207S.
8. Janse M.J., Van der Steen A.B.M., Van Dam R.H.T. Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. *Circ. Res*. 1969; 24: 251–62.
9. Muntean D.M., Kohajda Z. Atrial remodeling in permanent atrial fibrillation: mechanisms and pharmacological implications. *J. Clin. Exp. Cardiolog*. 2013; 4 (11): 2–12.
10. Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: 'ideal' marker searching. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 2: 40–53 (in Russian). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.
11. Wijffels C.E.F., Kirchhof C.J.H.J., Dorland R. et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954–68.
12. Hasenfuss G, Maier L.S. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Res. Cardiol*. 2008; 97: 222–6.
13. Ranexa® (ranolazine extended-release tablets) [Full Prescribing Information]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; July 2011.
14. Ranexa® (ranolazine prolonged-release tablets) [Full summary of product characteristics]. Florence, Italy: The Menarini Group; 2012.
15. Zaza A., Belardinelli L., Shryock J.C. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac 'late sodium current'. *Pharmacol. Ther*. 2008; 19: 326–39.
16. Shryock J., Antzelevitch C., Belardinelli L. et al. The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte. *Cardiovasc. Res*. 2013; 99 (4): 600–11.
17. Ford J., Milnes J. New drugs targeting the cardiac ultra-rapid delayed-rectifier current (IKur): rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2008; 52: 105.
18. Ehrlich J., Nattel S. Atrial-selective pharmacological therapy for atrial fibrillation: hype or hope? *Curr. Opin. Cardiol*. 2009; 24: 50.
19. Belardinelli L., Shryock J.C., Fraser H. The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction. *Eur. Heart. Journal*. 2006; 8 (Suppl. A): A10–A13.
20. Stone P.H., Chaitman B.R., Stocke K., Sano J., DeVault A., Koch G.G. The anti-ischemic mechanism of action of ranolazine in stable ischemic heart disease. *JACC*. 2010; 56: 934–42.
21. Burashnikov A., Di Diego J., Zygmunt A. et al. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation*. 2007; 116 (13): 1449–57.
22. Antzelevitch C., Burashnikov A., Sicouri S. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm*. 2011; 8 (8): 1281–90.

23. Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Ranolazine and propafenone both suppress atrial fibrillation but ranolazine unlike propafenone does it without prominent effects on ventricular myocardium. *Heart Rhythm*. 2007; 4: S163.
24. Milberg P., Frommeyer G., Ghezelbash S., Rajamani S., Osada N., Razvan R. et al. Sodium channel block by ranolazine in an experimental model of stretch-related atrial fibrillation: prolongation of interatrial conduction time and increase in post-repolarization refractoriness. *Europace*. 2013; 15 (5): 761-9. DOI: 10.1093/europace/ eus399.
25. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *JACC*. 2004; 43: 1375–82.
26. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA*. 2004; 291: 309–16.
27. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine. *JACC*. 2006; 48: 566–75.
28. Ranolazine list of studies. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ranolazine (accessed 13 September 2013).
29. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *JAMA*. 2007; 297: 1775–83.
30. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina. *JACC*. 2009; 53: 1510–6.
31. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007; 116: 1647–52.
32. Miles R., Passman R., Murdock D.K. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol*. 2011; 108 (5): 673–6.
33. Suppression of atrial fibrillation with ranolazine after cardiac surgery. Available at: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01352416 (accessed 29 June 2015).
34. Murdock D.K., Kersten M., Kaliebe J., Larrain G. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible 'pill in the pocket' approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophys. J*. 2009; 9: 260–7.
35. Murdock D.K., Overton N., Kersten M., Kaliebe J., Devecchi F. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophys. J*. 2008; 8: 175–81.
36. De Ferrari G.M., Maier L.S., Mont L. et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An ELectricaL cardiOversion). RAFFAELLO Investigators (see Online Supplementary Appendix for List of Participating Centers and Investigators). *Heart Rhythm*. 2015; 12 (5): 872–8. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.01.021.
37. Burashnikov A., Sicouri S., Di Diego J.M., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *JACC*. 2010; 56: 1216–24.
38. HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. Available at: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522651 (accessed 16 July 2015).
39. Sicouri S., Burashnikov A., Belardinelli L., Antzelevitch C. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination or ranolazine and chronic amiodarone in canine atria. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiol*. 2010; 3: 88–95.
40. Frommeyer G., Uphaus T., Kaese S., Eckardt L., Millberg P. Ranolazine amplifies the antiarrhythmic effect of amiodarone and dronedarone in an experimental whole-heart model of atrial fibrillation. Heart Rhythm Conference. 33rd Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society. 2012; 9 (Suppl. 5): S259.
41. Fragakis N., Koskinas K.C., Katritsis D.G., Pagourelias E.D., Zografos T., Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110: 673–7.
42. Tatarskiy B.A. Protector therapy of atrial fibrillation with Na channel blocker. *Serdtse*. 2014; 2: 48–53 (in Russian).

Поступила 23.07.2015
Подписана в печать 15.09.2015

УДК 616.12-007.1-089.168-06:616.12-008.318-073.432.19
DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.4

ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПО ДАННЫМ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕР-ЭХОКАРДИОГРАФИИ И МЕТОДА ОТСЛЕЖИВАНИЯ ЧАСТИЦ (SPECKLE TRACKING) У БОЛЬНЫХ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Тип статьи: оригинальная статья

И.И. Аверина, М.Ю. Мироненко, О.Н. Кислицина, О.Л. Бокерия

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

Аверина Ирина Ивановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.; e-mail: averina_ii@mail.ru;
Мироненко Марина Юрьевна, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики;
Кислицына Ольга Николаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.;
Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением

Цель. *Выявить предикторы возникновения нарушений ритма сердца после хирургической коррекции по данным эхокардиографии, тканевой допплер-эхокардиографии, метода отслеживания частиц, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием у больных с аортальными и митральными пороками.*

Материал и методы. *Обследовано 144 пациента с аортальными и митральными пороками: 99 мужчин и 45 женщин в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст 46,7±15,1 года). Пациенты обследовались исходно до операции, в раннем послеоперационном периоде (8–14 дней) и через 12–36 мес после хирургической коррекции порока. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, рентгенография, электрокардиография, эхокардиография, включая тканевую допплер-эхокардиографию, метод отслеживания частиц. Исходно и после операции проводилась МРТ сердца с контрастным усилением. В зависимости от наличия осложнений пациенты были разделены на группы, отражающие прогноз: группа 0 – больные без нарушений ритма сердца; группа 1 – пациенты, у которых в послеоперационном периоде были нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, блокада ножек пучка Гиса).*

Результаты. *Прогностической значимостью для нарушений ритма сердца (фибрилляции предсердий, трепетания предсердий) в послеоперационном периоде обладают увеличенные объем и размер левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия, повышенный индекс относительной толщины стенки по данным МРТ, миокардиальный стресс ЛЖ, сниженный интегральный систолический индекс ремоделирования, сниженная функция митрального кольца, деформация левого и правого предсердий, снижение скорости ротации верхушки ЛЖ. В результате многофакторного анализа, построения регрессионной модели Кокса выявлена максимально качественная модель прогноза нарушений ритма сердца, которая состоит из индекса относительной толщины стенки на уровне папиллярных мышц, определенного по данным МРТ, фракции укорочения, соотношения скоростей раннего и позднего диастолического потока (Е/А) ЛЖ, продольного смещения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана по данным тканевой допплер-эхокардиографии. Максимальное влияние на прогноз было выявлено для индекса относительной толщины стенки на уровне папиллярных мышц по данным МРТ сердца с контрастированием, отношения Е/А ЛЖ, скручивания верхушки ЛЖ.*

Заключение. *Показатели, обладающие прогностической ценностью для нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде, отражают универсальный процесс ремоделирования с развитием диастолической и систолической дисфункций, повреждение продольной и циркулярной функций ЛЖ, продольной функции левого предсердия и функции митрального клапана.*

Ключевые слова: векторный анализ 2D-изображения; метод отслеживания частиц speckle tracking; фибрилляция предсердий, прогноз.

PREDICTORS OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD BY ECHOCARDIOGRAPHY, TISSUE DOPPLER AND SPECKLE TRACKING IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES

I.I. Averina, M.Yu. Mironenko, O.N. Kislitsina, O.L. Bockeria

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

Averina Irina Ivanovna, MD, PhD, Senior Research Associate; e-mail: averina_ii@mail.ru;
Mironenko Maria Yur'evna, MD, PhD, Ultrasonic Diagnostics Physician;
Kislitsina Ol'ga Nikolaevna, MD, PhD, Senior Research Associate;
Bockeria Olga Leonidovna, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Associate, Deputy Chief of Department

Objective. *To identify predictors of cardiac arrhythmias after surgical treatment by echocardiography, tissue Doppler and speckle tracking, magnetic resonance imaging (MRI) in patients with aortic and mitral valve diseases.*

Material and methods. *The study involved 144 patients with aortic and mitral valve diseases: 99 men and 45 women aged from 18 to 72 years (mean age 46,7±15,1 years). Patients were examined prior to surgery, in the early postoperative period (8–14 days) and 12-36 months after the surgery. All patients underwent clinical examination, radiography, electrocardiography, speckle tracking, MRI of the heart. Depending on the presence of complications, patients were divided into groups, reflecting the outcomes: group 0 – patients with*

a favorable prognosis; group 1 – patients who had postoperative atrial fibrillation, ventricular tachycardia, bundle-branch block.

Results. *Prognostic value for cardiac arrhythmias (atrial fibrillation, atrial flutter) in the postoperative period have increased volume and size of left ventricular (LV) and left atrium, increased wall thickness index by MRI, left ventricular myocardial stress, reduced systolic integral index of remodeling, reduced mitral ring function, deformation of left and right atria, reduced speed of the LV apex rotation. In multivariate analysis the most qualitative model of the arrhythmia outcomes was identified, which consists of the wall thickness index at the level of papillary muscles (PM) defined by MRI, fractional shortening, the relationship of early and late diastolic mitral flow (E/A), longitudinal displacement of the lateral part of the tricuspid valve fibrous ring. Maximum coefficient β, and therefore the greatest impact on prognosis has been identified for the wall thickness index at the level of PM on MRI, the relationship E/A LV, LV torsion.*

Conclusion. *The indicators with predictive value for the arrhythmia in the postoperative period reflect the universal process of remodeling with the development of diastolic and systolic dysfunction, damage of longitudinal and circular functions of LV, longitudinal function of left atrium and the mitral valve function.*

Key words: vector velocity imaging; speckle tracking; atrial fibrillation, prognosis.

Введение

Эхокардиографические данные и новые методы визуализации миокарда – векторный анализ 2D-изображения, метод отслеживания частиц speckle tracking – позволили количественно оценивать механику движения сердца, функцию желудочков и предсердий, проводить раннюю диагностику и контроль лечения сердечной недостаточности, прогнозировать возникновение нарушений ритма сердца.

По современным представлениям, приобретенный порок сердца изначально вызывает субклиническую дисфункцию миокарда, затем происходит ремоделирование сердца и в последующем появляются симптомы сердечной недостаточности, нарушения ритма. Традиционно отбор пациентов на оперативное лечение базируется на наличии симптомов, в том числе и нарушений ритма сердца (НРС), изменении размера и объема левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ). Последние исследования показывают, что ФВ, объем и размер ЛЖ не являются чувствительными маркерами для определения дисфункции ЛЖ и прогнозирования послеоперационных исходов. Новые методы визуализации миокарда – тканевая допплер-эхокардиография (ТД) и метод отслеживания частиц speckle tracking (STE) – дали возможность исследования механики движения сердца, позволили проводить раннюю диагностику и контроль лечения сердечной недостаточности, прогнозировать возникновение НРС, определять латентную дисфункцию миокарда и прогноз при клапанных пороках. Особенно актуальным является определение функции левого предсердия (ЛП) (в основном для контроля лечения аритмий), ушка ЛП (для прогноза тромбообразования).

Известно, что фибрилляция предсердий (ФП) осложняет течение пороков сердца, вызывая повреждение его отделов, особенно левых. Повышение давления в ЛП, объемная перегрузка в результате аортального и митрального пороков приводят к структурным изменениям ЛП с формированием фиброза, что способствует развитию предсердных аритмий. ФП развивается в 30–40% случаев у пациентов с ревматическими митральными пороками, чаще у больных старше 65 лет с увеличением размера ЛП более 50 мм [1–3]. Развитие предсердных аритмий повышает риск неблагоприятных событий у пациентов с митральными пороками и прежде всего вызывает инсульты.

Материал и методы

В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева за период с октября 2010 г. по апрель 2014 г. было обследовано 144 пациента с аортальными и митральными пороками: 99 мужчин и 45 женщин в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст 46,7±15,1 года). Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Критерии включения в исследование: аортальная недостаточность II–IV степени, аортальный стеноз, стеноз и недостаточность (выше I степени) аортального клапана (АК), митральный стеноз, митральная недостаточность II–IV степени, стеноз и недостаточность (выше

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Группы	18–39, *n* (%)	40–59, *n* (%)	60–79, *n* (%)	Всего, *n* (%)
Мужчины	35 (24)	50 (35)	14 (10)	99 (69)
Женщины	2 (1)	29 (20)	14 (10)	45 (31)
Всего	37 (25)	79 (55)	28 (20)	144 (100)

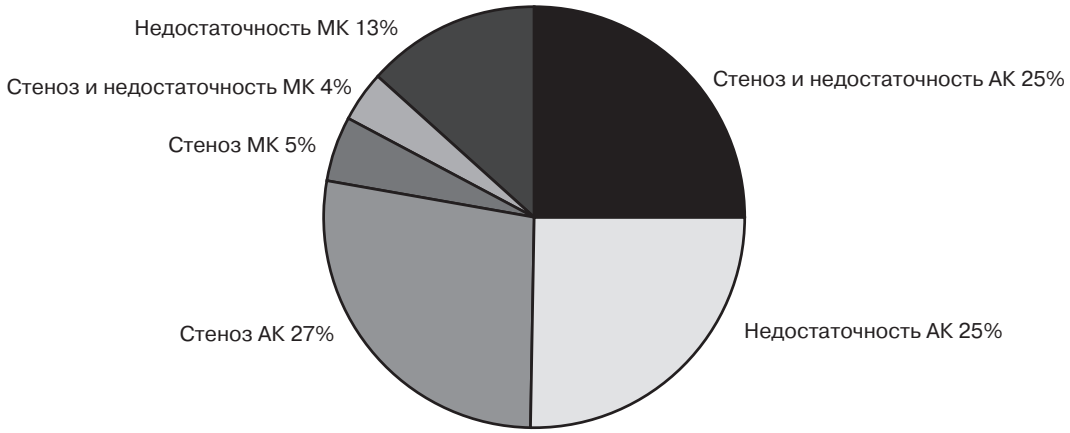


Рис. 1. Распределение больных по группам в зависимости от порока

I степени) митрального клапана (МК). Критериями исключения из исследования было наличие сопутствующей хронической почечной недостаточности, постинфарктного кардиосклероза, противопоказаний к проведению операции с искусственным кровообращением.

На рисунке 1 представлена диаграмма распределения больных по группам в зависимости от поражения АК и МК сердца: 1-я группа с недостаточностью АК – 36 больных (25%); 2-я группа со стенозом АК – 39 больных (27%), 3-я группа со стенозом МК – 7 пациентов (5%); 4-я группа со стенозом и недостаточностью МК – 6 пациентов (4%); 5-я группа с недостаточностью МК – 20 больных (13%); 6-я группа со стенозом и недостаточностью АК – 36 пациентов (25%).

Всем больным при поступлении проводились общеклиническое обследование по стандартной методике, рентгенография, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) – в том числе ТД, STE, векторный анализ (VVI) 2D-изображения. По показаниям проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ, коронаро- и ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением. Общеклиническое обследование, рентгенография, ЭКГ, ЭхоКГ с ТД, STE и VVI выполнялись также через 8–14 дней и через 12–36 мес после хирургической коррекции порока.

На рисунке 2 представлена схема дизайна исследования.

В качестве конечных точек, отражающих неблагоприятный прогноз, выбраны НРС. В зависимости от наличия осложнений пациенты были разделены на группы, отражающие прогноз: группа 0 – пациенты без НРС в послеоперационном периоде; группа 1 – больные, у которых в послеоперационном периоде были НРС (ФП, желудочковая тахикардия (ЖТ), блокады ножек пучка Гиса).

Выраженные клинические проявления заболевания отмечены во всех группах. Из 144 пациентов у 5 больных (3%) по данным ЭКГ и анамнеза была выявлена исходно постоянная форма

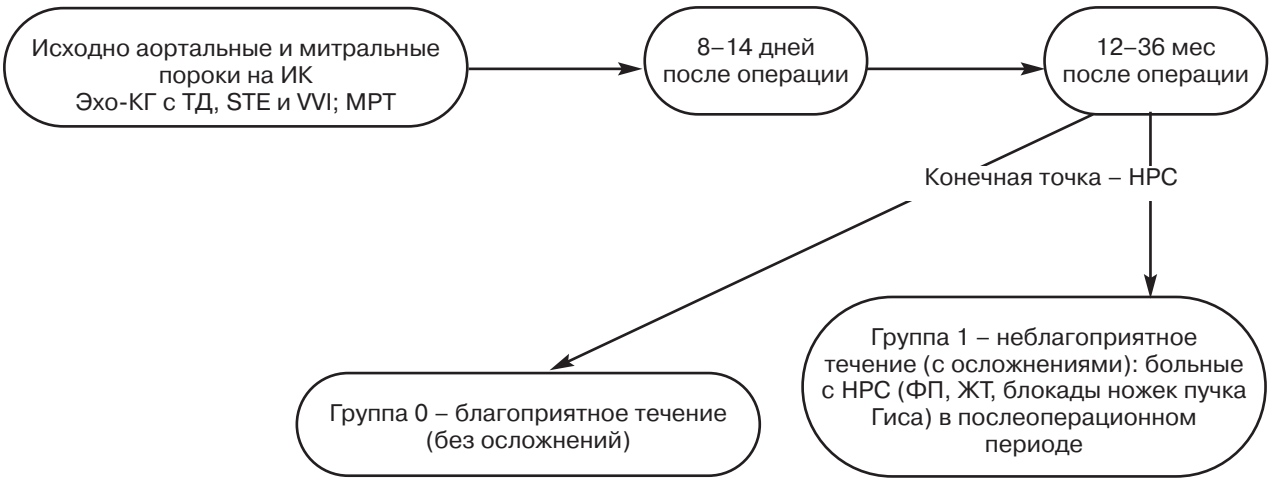


Рис. 2. Схема дизайна исследования

Рис. 3. Этиология пороков

ФП, у 14 пациентов (10%) – персистирующая форма ФП, у 3 больных (2%) выявлена пароксизмальная форма ФП, у 8 больных (6%) определена пароксизмальная форма трепетания предсердий, у 9 обследованных (6%) наблюдалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (рис. 3).

Для проведения статистического анализа данных использовались следующие методы:

– критерий Колмогорова–Смирнова *для проверки на нормальность распределений наблюдаемых признаков*;
– *для определения различий между группами* – *t*-критерий Стьюдента, критерий Ньюмана–Кейлса и критерий Даннета для нормально распределенных переменных, непараметрические статистические методы (критерий Манна–Уитни, критерий

Таблица 2

Сравнение средних показателей двух групп*

Показатель	Группа без НРС	Группа с НРС	*p*
Конечный диастолический объем, мл	148,5±53	181,9±69	0,013
Средний объем ЛП (перед зубцом *P* на ЭКГ), мл	73,4±29	106,4±35	0,014
Фракция укорочения, %	38±7,9	34,4±7,8	0,046
Время изоволюмического расслабления ЛЖ (норма 65±20), мс	75,4±26	99,6±39	0,013
Миокардиальный стресс по меридиану (по МРТ), г/см^2	75,8±15,8	96,1±16	0,040
Миокардиальный систолический стресс по меридиану (по ЭхоКГ), г/см^2	52,7±21,8	65,0±24,2	0,0196
E/A ЛЖ	1,1±0,4	1,8± 1,0	0,0014
Интеграл линейной скорости потока ВОЛЖ, см	20,4±5,5	16,4±5,4	0,019
E/A ПЖ	33,5±33,8	18,8±25,3	0,046
Индекс сферичности	0,6±0,1	0,7±0,1	0,0039
Интегральный систолический индекс ремоделирования	103,1±24,1	85,7±20,7	0,0014
Продольное смещение латеральной части ФК ТК, мм	16,8±6,3	11,6±4,8	0,015
Средняя скорость ротации верхушки ЛЖ (по VVI), °/с	45,2±21	9,8±3,8	0,019

* Выбраны показатели, значимо отличающиеся друг от друга.

Таблица 3

Показатели со значимой предсказательной ценностью для НРС в послеоперационном периоде

Параметр	Значение порога отсечения	AUC – площадь под кривой
Конечный диастолический размер	6,37 см	0,657±0,065
Конечный систолический размер	4,45 см	0,657±0,066
Конечный диастолический объем	199 мл	0,64±0,065
ИКДО	91,27 мл/м^2	0,66±0,067
ИКСО	28,18мл/м^2	0,709±0,061
Индекс относительной толщины стенки (по МРТ)	0,41	0,96±0,099
Перегородочно-латеральный размер ЛП	4,4 см	0,63±0,062
Средний объем ЛП во время ранней диастолы перед сокращением (перед зубцом *P* на ЭКГ)	123,5 мл	0,66±0,82
Индексированный средний объем ЛП	44,38 мл/м^2	0,63±0,065
Амплитуда движения септальной части ФК МК	0,84 см	0,62±0,066
Пиковый градиент на аортальном клапане	42 мм рт. ст.	0,6±0,066
Средний градиент на аортальном клапане	11,5 мм рт. ст.	0,66±0,063
Время изоволюмического расслабления	88,9 мс	0,68±0,063
Отношение ранней диастолической скорости митрального потока к поздней (*E/A* ЛЖ)	1,52	0,74±0,093
Интеграл линейной скорости потока ВОЛЖ	17,8 см	0,69±0,083
Расстояние от *QRS* до пика сокращения боковой стенки ЛЖ (*QRS–PL*)	355 мс	0,66±0,088
Миокардиальный систолический стресс по меридиану (по ЭхоКГ)	49,57 г/см^2	0,64±0,062
Миокардиальный стресс по меридиану (по МРТ)	78,11 г/см^2	0,84±0,107
Интегральный систолический индекс ремоделирования	87,7	0,72±0,06
Индекс миокардиального стресса в диастолу	0,76	0,66±0,061
Время замедления раннего диастолического потока*	203,5 мс	0,662±0,098
Деформация пресистолической релаксации	1,19%	0,85±0,061
Средняя продольная деформация ЛП	26,85%	0,69±0,075
Средняя продольная деформация ПП	21,5%	0,73±0,089
Средняя скорость ротации верхушки ЛЖ (по VVI)	22,95 °/с	0,83±0,128

* Этот показатель влиял на прогноз и в раннем, и в позднем послеоперационном периодах.

Круаскала–Уоллиса) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального;

– *для определения различий между исследованиями, проходившими в динамике,* – парный *t*-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ повторных измерений для нормально распределенных показателей, непараметрические методы – критерий Вилкоксона, критерий Фридмана;
– проверка гипотезы о равенстве распределения дихотомических показателей в группах осуществлялась с помощью критерия χ^2;
– корреляционный анализ Пирсона или Спирмена;
– методы регрессионного анализа (бинарная логистическая регрессия);
– ROC-анализ с построением ROC-кривых, графиков, позволяющих оценить качество бинарной классификации.

Результаты

Предикторы нарушений ритма сердца

В таблице 2 представлено сравнение средних показателей группы больных без нарушений ритма и с нарушениями ритма в послеоперационном периоде.

Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза использовался ROC-анализ.

Анализ эхокардиографических данных с построением ROC-кривых и определением площади под кривой (AUC) выявил значимую прогностическую ценность у следующих показателей

Таблица 4

Модели, отражающие риск наступления НРС в послеоперационном периоде

Параметр	Коэффициент β	Стандартная ошибка	*p**
Относительная толщина стенки в диастолу (по МРТ)	–17,8882	5,658624	**0,0016**
Фракция укорочения	–0,0608	0,026141	**0,0201**
E/A ЛЖ	0,6909	0,266896	**0,0096**
Продольное смещение латеральной части ФК ТК (по ТД)	–0,1501	0,053087	**0,0047**
Торсион ЛЖ	–0,3447	0,293573	0,2403
Относительная толщина стенки в диастолу (по МРТ)	–18,3146	5,626242	**0,0011**
Фракция укорочения	–0,0515	0,024325	**0,0343**
E/A ЛЖ	0,7277	0,260101	**0,0051**
Диаметр ФК МК в диастолу	0,0553	0,069122	0,4235
Продольное смещение латеральной части ФК ТК (по ТД)	–0,156	0,053535	**0,0036**
Относительная толщина стенки в диастолу (по МРТ)	–18,0357	5,631032	**0,0014**
Фракция укорочения	–0,0519	0,024292	**0,0328**
E/A ЛЖ	0,7355	0,257601	**0,0043**
Продольное смещение латеральной части ФК ТК (по ТД)	–0,1523	0,053473	**0,0044**

* Выделены статистически значимые показатели *p*.

(табл. 3): конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) (рис. 4), индекс конечного диастолического объема (ИКДО), индекс конечного систолического объема (ИКСО) (рис. 5), перегородочно-латеральный размер ЛП, средний объем ЛП во время ранней диастолы перед сокращением (перед зубцом *P* на ЭКГ) (рис. 6), индексированный средний объем ЛП, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, амплитуда движения септальной части фиброзного кольца (ФК) МК, фракция укорочения, пиковый градиент на АК (рис. 7), средний градиент на АК (рис. 8), время изоволюмического расслабления, отношение ранней диастолической скорости митрального потока к поздней (*E/A*) ЛЖ (рис. 9), интеграл линейной скорости потока выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) (рис. 10), расстояние от *QRS* до пика сокращения боковой стенки ЛЖ (*QRS–PL*), миокардиальный систолический стресс по данным ЭхоКГ, миокардиальный стресс по меридиану по данным МРТ (рис. 11), интегральный систолический индекс ремоделирования, индекс миокардиального стресса в диастолу (рис. 12), время замедления раннего диастолического потока (этот показатель влиял на прогноз и в раннем, и в позднем послеоперационном периодах (рис. 10), скорость ротации верхушки ЛЖ по данным VVI (рис. 13), деформация пресистолической релаксации ЛЖ, средняя продольная деформация ЛП, средняя продольная деформация правого предсердия (ПП) (рис. 14). Таким образом, прогностической значимостью для НРС (ФП, трепетание предсердий) в послеоперационном периоде обладают увеличенные объемы и размеры ЛЖ, ЛП, увеличенный индекс относительной толщины стенки по данным МРТ, миокардиальный стресс ЛЖ, сниженный интегральный систолический индекс ремоделирования, функция митрального кольца, деформация ЛП и ПП, сниженные скорости ротации верхушки ЛЖ.

В результате многофакторного анализа, построения регрессионной модели Кокса выявлена максимально качественная модель прогноза НРС, состоящая из индекса относительной толщины стенки на уровне папиллярных мышц по данным МРТ сердца с контрастным усилением, фракции укорочения, отношения *E/A* ЛЖ, продольного смещения латеральной части ФК трикуспидального клапана (ТК) по данным ТД. Максимальный коэффициент β, а значит, максимальное влияние на прогноз, было выявлено для индекса относительной толщины стенки на уровне папиллярных мышц по данным МРТ сердца с контрастированием, отношения *E/A* ЛЖ, скручивания ЛЖ.

В таблице 4 представлены модели, состоящие из показателей, которые в совокупности разделяют пациентов с НРС и пациентов

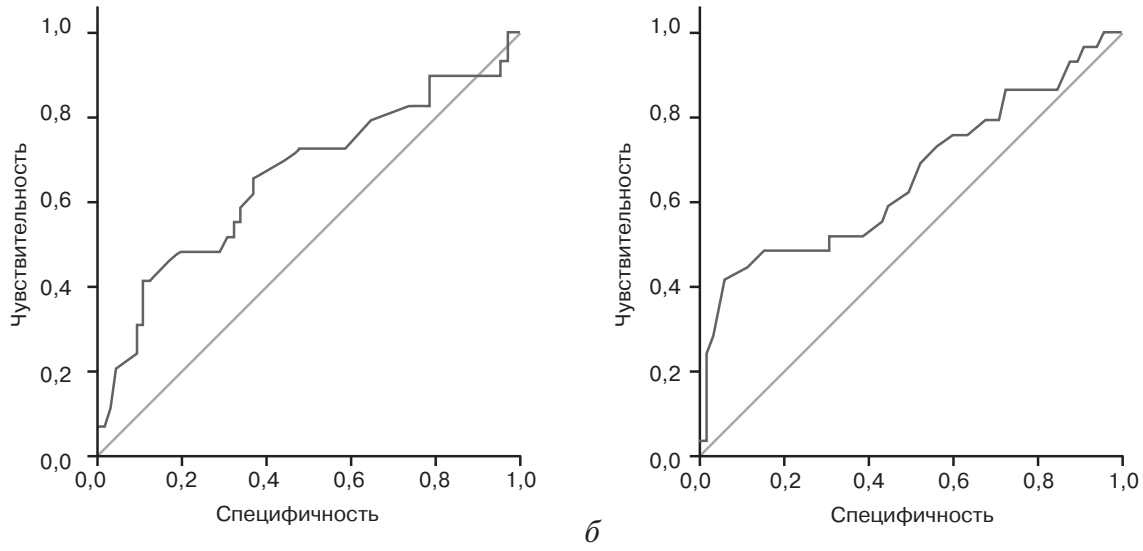


Рис. 4. ROC-кривые:
а – конечного диастолического размера (AUC 0,657±0,065); *б* – конечного систолического размера (AUC 0,657±0,066)

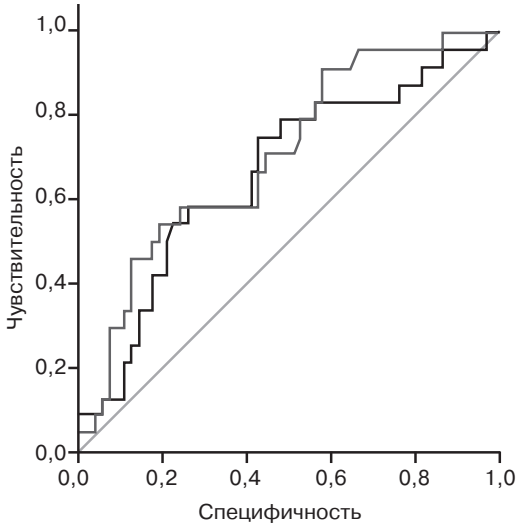


Рис. 5. ROC-кривые индексированного конечного диастолического объема (AUC 0,66±0,067) и индексированного конечного систолического объема (AUC 0,709±0,061)

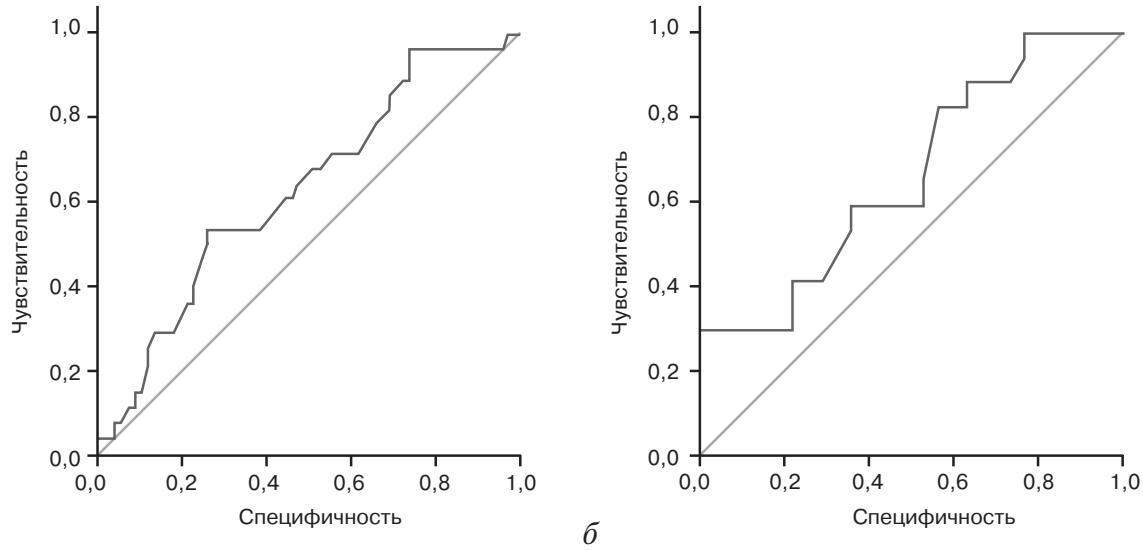
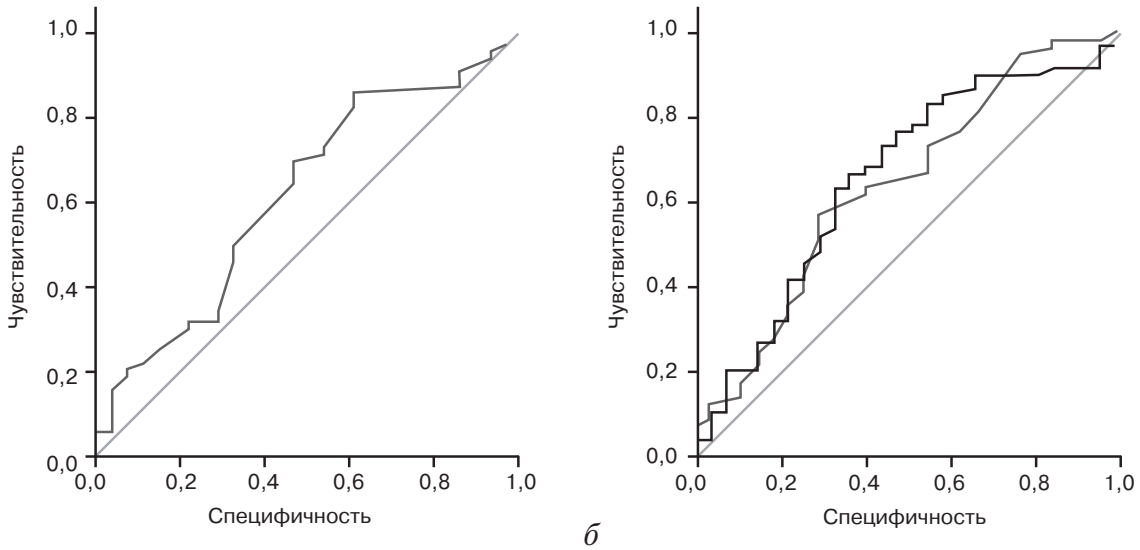


Рис. 6. ROC-кривые:
а – перегородочно-латерального размера левого предсердия (AUC 0,636±0,062); *б* – среднего объема левого предсердия перед сокращением (AUC 0,669±0,082)



а *б*

Рис. 7. ROC-кривые:

а – амплитуды движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана (AUC 0,62±0,066); *б* – фракции укорочения (AUC 0,63±0,066) и пикового градиента на аортальном клапане (AUC 0,65±0,066)

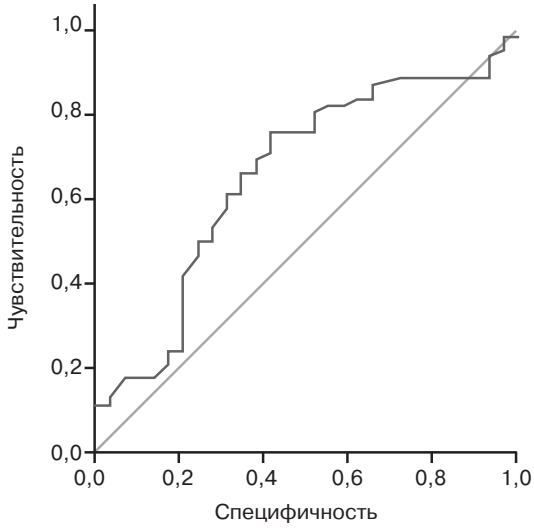
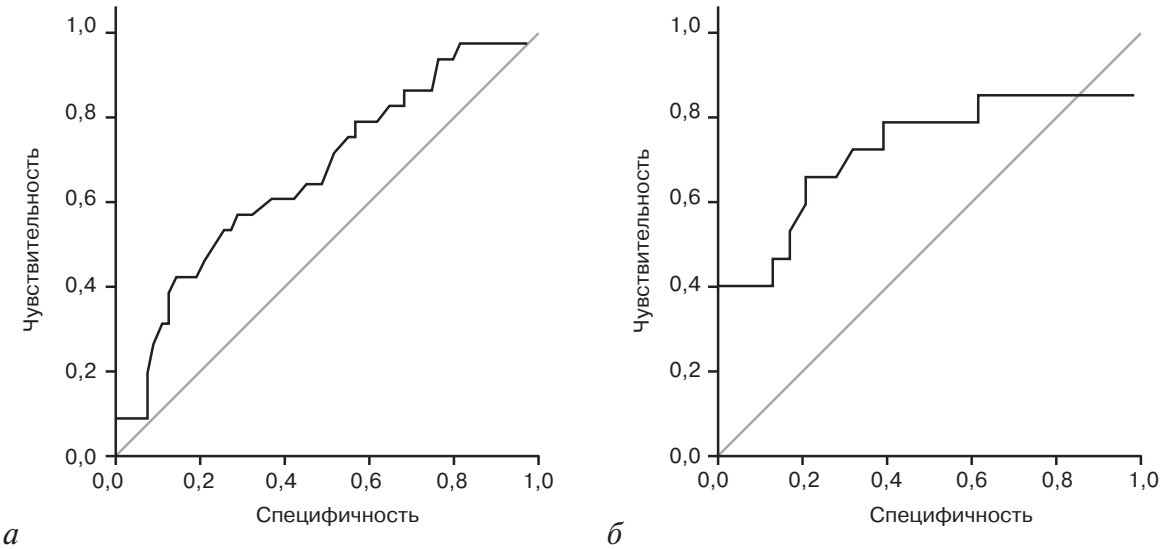


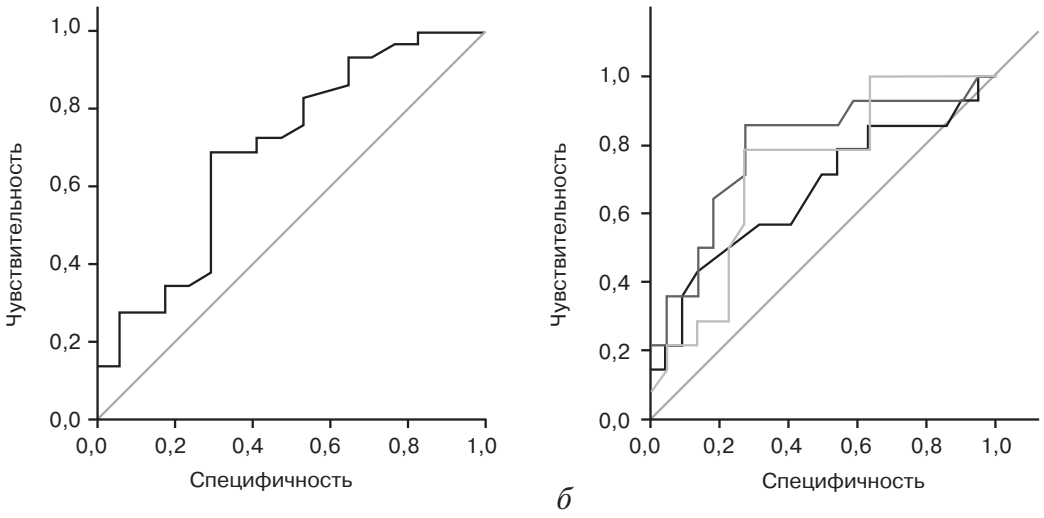
Рис. 8. ROC-кривая среднего градиента на аортальном клапане (AUC 0,659±0,063)



а *б*

Рис. 9. ROC-кривые:

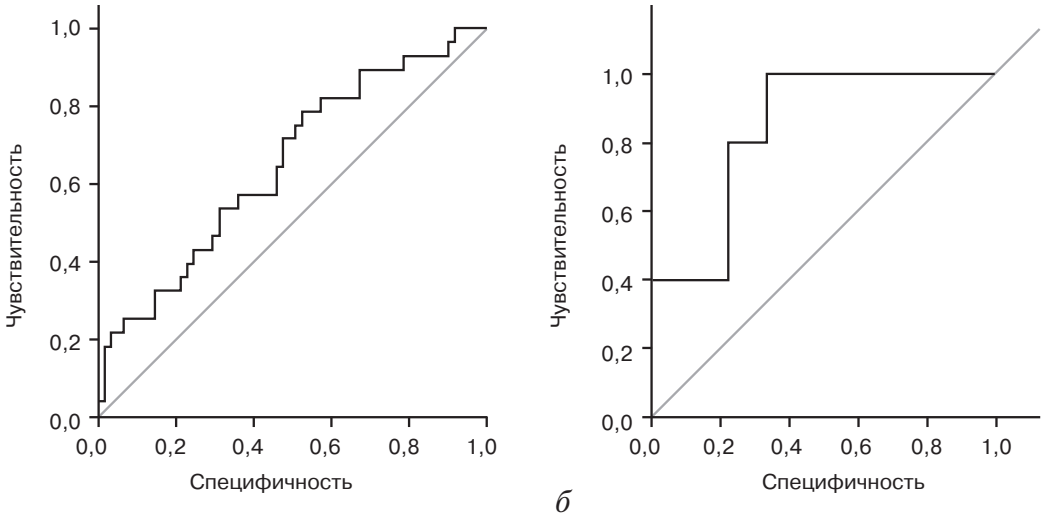
а – времени изоволюмической релаксации левого желудочка (AUC 0,69±0,063); *б* – отношения *E/A* левого желудочка (AUC 0,738±0,093)



а *б*

Рис. 10. ROC-кривые:

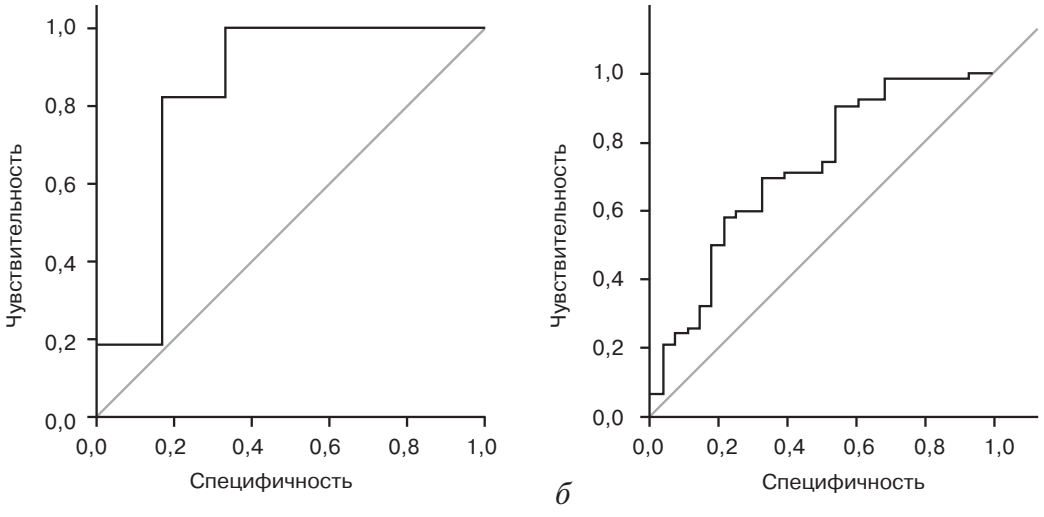
а – интеграла линейной скорости потока ВОЛЖ (AUC 0,69±0,083); *б* – времени замедления потока *E* исходно (AUC 0,66±0,098), через 10 дней после операции (AUC 0,786±0,082) и через 12 мес после операции (AUC 0,72±0,086)



а *б*

Рис. 11. ROC-кривые:

а – систолического миокардиального стресса левого желудочка по меридиану по данным ЭхоКГ (AUC 0,65±0,062); *б* – систолического миокардиального стресса левого желудочка по меридиану по данным МРТ (AUC 0,84±0,107)



а *б*

Рис. 12. ROC-кривые:

а – интегрального систолического индекса ремоделирования (AUC 0,72±0,06); *б* – индекса миокардиального стресса (AUC 0,665±0,061)

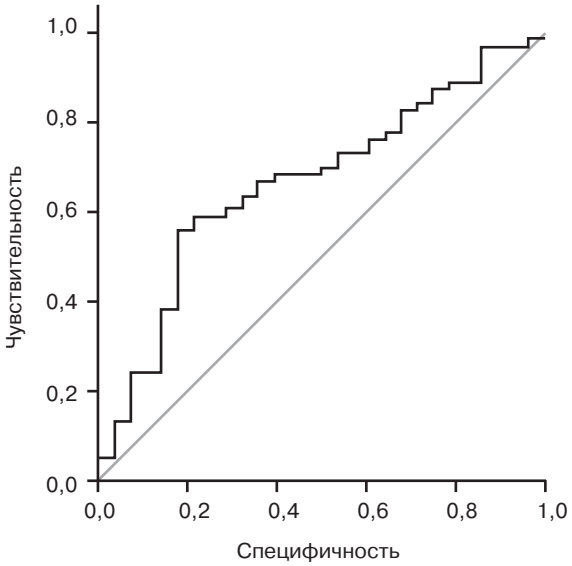
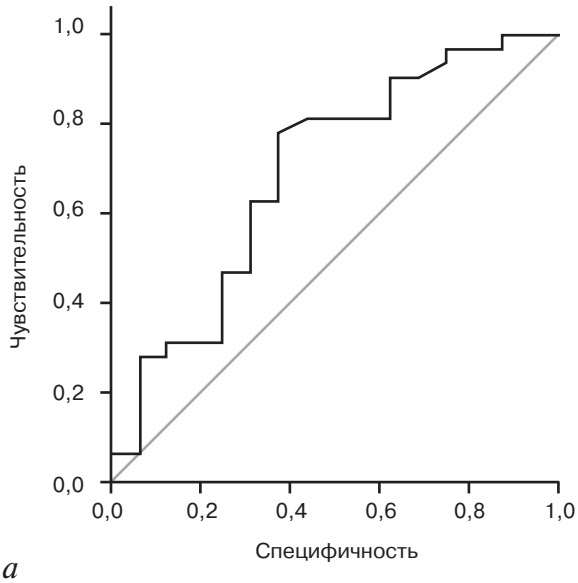
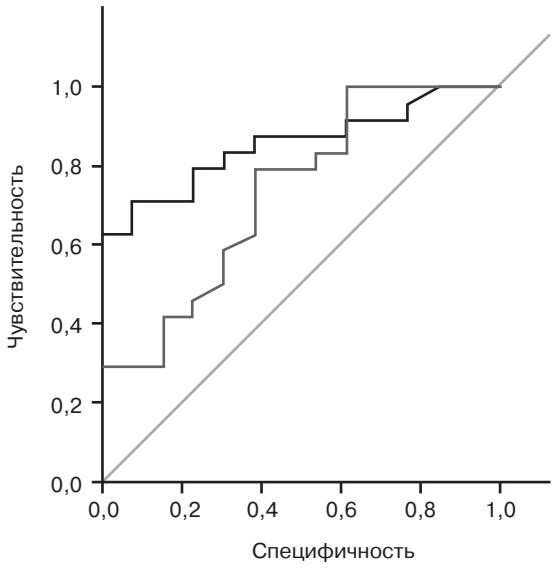


Рис. 13. ROC-кривая средней скорости ротации верхушки левого желудочка по данным VVI (AUC 0,833±0,128)



а



б

Рис. 14. ROC-кривые:

а – средней продольной деформации левого предсердия (AUC 0,691±0,085) по данным VVI; *б* – деформации пресистолической релаксации левого желудочка (AUC 0,85±0,061) и средней продольной деформации правого предсердия (AUC 0,73±0,089) по данным VVI

без осложнений. В последней модели, выделенной серым цветом, все показатели достоверно определяют риск наступления осложнений, поэтому она максимально отражает прогноз.

Обсуждение

В настоящее время факторами риска развития нарушений ритма сердца, являются: систолическая и диастолическая сердечная недостаточность, повышенное конечное диастолическое давление в ЛЖ, длительное искусственное кровообращение (ИК), возраст, тип оперативного вмешательства, наличие артериальной гипертензии, длительность существования ФП (длительность более года увеличивает вероятность ФП после операции).

Риск ФП увеличивается в 4,5–5,9 раза на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Она возникает в 5–10% случаев при начальных проявлениях ХСН, в 10–26% случаев – при умеренно выраженной ХСН, в 50% случаев – на фоне выраженной ХСН [2]. Наличие ФП ухудшает прогноз сердечной недостаточности, она может являться триггером декомпенсации сердечной недостаточности. Исследования показали, что ФП чаще развивается у пациентов с артериальной гипертензией на фоне диастолической дисфункции, переходящей в систолическую [1–4].

В последнее время стало известно, что добавление процедуры Кокса–Мейза к протезированию или пластике клапанов сердца при наличии ФП позволяет сохранить синусовый ритм после операции. Так, 82% пациентов после пластики митрального клапана с процедурой Кокса–Мейза сохраняли синусовый ритм в течение 2 лет, а также имели низкую частоту инсультов; если же эта процедура не выполнялась, синусовый ритм после пластики МК сохраняли только 52% больных. Процедура Кокса–Мейза не увеличивала периоперационную летальность и, таким образом, способствовала более благоприятному течению послеоперационного периода в плане свободы от нарушений ритма [5–8].

По данным литературы, с увеличением камер сердца возрастает риск возникновения ФП [9].

Данные НЦССХ им. А.Н. Бакулева указывают на то, что продолжительность ИК и время пережатия аорты при коррекции врожденных пороков сердца, наличие до операции хронической сердечной недостаточности IIА и IIБ стадий, проведение хирургической коррекции дефекта МЖП при уровне общего охлаждения ниже 32 °С являются предикторами развития послеоперационных нарушений ритма [10]. Факторами риска развития ФП в ранние сроки после коронарного шунтирования, по данным Центра, являются: возраст старше 65 лет, длительность *P*-волны более 100 мс, дисперсия *P*-волны более 40 мс, гипокалиемия (менее 2,8 мМ/л) и искусственная вентиляция легких более 24 ч после операции [11].

Целью данного исследования стало изучение возможностей эхокардиографических методов визуализации и МРТ сердца с контрастированием для прогнозирования НРС у больных с приобретенными пороками сердца в послеоперационном периоде.

В результате исследования выявлено, что прогностической значимостью для развития НРС (ФП, трепетания предсердий) в послеоперационном периоде обладают увеличенные объемы (ИКСО: точка разделения 28,18 мл/м^2, AUC 0,709±0,061; ИКДО: точка разделения 91,27 мл/м^2, AUC 0,66±0,067), размеры ЛЖ (КДР: точка разделения 6,37 см, AUC 0,657±0,065; КСР: точка разделения 4,45 см, AUC 0,657±0,066) и ЛП (точка разделения 4,4 см, AUC 0,63±0,062), увеличенный индекс относительной толщины стенки по данным МРТ сердца с контрастированием (точка разделения 0,41, AUC 0,96±0,099), миокардиальный стресс ЛЖ (точка разделения 78,11 г/см^2, AUC 0,84±0,107), сниженный интегральный систолический индекс ремоделирования (точка разделения 87,7, AUC 0,72±0,06), функция митрального кольца (точка разделения 0,84 см, AUC 0,62±0,066), деформация ЛП (точка разделения 26,85%, AUC 0,69±0,075) и ПП (точка разделения 21,5%, AUC 0,73±0,089), сниженные скорости ротации верхушки ЛЖ (точка разделения 22,95 °/с, AUC 0,83±0,128).

Полученные показатели прогноза отражают не только наличие систолической и диастолической дисфункции миокарда, ремоделирование сердца, приводящее к сердечной недостаточности, но и изменение функции митрального кольца, снижение деформации ЛП и ПП, а также изменение механики движения сердца (снижение скорости ротации верхушки ЛЖ).

Эхокардиографическим предиктором сохранения ФП в послеоперационном периоде, по данным литературы, является увеличение размера ЛП более 50 мм в результате возрастания давления в ЛП. С прогрессированием повреждения миокарда при пороках сердца уменьшаются эластические свойства миокарда и увеличивается диастолическое давление, что заставляет МК открываться раньше [9]. Отношение *E/A* становится больше 2, скорость волны *A* уменьшается. Это рестриктивная диастолическая дисфункция. Другой важной причиной увеличения давления в ЛП является уменьшение времени изоволюмической релаксации и времени замедления волны *E* [12]. По полученным данным, уменьшенное время изоволюмического расслабления (точка разделения 88,9 мс, AUC 0,68±0,063) и увеличенное отношение *E/A* (точка разделения 1,52, AUC 0,74±0,093) были предикторами ФП после операции.

В данной работе было показано, что время замедления раннего диастолического потока влияло на прогноз и в раннем, и в позднем послеоперационном периодах (точка разделения 203,5 мс, AUC 0,662±0,098). На прогноз также влияли миокардиальный стресс – и по данным ЭхоКГ, и по данным МРТ сердца с контрастированием, – интегральный систолический индекс ремоделирования, продольная деформация ЛП и ПП, средняя скорость ротации верхушки ЛЖ.

В результате многофакторного анализа, построения регрессионной модели Кокса выявлена максимально качественная модель прогноза НРС, состоящая из индекса относительной толщины стенки на уровне папиллярных мышц по данным МРТ, фракции укорочения, отношения *E/A* ЛЖ, продольного смещения латеральной ча-

сти ФК ТК по данным ТД. Максимальный коэффициент β, а значит, максимальное влияние на прогноз, было выявлено для индекса относительной толщины стенки на уровне папиллярных мышц по данным МРТ сердца с контрастированием, отношения *E/A* ЛЖ, скручивания верхушки ЛЖ.

Заключение

Прогностической значимостью для НРС (ФП, трепетание предсердий) у больных с приобретенными пороками сердца в послеоперационном периоде обладают увеличенные объемы и размеры ЛЖ и ЛП, повышенный индекс относительной толщины стенки по данным МРТ сердца с контрастированием, миокардиальный стресс ЛЖ, сниженный интегральный систолический индекс ремоделирования, нарушенная функция митрального кольца, сниженная деформация ЛП и ПП и скорости ротации верхушки ЛЖ. Показатели, обладающие прогностической ценностью для НРС в послеоперационном периоде у больных с пороками сердца, отражают универсальный процесс ремоделирования с развитием диастолической, систолической дисфункции, повреждение продольной, циркулярной функции ЛЖ, продольной функции ЛП, ПП и повреждение функции МК. Новые методы исследования (ТД и STE) позволяют оценивать сниженную деформацию предсердий, изменения механики движения ЛЖ, которые, в свою очередь, приводят к повышению вероятности возникновения НРС в послеоперационном периоде.

Библиографический список

1. Camm A.J., Kirchof P., Lip G.Y.H., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2010; 12: 1360–420.
2. Krum H., Gilbert R.E. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet*. 2003; 362: 147–58.
3. Grigioni F., Avierinos J.F., Ling L.H., Scott C.G., Bailey K.R., Tajik A.J., Frye R.L., Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *JACC*. 2002; 40: 84–92.
4. Машина Т.В., Голухова Е.З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор). *Креативная кардиология*. 2014; 4: 43–52.
5. Abreu Filho C.A.C., Lisboa L.A., Dallan L.A. Effectiveness of the Maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation*. 2005; 112: I20–5.
6. Gallinov A.M. Ablation of atrial fibrillation with mitral valve surgery. *Cur. Opin. Cardiol*. 2015; 20: 107–14.
7. Saint L.L., Damiano R.G., Cuculich P.S. Incremental risk of the Cox-Maze IV procedure for patients with atrial fibrillation undergoing mitral valve surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013; 146: 1072–7.
8. Je H.G., Shuman D.G., Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox–Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2015; 48 (4): 1–11.
9. Freudenberger R.S., Wilson A.C., Kostis J.B. AFFIRM Investigators and Committees. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). *Am. J. Cardiol*. 2007; 100: 247–52.
10. Бокерия Л.А., Зеленикин М.А., Голухова Е.З., Батов С.М. Нарушения ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. *Анналы аритмологии*. 2012; 9 (1): 24–32.
11. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Голухова Е.З., Фарафонова Т.Н., Какучая Т.Т. Нарушения ритма сердца в ранние сроки после операции коронарного шунтирования на работающем сердце. *Креативная кардиология*. 2007; 1–2: 154–66.
12. Pederson O.D., Brendorp B., Elming H., Pehrson H., Kober L., Torp-Pedersen C. Does conversion and prevention of atrial fibrillation enhance survival in patients with left ventricular dysfunction? Evidence from the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide/(DIAMOND) study. *Card. Electrophysiol. Rev*. 2003; 7: 220–4.

References

1. Camm A.J., Kirchof P., Lip G.Y.H., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2010; 12: 1360–420.
2. Krum H., Gilbert R.E. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet*. 2003; 362: 147–58.
3. Grigioni F., Avierinos J.F., Ling L.H., Scott C.G., Bailey K.R., Tajik A.J., Frye R.L., Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *JACC*. 2002; 40: 84–92.
4. Mashina T.V., Golukhova E.Z. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with atrial fibrillation: pathogenetic mechanisms and modern ultrasound estimation techniques (an analytical review). *Kreativnaya kardiologiya*. 2014; 4: 43–52 (in Russian).
5. Abreu Filho C.A.C., Lisboa L.A., Dallan L.A. Effectiveness of the Maze procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation and rheumatic mitral valve disease. *Circulation*. 2005; 112: I20–5.
6. Gallinov A.M. Ablation of atrial fibrillation with mitral valve surgery. *Cur. Opin. Cardiol*. 2015; 20: 107–14.
7. Saint L.L., Damiano R.G., Cuculich P.S. Incremental risk of the Cox-Maze IV procedure for patients with atrial fibrillation undergoing mitral valve surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013; 146: 1072–7.
8. Je H.G., Shuman D.G., Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox–Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2015; 48 (4): 1–11.
9. Freudenberger R.S., Wilson A.C., Kostis J.B. AFFIRM Investigators and Committees. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM Study). *Am. J. Cardiol*. 2007; 100: 247–52.
10. Bockeria L.A., Zelenikin M.A., Golukhova E.Z., Batov S.M. Heart rhythm and conduction disturbances in early postoperative period after surgical correction for congenital heart defects in infants. *Annaly aritmologii*. 2012; 9 (1): 24–32 (in Russian).
11. Bockeria L.A., Merzlyakov V.Yu., Goluhova E.Z., Farafonova T.N., Kakuchaya T.T. The arrhythmias early after coronary artery bypass surgery on a beating heart. *Kreativnaya kardiologiya*. 2007; 1–2: 154–66 (in Russian).
12. Pederson O.D., Brendorp B., Elming H., Pehrson H., Kober L., Torp-Pedersen C. Does conversion and prevention of atrial fibrillation enhance survival in patients with left ventricular dysfunction? Evidence from the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide/(DIAMOND) study. *Card. Electrophysiol. Rev*. 2003; 7: 220–4.

Поступила 25.08.2015
Подписана в печать 15.09.2015

Рубрика: клиническая электрофизиология

УДК 616.12-008.318-052:331.546

DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.5

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОКУРАБЕЛЬНЫМИ АРИТМИЯМИ

Тип статьи: оригинальная статья

П.Е. Крайнюков, А.А. Серговенцев, В.И. Стеклов, Д.А. Морозов, М.В. Емельяненко, М.В. Липская

ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны РФ; ул. Большая Оленья, 8А, Москва, 107042, Российская Федерация

Крайнюков Павел Евгеньевич, доктор мед. наук, начальник МУНКЦ;
Серговенцев Александр Александрович, канд. мед. наук, зам. начальника МУНКЦ;
Стеклов Владимир Иванович, канд. мед. наук, начальник отделения, главный аритмолог МО РФ;
e-mail: vsteklov@yandex.ru;
Морозов Денис Алексеевич, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;
Емельяненко Михаил Владимирович, врач-кардиолог;
Липская Марина Валерьевна, врач-кардиолог

Цель. *Пересмотреть основания проведения экспертизы профессиональной пригодности лиц молодого и зрелого возраста, перенесших операцию по поводу пароксизмальных нарушений ритма, опираясь на комплексную оценку эффективности, надежности и безопасности метода радиочастотной абляции у пациентов с высококурабельными аритмиями сердца.*

Материал и методы. *Проанализированы особенности клинического течения, результаты радиочастотной абляции у 447 больных с аритмиями сердца. В 1-ю группу вошли 118 пациентов с атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (средний возраст 44,2±16,3 года), 2-ю группу составили 108 больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (средний возраст 39,0±14,3 года), 3-ю группу – 155 пациентов с типичным трепетанием предсердий (средний возраст 63,2±12,0 года), и 4-ю группу – 66 больных с некоронарогенными желудочковыми аритмиями сердца (средний возраст 51,0±18,1 года). Критериями включения пациентов в настоящее исследование были наличие документированных (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) в анамнезе пароксизмов аритмий сердца, а также согласие больного на радиочастотную абляцию аритмии.*

Результаты. *Эффективность радиочастотной абляции у пациентов 1-й группы составила 94,7%, а после повторной процедуры – 100%, осложнения выявлены у 3 (2,5%) больных. У пациентов 2-й группы эффективность первичной операции оказалась 92,6%, повторной операции – 98,1%, у 6 (5,5%) больных возникли различные осложнения. У пациентов 3-й группы эффективность абляции составила 93,5%, повторной операции – 100%. В 4-й группе эффективность первой абляции была 78,5%, после повторной операции – 92,5%. Осложнения у пациентов 3-й и 4-й групп не развивались.*

Выводы. *Введено понятие высококурабельных аритмий сердца. Значительная часть пациентов с данными аритмиями – это лица молодого и трудоспособного возраста, не имеющие органических заболеваний сердца. Высокая эффективность радиочастотной абляции по поводу пароксизмальных расстройств ритма, малый процент осложнений и рецидивов, быстрая профессиональная и социальная реабилитация данных пациентов позволяют пересмотреть существующие статьи категорий годности в отношении лиц, перенесших абляцию. Контрольное медицинское обследование с проведением эндокардиального электрофизиологического исследования и последующее медицинское освидетельствование с целью определения категории годности к военной службе необходимо проводить не ранее 3 мес после процедуры радиочастотной абляции.*

Ключевые слова: высококурабельные аритмии сердца; военно-врачебная экспертиза.

ACTUAL EXPERTISE ISSUES OF PROFESSIONAL SUITABILITY OF PATIENTS WITH HIGHLY CURABLE HEART ARRHYTHMIAS

P.E. Krainyukov, A.A. Sergoventsev, V.I. Steklov, D.A. Morozov, M.V. Emel'yanenko, M.V. Lipskaya

P.V. Mandryka Medical Educational Scientific and Clinical Center of the Ministry of Defense of the Russian Federation; ulitsa Bol'shaya Olen'ya, 8A, Moscow, 107042, Russian Federation

Krainyukov Pavel Evgen'evich. MD, PhD, DSc, Head of the Center;
Sergoventsev Aleksandr Aleksandrovich, MD, PhD, Deputy Head of the Center;
Steklov Vladimir Ivanovich, MD, PhD, Head of Department, Chief Arrhythmologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: vsteklov@yandex.ru;
Morozov Denis Alekseevich, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon;
Emel'yanenko Mikhail Vladimirovich, MD, Cardiologist;
Lipskaya Marina Valer'evna, MD, Cardiologist

Objective. *To review the grounds of the examination of professional competence in young and mature people who underwent surgery for paroxysmal rhythm disturbances, on the basis of a comprehensive assessment of the efficiency, reliability and safety of the method of RFA in patients with highly curable cardiac arrhythmias.*
Material and methods. *Clinical features and the results of RFA in 447 patients with cardiac arrhythmias were analyzed. The 1st group consisted of 118 patients with atrioventricular nodal reentrant tachicardia (mean age 44.2±16.3 years), the 2nd group – of 108 patients with Wolff–Parkinson–White syndrome (mean age 39.0±14.3 years), the 3rd group – of 155 patients with typical atrial fibrillation (mean age 63.2±12,0 years), and the 4th group – of 66 patients with non-coronary ventricular tachycardia (mean age 51.0±18.1 years). The inclusion criteria of patients in this study was the presence of documented (ECG, Holter ECG) history of paroxysms of cardiac arrhythmias, as well as the consent of the patient for the radiofrequency ablation (RFA) of arrhythmia.*
Results. *The effectiveness of RFA in patients of the 1st group was 94.7%, after repeated RFA – 100%, there were complications in 3 (2.5%) patients. In patients of the 2nd group it was 92.6%, after re-operation – 98,1%, 6 (5.5%) patients had some complications. In patients of the 3rd group the efficacy of RFA was 93.5%, after re-operation – 100%. In patients of the 4th group the effectiveness of the first ablation amounted to 78.5%, after repeated operations – 92.5%. Complications among patients of the 3rd and 4th groups didn't develop.*
Conclusion. *The concept of highly curable heart arrhythmia is introduced. A significant proportion of patients with these arrhythmias are young and of working age, they do not have organic heart disease. High efficiency of RFA for paroxysmal disorders of rhythm, small percentage of complications and recurrences, fast professional and social rehabilitation of these patients allow to revise the existing categories of fitness in respect of persons who underwent RFA. Follow-up medical examination including endo-EFI and subsequent medical examination to determine the category of fitness for military service should be carried out not earlier than 3 months after RFA.*

Key words: highly curable heart arrhythmia; military-medical examination.

Введение

В кардиологических стационарах количество пациентов с аритмиями сердца достигает 30%. При этом зачастую нарушения сердечного ритма и проводимости являются изолированными и не сочетаются с другими структурными поражениями миокарда. Будучи в основном не жизнеугрожающими, пароксизмальные нарушения ритма в большинстве случаев являются гемодинамически значимыми и часто приводят пациента в нетрудоспособное состояние. После перенесенного приступа аритмии больной может достаточно длительное время оставаться нетрудоспособным как по причине общей астении, так и вследствие развившихся осложнений гемодинамического, тромбоэмболического или аритмогенного характера, а также по причине «ожидания» следующего пароксизма. Гемодинамические расстройства на фоне пароксизмальных нарушений ритма могут вызывать пре- и синкопальные состояния, чрезвычайно опасные для представителей целого ряда профессий [1–7].

В связи с наличием достаточно жестких требований к состоянию здоровья представителей различных силовых структур и некоторых ведомств, в которых регулярно проводится экспертиза профессиональной пригодности с алгоритмами, принятыми в Министерстве обороны (МО), становится очевидной актуальность и масштаб проблемы диагностики, лечения и экспертизы аритмий.

Учитывая достаточно высокую встречаемость аритмий в популяции, возможно, например,

рассчитать прогнозируемое количество пациентов с перечисленными нозологическими формами среди военнослужащих МО РФ и лиц призывного контингента (табл. 1).

Современные методики радиочастотной аблации и достигнутые результаты лечения больных с различными аритмиями вступают в противоречие с существующими критериями экспертизы профессиональной пригодности, которые формировались на заре развития высокотехнологичной помощи без достаточного статистического и временного анализа отдаленных результатов [5, 8–11].

Не до конца изученной остается клинико-экспертная оценка состояния здоровья у военнослужащих, проходящих службу по контракту и по призыву, с перечисленными выше аритмиями после их успешного устранения с помощью высокотехнологичных медицинских средств. Граждане призывного возраста, абитуриенты военно-учебных заведений, военнослужащие по призыву, летный состав, плавсостав Военно-морского флота, которые не имеют органических заболеваний сердца, после полного устранения аритмического синдрома в результате радиочастотной аблации (РЧА), согласно действующим нормативно-правовым документам, признаются ограниченно годными к военной службе, что делает дальнейшую их службу в некоторых родах войск, видах вооруженных сил, на целом ряде должностей и по определенным специальностям невозможной по состоянию здоровья [12].

Исходя из этого, целью данного исследования стала разработка новых подходов к определению категории годности к военной службе на основе комплексной оценки эффективности, надежности и безопасности метода РЧА у пациентов с высококурабельными аритмиями сердца.

Материал и методы

Под наблюдением находились 447 больных с различными аритмиями сердца (табл. 2). Критериями включения пациентов в настоящее исследование явились наличие документированных (ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ) в анамнезе пароксизмов наджелудочковых и желудочковых аритмий сердца, а также согласие больного на РЧА уязвимого звена аритмии. Анализировались показатели клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ). Длительность наблюдения за пациентами после РЧА колебалась от 6 мес до 6 лет.

Таблица 1

Распространенность высококурабельных аритмий в общей популяции и среди военнослужащих (расчетная)

Разновидность аритмии	Распространенность в общей популяции, %	Расчетное количество среди военнослужащих МО РФ, *n*	Расчетное количество среди лиц призывного возраста в РФ, *n*
Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии	0,2–0,25% [7]	2000–2500	6000–7500
Некоронарогенные желудочковые аритмии	0,015–0,02% [6]	≈150–200	≈600
Трепетание предсердий	0,088% [7]	≈800–1000	≈3000
ИТОГО		≈3000–3500	≈12 000

Таблица 2

Контингент обследованных больных

Характеристика больных	1-я группа, *n*=118	2-я группа, *n*=108	3-я группа, *n*=155	4-я группа, *n*=66
Средний возраст, лет	44,2±16,3	39,0±14,3	63,2±12,0	51,0±18,1
Мужчины, *n* (%)	83 (70,3)	82 (75,9)	143 (92,3)	47 (71,2)
Аритмический анамнез, лет	11,8±10,6	12,3±11,1	4,3±4,6	5,2±2,7
Средний возраст дебюта аритмии, лет	31,9±14,3	26,1±13,0	58,9±12,4	45,7±16,6

Все пациенты в зависимости от разновидности аритмии были разделены на четыре группы. В 1-ю группу вошли 118 больных с атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (АВУРТ) в возрасте 44,2±16,3 года (от 17 до 86 лет). Из них 83 (70,3%) человека – лица мужского пола и 35 (29,7 %) – женского. Средняя длительность аритмического анамнеза составила 11,8±10,6 года (от 1 года до 60 лет). Диапазон возникновения первого приступа сердцебиения оказался также весьма широким – от 14 лет до 71 года, в среднем – 31,9±14,3 года.

Во 2-ю группу вошли 108 пациентов в возрасте 39,0±14,3 года с различными вариантами предвозбуждения желудочков: у 68 больных (63,0%) диагностировался манифестирующий синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ), у 37 (34,3%) – скрытый синдром ВПУ, и у 3 пациентов (2,8%) – множественные дополнительные атриовентрикулярные соединения (ДАВС). Средняя длительность аритмического анамнеза составила 12,3±11,1 года (от 1 мес до 60 лет). В группе оказалось 26 (24,1%) женщин. Среди больных 2-й группы у 6 (5,6%) имел место электрокардиографический феномен предвозбуждения желудочков. При внутрисердечном электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) у них выявлен короткий (менее 250 мс) антероградный эффективный рефрактерный период ДАВС. Средний возраст дебюта заболевания – 26,1±13,0 года (от 7 до 56 лет).

Пациенты с типичным трепетанием предсердий (ТП) составили 3-ю группу (155 человек). Эти больные были значительно старше пациентов 1-й и 2-й групп: их средний возраст составил 63,2±12,0 года (от 27 до 90 лет). Длительность аритмического анамнеза – 4,3±4,6 года (от 1 мес до 24 лет). Средний возраст дебюта заболевания – 58,9±12,4 года (от 25 до 89 лет). У 60 (38,7%) больных имела место персистирующая форма ТП. Наибольшая доля лиц мужского пола (92,3%) пришлась на данную группу.

В 4-ю группу вошли 66 пациентов (20 женщин и 46 мужчин) в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст – 51,0±18,1 года) с частыми и гемодинамически значимыми некоронарогенными желудочковыми аритмиями сердца (НКЖАС). У 47 (71,2%) больных регистрировалась желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) (по данным ХМ ЭКГ от 5 до 50 тыс. ЖЭС в сутки), у остальных 19 (28,8%) пациентов помимо ЖЭС присутствовали неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии. Аритмический анамнез составил 5,2±2,7 года (от 1 года до 16 лет). Фармакологическая антиаритмическая терапия, включая комбинированную, у всех больных была недостаточно эффективной. Желудочковая аритмия дебютировала в возрасте 45,7±16,6 года (от 17 до 72 лет).

Обследованные больные (особенно из 1-й и 2-й групп) были в основном молодого, трудоспособного возраста (табл. 2). Заболевание у большинства пациентов с АВРТ, в особенности у больных с синдромом ВПУ, дебютировало до 30 лет. Напротив, первый приступ ТП возникал у пациентов более старшего возраста, НКЖАС появлялись преимущественно у больных зрелого возраста. В то же время примерно у 1/4 пациентов первые симптомы желудочковой аритмии возникли в молодом возрасте.

Метод эндокардиального ЭФИ и РЧА

Эндокардиальное ЭФИ проводилось после отмены антиаритмиков с учетом их периода полувыведения под легкой седацией (фентанил в дозе 0,5–1 мкг/кг/ч и дормикум в дозе 0,5 мг/кг/ч). В подавляющем большинстве случаев для постановки электрода в коронарный синус использовался доступ через левую подключичную или правую внутреннюю яремную вены. Для манипуляций в левых камерах сердца применялся трансаортальный доступ с общепринятой антикоагуляцией. При РЧА в левом предсердии – пункция межпредсердной перегородки.

Поверхностная ЭКГ в 12 отведениях и интракардиальные электрограммы (с фильтром 30–500 Гц) регистрировались с помощью 64-канальной системы Prucka CardioLab 4.0 (General Electric, США), также использовали генератор для РЧ-энергии Stockert (Biosense Webster, США), насос CoolFlow (Biosense Webster) для подачи 0,9% хлористого натрия, устройство для мультипрограммированной электрокардиостимуляции Micropace (Micropace EP Inc., США), рентгеновский ангиографический аппарат Infinix (Toshiba, Япония). Применялись диагностические и лечебные ирригационные и конвекционные электроды производства компаний Biosense Webster, Medtronic (Ирландия), St. Jude Medical (США). При использовании конвекционного электродного катетера средние параметры температуры составляли 52,4±7,7 °С, мощности – 46,9±5,4 Вт. При применении ирригационного катетера средние параметры температуры колебались в рамках 42,3±0,9 °С, мощности – 43,9±1,9 Вт.

Статистический анализ

Для оценки полученных результатов использовались методы статистического анализа: для анализа качественных признаков – χ^2-критерий Пирсона, количественных признаков – *t*-критерий Стьюдента и критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена. Показатель *p* менее 0,05 считался статистически значимым.

Результаты

При анализе ближайших и отдаленных результатов радиочастотной аблации во всех группах пациентов уже на начальном этапе была отмечена достаточно высокая эффективность метода. В таблице 3 обобщены результаты РЧА.

Результаты РЧА у больных с АВ-реципрокными тахикардиями

При анализе результатов лечения у пациентов с пароксизмальной АВУРТ выявлено, что РЧА медленной части АВ-соединения позволила радикально ликвидировать субстрат тахикардии у всех 118 больных. В течение первых 6 мес после процедуры всего лишь у 4 (3,4%) больных возобновились приступообразные сердцебиения. У 2 пациентов сердцебиение возникло в течение 1-го месяца после РЧА, у 1 – через 2 мес, и у 1 – через 4 мес после операции. При контрольном эндокардиальном ЭФИ у них верифицирован рецидив тахикардии. После повторной РЧА рецидивы АВУРТ не возникали. В ближайшем послеоперационном периоде у 3 (2,5%) пациентов развились различные осложнения. У 1 (0,8%) больного возникла проксимальная полная АВ-блокада, потребовавшая имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). Еще у 2 (1,7%) пациентов в ходе РЧА развилась АВ-блокада I степени.

Эффективность первичной РЧА у больных с АВРТ при синдроме ВПУ составила 92,6%. У 2 (1,9%) пациентов с субэпикардиальной локализацией ДАВС полностью элиминировать проведение через ДАВС не удалось. Кроме того, у 6 (5,6%) больных в первые 6 мес после операции развился рецидив тахикардии. В основном такие рецидивы возникали в течение первых 2 мес наблюдения после процедуры, всего лишь у 1 (0,9%) пациента с редкими пароксизмами АВ-реципрокной ортодромной тахикардии рецидив развился через 4 мес после оперативного вмешательства. Повторная РЧА у этих 6 больных была эффективной, рецидивов аритмии и проведения через ДАВС не наблюдалось.

В ближайшем послеоперационном периоде у 6 (5,6%) пациентов развились различные осложнения. У 1 больного с левой парасептальной локализацией ДАВС через 7 дней после РЧА развилась АВ-блокада III степени, потребовавшая имплантации постоянного ЭКС; у 1 пациента в раннем послеоперационном периоде развилась полная блокада правой ножки пучка Гиса; у 1 больного в послеоперационном периоде сформировалась пульсирующая гематома в месте пункции бедренной артерии, потребовавшая в последующем оперативного вмешательства – ушивания дефекта сосудистой стенки. У пациента с левосторонней локализацией ДАВС во время РЧА возникла транзиторная ишемическая атака. И у 2 больных с субэпикардиальной локализацией ДАВС развился гемоперикард, потребовавший применения консервативных методов лечения.

Результаты у больных с типичным ТП после РЧА кавотрикуспидального перешейка

РЧА истмусзависимого ТП позволила избавить от аритмического синдрома 145 (93,5%) больных из 155, а после повторной процедуры

Таблица 3

Результаты радиочастотной аблации у больных с высококурабельными аритмиями сердца

Результат операции	1-я группа (АВУРТ), *n*=118	2-я группа (АВРТ при синдроме ВПУ), *n*=108	3-я группа (трепетание предсердий), *n*=155	4-я группа (желудочковые аритмии), *n*=66
Эффективность после первой РЧА, *n* (%)	114 (96,6)	100 (92,6)	145 (93,5)	52 (78,8)
Осложнения, *n* (%)	3 (2,5)	6 (5,6)	0 (0)	0 (0)
Эффективность после повторной РЧА, *n* (%)	118 (100)	106 (98,1)	153 (98,7)	61 (92,4)

рецидивы ТП возникли только у 2 пациентов (1,3%). Критерием эффективности операции РЧА явилось достижение локальных и динамических признаков полной двунаправленной блокады проведения в кавотрикуспидальном перешейке. Рецидив ТП развился у 10 (6,5%) больных в течение первых 6 мес после РЧА. После повторной РЧА рецидивы ТП возникли всего лишь у 2 пациентов (1,3%). В этой группе больных с интра- и постоперационными осложнениями не было.

Результаты РЧА у больных с некоронарогенными желудочковыми аритмиями сердца

Перед эндокардиальным ЭФИ и РЧА с целью предварительного определения локализации источника НКЖАС и планирования предстоящей операции проводился тщательный анализ морфологии желудочкового экстрасистолического комплекса по поверхностной ЭКГ в 12 отведениях. На 1-м этапе выясняли, располагается ли источник НКЖАС в выносящем тракте сердца. Как известно, характерными ЭКГ-признаками источниика НКЖАС из выносящего тракта желудочков являются неспецифические признаки комплекса *QRS* в I стандартном отведении, зубец *R* в отведениях II, III и aVF, зубец *S* в отведении aVR и в подавляющем большинстве случаев в отведении aVL.

На 2-м этапе определяли сторону локализации очага – правый или левый желудочек. Для этого оценивали переходную зону и время внутреннего отклонения. При левожелудочковых экстрасистолах переходная зона, как правило, располагается в отведениях V1–V3; интервал внутреннего отклонения имеет нормальную продолжительность в отведениях V5, V6 (не более 0,05 с), а в отведениях V1, V2 значительно превышает 0,03 с. При правожелудочковых экстрасистолах переходная зона обычно начинается после V3; интервал внутреннего отклонения значительно увеличен в отведениях V5, V6 (более 0,06 с), а в отведениях V1, V2 составляет менее 0,03 с. Чувствительность 2-го этапа дооперационной топической диагностики составила 95%.

В результате РЧА, выполненной у 52 (78,8%) больных из 66, удалось полностью элиминировать источник НКЖАС. Наилучшие результаты (более 90%) были получены в ходе РЧА при локализации очага аритмии в области выводного тракта правого и левого желудочков. У 2 (3,0%) пациентов выявлено рецидивирование аритмии. Ретроспективный углубленный анализ поверхностной ЭКГ показал, что в дооперационном периоде у этих пациентов существовало более одного морфологического типа желудочковой аритмии. Операция РЧА выполнялась по поводу преобладающей в количественном плане экстрасистолии и была успешна, но в послеоперационном периоде у описываемых больных ЖЭС, бывшие до этого единичными за сутки, становились клинически значимыми как в количественном, так и в качественном отношении. При топической диагностике верифицировалась совершенно другая локализация ЖЭС. У этих пациентов выполнялась повторная РЧА с полной элиминацией источника ЖЭС, после чего 59 (89,4%) пациентов из 66 не испытывали клинических проявлений аритмического синдрома. При контрольной ЭКГ и ХМ ЭКГ у данных больных желудочковая аритмия не выявлялась. Осложнения при РЧА у пациентов с НКЖАС отсутствовали.

Анализ параметров качества жизни (КЖ) пациентов позволяет провести субъективную оценку результатов операции на основе самочувствия больных с аритмиями сердца. Полученные результаты тестов-опросников показали значительное улучшение параметров КЖ через 2 мес после операции в сравнении с дооперационным периодом. Также выявлена отчетливая положительная динамика социальной и трудовой реабилитации, так как через полгода после выполненной РЧА отсутствовали различия между параметрами КЖ у оперированных пациентов по сравнению с показателями общей популяции людей [13]. Существенных изменений параметров КЖ через год после операции, по сравнению с данными, полученными через 6 мес, не произошло. При наблюдении в течение более 5 лет за пациентами после РЧА по поводу радикально устранимых аритмий отмечено сохранение высоких показателей КЖ.

Обсуждение

Среднее распространение устранимых аритмий у пациентов молодого и зрелого возраста достигает существенных показателей, в связи с чем ожидаемое количество больных ежегодно достигает десятка тысяч человек. В последние десятилетия РЧА субстрата аритмии стала приоритетным методом лечения пациентов с АВУРТ, синдромом ВПУ, истмусзависимым ТП и НКЖАС. Средняя эффективность проце-

дуры РЧА у больных с АВУРТ, по данным различных авторов, составляет 93–98%, рецидивы аритмии возникают в 3–7% случаев, частота осложнений не превышает 2% [2, 4, 10, 11, 14, 15]. В указанных исследованиях к осложнениям РЧА в основном относят ятрогенную АВ-блокаду II и III степени, потребовавшую имплантации ЭКС. В данной работе эффективность первой операции у больных с АВУРТ составила 96,6%, а после повторной РЧА – 100%; АВ-блокада III степени развилась у 1 (0,8%) пациента, что в целом укладывается в общую статистику.

Успешное устранение проведения по ДАВС как причины АВРТ у пациентов с синдромом ВПУ, по данным различных источников, происходит в 90–98% случаев, а рецидив аритмии возникает в 5–8% [3, 10, 11, 14, 15]. В данном исследовании после первой операции у больных с синдромом ВПУ эффективность составила 92,6%, после повторной – 98,1%.

По данным крупного исследования MERFS (Multicentre European RadioFrequency Survey), посвященного осложнениям после РЧА, общее количество осложнений составляло 5,1%, летальность – 0,1% [15]. В данной работе летальные исходы отсутствовали, а осложнения возникли у 5,5% пациентов. АВ-блокада III степени, потребовавшая имплантации ЭКС, развилась у 1 (0,9%) пациента; согласно данным литературы, частота возникновения полной АВ-блокады при хирургическом лечении этой патологии составляет от 0,17 до 1,0% [3, 14, 15].

Использование орошаемых катетеров у больных с истмусзависимым ТП в последние годы позволяет достичь полного двунаправленного блока проведения в нижнем перешейке более чем у 90% пациентов, что полностью избавляет их от рецидивов истмусзависимого ТП [5, 11, 16]. В данном исследовании эффективность РЧА правого истмуса составила 93,5%. После повторной РЧА рецидивы типичного ТП зарегистрированы у 2 (1,3%) пациентов (суммарная эффективность – 98,7 %). Основными причинами затруднений в достижении полного двунаправленного блока проведения в нижнем перешейке, как правило, являются анатомические факторы: толстый миокард в области перешейка, наличие дивертикулов, карманов, повышенная трабекулярность [11, 16].

Интраоперационных и постоперационных осложнений при РЧА у больных с истмусзависимым ТП не было.

Частота успешного устранения НКЖАС, по данным различных источников, достигает 90–98% [9, 17], а рецидивы возникают в 5–8% случаев. В данной работе общая эффективность операции РЧА составила 89,4%. А результаты лечения НКЖАС незначительно уступают данным других авторов. Это отчасти обусловлено отсутствием в ФКУ МУНКЦ систем нефлюороскопического картирования и навигации, а также внутрисердечной эхолокации, позволяющих ультраточно локализовать желудочковые аритмии с меньшими временными затратами на проведение флюороскопии и самой операции.

Комплексная оценка параметров КЖ позволяет интегрально оценивать состояние пациентов с аритмиями сердца. Поэтому в последние десятилетия пристальное внимание уделяют изучению КЖ больных с аритмиями [2–4, 18]. Результаты этих исследований показали значительное улучшение параметров КЖ уже через 2 мес после операции по сравнению с показателями дооперационного периода. При дальнейшем наблюдении была выявлена отчетливая положительная динамика: через полгода после РЧА отсутствовали различия между параметрами КЖ у обследованных и общими показателями по Российской Федерации. Существенных изменений параметров КЖ через 1 год после операции по сравнению с данными, полученными через 6 мес, не произошло [18]. Соотношение между показателями эффективности операции и частотой возникновения осложнений при РЧА у больных с АВРТ, истмусзависимым ТП и НКЖАС, а также отсутствие данных о негативном влиянии этой операции на физическую и умственную работоспособность больных дает основание отнести перечисленные выше аритмии к высококурабельным формам расстройств сердечного ритма (ВКФРСР). При длительном наблюдении (более 5 лет) за пациентами после РЧА по поводу ВКФРСР отмечено сохранение высоких показателей КЖ, что свидетельствует об отсутствии формирования структурных изменений в миокарде и проводящих путях.

В настоящее время, согласно действующим нормативно-правовым актам, граждане, призывающиеся на военную службу и военнослужащие по призыву при наличии перечисленных ВКФРСР даже после успешной операции РЧА признаются ограниченно годными либо не годными к военной службе [12]. Многолетний опыт интервенционного лечения больных с ВКФРСР в медицинских учреждениях Минздрава, РАН,

Министерства обороны РФ доказал его высокую эффективность (более 95%) и безопасность.

На основании вышеизложенного в настоящее время сформировались основания для пересмотра прежних подходов к экспертной оценке состояния здоровья и профессиональной пригодности таких пациентов. Мы считаем, что военнослужащий или гражданин, призывающийся на военную службу, которому была успешно выполнена операция по поводу ВКФРСР, может в полной мере исполнять свои служебные обязанности без каких-либо ограничений, в связи с чем предлагаем проводить контрольное медицинское обследование с обязательным проведением эндокардиального ЭФИ и последующим медицинским освидетельствованием через 6 мес после операции. Например, в армии США пациент после успешной операции РЧА по поводу АВРТ/АВУРТ признается годным к военной службе (при отсутствии рецидива тахиаритмии в течение 3 мес после операции) [19].

Выводы

1. Катетерная РЧА при синдроме ВПУ, АВУРТ, НКЖАС и типичном ТП, являясь эффективным и безопасным методом лечения, позволяет полностью и в короткий срок восстановить работоспособность у большинства пациентов. Контрольное медицинское освидетельствование с целью определения категории годности к военной службе или профессиональной пригодности целесообразно проводить не ранее 3 мес после операции.

2. Аритмии сердца у лиц, относящихся к наиболее трудоспособной части населения (молодого и среднего возраста), зачастую не сочетаются с другими структурными изменениями миокарда. После успешной РЧА такие пациенты могут быть признаны здоровыми и полностью восстановившими трудоспособность. Лица призывного возраста имеют возможность поступать на военную службу, то есть выполнять свой конституционный долг, либо продолжать военную службу (ранее служившие), что поспособствует повышению обороноспособности страны, сохранению в строю или на производстве высококлассных специалистов.

3. Анализ КЖ пациентов, перенесших операцию РЧА по поводу нарушений ритма, свидетельствует о существенном улучшении самочувствия больных уже через 2 мес после операции. Показатели КЖ прооперированных сравнялись с параметрами практически здоровых людей к 6-му месяцу послеоперационного мониторинга.

4. На основании высокой эффективности операций, низкой частоты возникновения осложнений и рецидивов при РЧА у больных с АВРТ, истмусзависимым ТП и НКЖАС, а также отсутствия данных о негативном влиянии данной процедуры на физическую и умственную работоспособность больных предлагается ввести в обиход определение «высококурабельные формы расстройств сердечного ритма».

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Волошко С.В. Новые подходы к оценке категории годности к военной службе у военнослужащих с суправентрикулярными реципрокными тахикардиями после радиочастотной абляции. Автореф. дис. ... к-та мед. наук. М.; 2008.
2. Горбатов Е.А. Качество жизни, эхокардиографические показатели и вариабельность сердечного ритма пациентов с атриовентрикулярными узловыми реципрокными тахикардиями до и в течение 1 года после модификации медленной части атриовентрикулярного соединения. Автореф. дис. ... к-та мед. наук. М.; 2004.
3. Рыбаченко М.С. Качество жизни, эхокардиографические показатели и вариабельность сердечного ритма у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта до и в течение одного года после радиочастотной катетерной абляции дополнительного атриовентрикулярного соединения. Автореф. дис. ... к-та мед. наук. М.; 2007.
4. Симоненко В.Б., Кувшинов К.Э., Стеклов В.И. и др. О военно-врачебной экспертизе у больных с пароксизмальными наджелудочковыми реципрокными тахикардиями. *Воен.-мед. журнал.* 2013; 11: 40–7.
5. Стеклов В.И. Оценка факторов риска развития фибрилляции предсердий у больных с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка. *Воен.-мед. журнал.* 2012; 2: 30–7.
6. Bourke J.P., Doig J.C. Ventricular tachyarrhythmias in the normal heart. New York; 1998.
7. Orejarena L.A., Vidaillet H. Jr, De Stefano F. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *JACC.* 1998; 31 (1): 150–7.
8. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Рзаев Ф.Г., Носкова М.В. Электрофизиологические механизмы и результаты радиочастотной аблации желудочковых аритмий из выводного отдела левого желудочка. *Анналы аритмологии.* 2005; 1: 44–51.
9. Половинка В.С., Демьяненко А.В., Стеклов В.И. и др. Инновационные методы лечения желудочковых аритмий сердца. *Воен.-мед. журнал.* 2014; 11.
10. Brugada J., Matas M., Mont L. et al. One thousand consecutive radiofrequency ablation procedures: indications, results and complications. *Rev. Espagnola Cardiol.* 1996; 49: 810–4.
11. Spector P., Reynolds M.R., Calkins H. et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (5): 671–9.
12. Положение о военно-врачебной экспертизе, утвержденное постановлением Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565.
13. Новик А.А., Ионова Т.Н. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; 2002.
14. Максимов Д.Б., Дурманов С.С., Козлов С.С. и др. Анализ осложнений радиочастотных катетерных аблаций. *Вестник аритмологии.* 2012; 69: 11–5.
15. Calkins H., Yong P., Miller J.M. et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycar-

dia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. *Circulation*. 1999; 99 (2): 262–70.
16. Ревишвили А.Ш., Сергуладзе С.Ю., Шмуль А.В., Лабарткава Е.З. и др. Вариантная анатомия нижних перешейков сердца. *Анналы аритмологии*. 2007; 3: 16–22.
17. Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Джетыбаева С.К. Топическая диагностика и лечение сложных форм аритмий сердца с использованием нефлюороскопической системы трехмерного картирования. *Анналы аритмологии*. 2005; 1: 60–9.
18. Симоненко В.Б., Стеклов В.И. Исследование качества жизни у кардиологических больных. *Клиническая медицина*. 2007; 3: 11–5.
19. Department of Defense USA. Instruction number 6130.03. Medical standards for appointment, enlistment, or induction in the Military Services. http://inrecruiting.net/MEPS/DODI%20JUL12.pdf/ (дата обращения 11.07.2013).

References

1. Voloshko S.V. New approaches to the evaluation of categories of ability for military service of soldiers with supraventricular reciprocal tachycardia after radiofrequency ablation. Cand. med. sci. Thesises of diss. Moscow; 2008 (in Russian).
2. Gorbatov E.A. Quality of life, echocardiographic parameters and heart rhythm variation in patients with atrioventricular nodal reciprocal tachycardia before and 1 year after modification of slow AV pathway. Cand. med. sci. Thesises of diss. Moscow; 2004 (in Russian).
3. Rybachenko M.S. Quality of life, echocardiographic parameters and heart rate variability in patients with Wolff–Parkinson–White syndrome before and one year after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular additional pathways. Cand. med. sci. Thesises of diss. Moscow; 2007 (in Russian).
4. Simonenko V.B., Kuvshinov K.E., Steklov V.I. et al. About the military-medical examination in patients with paroxysmal supraventricular reciprocating tachycardia. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 11: 40–7 (in Russian).
5. Steklov V.I. Evaluation of atrial fibrillation risk factors in patients with typical atrial flutter after radiofrequency ablation of the cavotricuspid isthmus. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 2: 30–7 (in Russian).
6. Bourke J.P., Doig J.C. Ventricular tachyarrhythmias in the normal heart. New York; 1998.
7. Orejarena L.A., Vidaillet H. Jr, De Stefano F. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *JACC*. 1998; 31 (1): 150–7.
8. Revishvili A.Sh., Artyukhina E.A., Rzaev F.G., Noskova M.V. Electrophysiological mechanisms and results of radiofrequency ablation of ventricular arrhythmias from left ventricular outflow tracts. *Annaly aritmologii*. 2005; 1: 44–51 (in Russian).
9. Polovinka V.S., Dem'yanenko A.V., Steklov V.I. et al. Innovative treatment methods of ventricular arrhythmias. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 11.
10. Brugada J., Matas M., Mont L. et al. One thousand consecutive radiofrequency ablation procedures: indications, results and complications. *Rev. Espagnola Cardiol*. 1996; 49: 810–4.
11. Spector P., Reynolds M.R., Calkins H. at al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol*. 2009; 104 (5): 671–9.
12. The act of the military-medical examination approved by the Resolution of the Russian Government from July 4, 2013 № 565 (in Russian).
13. Novik A.A., Ionova T.N. Guidelines for quality of life research in medicine. Saint-Petersburg: Neva; 2002.
14. Maksimov D.B., Durmanov S.S., Kozlov S.S. et al. Analysis of complications of radiofrequency ablation. *Vestnik aritmologii*. 2012; 69: 11–5 (in Russian).
15. Calkins H., Yong P., Miller J.M. et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. *Circulation*. 1999; 99 (2): 262–70.
16. Revishvili A.Sh., Serguladze S.Yu., Shmul' A.V., Labartkava E.Z. et al. Variant anatomy of the lower isthmus of the heart. *Annaly aritmologii*. 2007; 3: 16–22 (in Russian).
17. Revishvili A.Sh. Rzaev F.G., Dzhetybaeva S.K. Topical diagnosis and treatment of complex forms of cardiac arrhythmias with using of three-dimensional nonfluoroscopic mapping system. *Annaly aritmologii*. 2005; 1: 60–9 (in Russian).
18. Simonenko V.B., Steklov V.I. Quality of life in cardiologic patients. *Klinicheskaya meditsina*. 2007; 3: 11–5 (in Russian).
19. Department of Defense USA. Instruction number 6130.03. Medical standards for appointment, enlistment, or induction in the Military Services. Available at: http://inrecruiting.net/MEPS/DODI%20JUL12.pdf/ (accessed 11 July 2013).

Поступила 29.06.2015
Подписана в печать 15.09.2015

УДК 616.126.4-089.168:616.12-008.311
DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.6

УСТРАНЕНИЕ ИНЦИЗИОННЫХ ТАХИКАРДИЙ У ПАЦИЕНТА С АТРИОФАСЦИКУЛЯРНЫМ ТРАКТОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ И ЭЛЕКТРОДЕСТРУКЦИИ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Тип статьи: клинический случай

Е.А. Артюхина, И.В. Проничева, А.Ш. Ревишвили

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

Артюхина Елена Александровна, доктор мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;
e-mail: artelena.71@mail.ru;
Проничева Ирена Владимировна, канд. мед. наук, кардиолог;
Ревишвили Амиран Шотаевич, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением

Представленный случай демонстрирует успешное устранение трех видов инцизионного трепетания предсердий у пациентки, перенесшей в молодом возрасте операцию изоляции атриовентрикулярного соединения с криодеструкцией проксимального отдела атриовентрикулярного соединения и катетерной электродеструкцией пучка Гиса – по методике, использовавшейся в те годы для лечения некоторых видов синдрома предвозбуждения желудочков. При этом признаки преэкзитации желудочков на ЭКГ сохранялись, но тахикардии у пациентки не отмечалось. В последующем, через 10 лет, зафиксировано атипичное трепетание предсердий, по поводу чего больная поступила в отделение хирургического лечения тахиаритмий для устранения тахиаритмии. С помощью интрейнмент-стимуляции были выполнены воздействия в области кавотрикуспидального перешейка, а также по латеральной стенке правого предсердия от верхней полой вены до рубца на правом предсердии и от этого рубца до нижней полой вены. Были устранены атипичные трепетания предсердий с длиной цикла 275, 350 и 455 мс.
Катетерная аблация позволяет успешно устранять инцизионные тахиаритмии, при этом проведение по атриофасцикулярному тракту может сохраняться десятилетиями, так как их анатомический субстрат включает элементы нормальной проводящей системы сердца.

Ключевые слова: атриофасцикулярный тракт; инцизионные аритмии; атипичное трепетание предсердий; радиочастотная аблация; электроимпульсная деструкция.

ELIMINATION OF INCISIONAL TACHYCARDIAS IN A PATIENT WITH ATRIOFASCICULAR TRACT AFTER SURGICAL ISOLATION AND ELECTRIC DESTRUCTION OF ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION

E.A. Artyukhina, I.V. Pronicheva, A.Sh. Revishvili

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

Artyukhina Elena Aleksandrovna, MD, PhD, DSc, Cardiovascular Surgeon; e-mail: artelena.71@mail.ru;
Pronicheva Irena Vladimirovna, MD, PhD, Cardiologist;
Revishvili Amiran Shotaevich, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief of Department

The case of a female patient, 53 years old, shows effective elimination of 3 types of incisional atrial flutters. At young age the patient underwent surgical isolation of atrioventricular (AV) node with cryoablation of the proximal part of AV node conduction and His bundle ablation – according to the technique used at that time for treatment of Wolff–Parkinson–White pattern. On the electrocardiogram the signs of cardiac preexcitation remained, but tachycardia was not reported anymore. After 10 years atypical atrial flutter was reported, so the patient went to the Department of surgical treatment of tachyarrhythmias in Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery to eliminate tachyarrhythmia. Using entrainment pacing a series of radiofrequency influences in the area of caval tricuspid isthmus was performed, as well as on the lateral wall of right atrium from the superior vena cava to the scar on the right atrium and from the scar to the inferior vena cava. Atypical atrial flutters with a cycle length of 275, 350 and 455 ms were eliminated.
Catheter ablation can successfully resolve incisional tachycardia, wherein atriofascicular (Mahaim) accessory pathways conduction may remain for decades because their anatomic substrate includes elements of regular conducting system of the heart.

Key words: atriofascicular tract; incisional arrythmias, atypical atrial flutter; radiofrequency catheter ablation; electric pulse destruction.

Введение

В настоящее время катетерная аблация является методом, при помощи которого успешно устраняются почти все виды тахиаритмий, включая аритмии, возникающие у пациентов после операций на открытом сердце.

Однако в 1980-е гг. во всем мире, включая и Россию, для устранения симптоматичных тахиаритмий использовались техники на открытом сердце, в том числе и с использованием различных видов альтернативной энергии: рассечение эндомиокарда непосредственно скальпелем, криовоздействие, лазерная фотоаблация, электрокоагуляция, а также сочетание этих методов [1]. Кроме того, некоторые аспекты механизмов и субстрата аритмий были недостаточно изучены. Но несмотря на это, использовавшиеся

хирургические методы и внедрявшиеся в практику катетерные технологии могли избавить пациентов от клинически значимых тахикардий.

Больные, перенесшие операцию на открытом сердце, имеют риск возникновения других нарушений ритма, несмотря на отсутствие исходной аномалии сердца. Важную роль в возникновении аритмий может иметь и электрическое повреждение сердца, связанное, например, с использованием электроимпульсной деструкции проводящей системы, применявшейся в 80-е гг. прошлого столетия.

Представленный случай демонстрирует успешное устранение трех видов инцизионного трепетания предсердий (ТП) у пациентки, перенесшей в молодом возрасте операцию изоляции атриовентрикулярного соединения (АВС) с криодеструкцией проксимального отдела АВС и катетерной электродеструкцией пучка Гиса. Данная методика использовалась в прошлом для лечения некоторых видов синдрома предвозбуждения желудочков.

Клинический случай

Пациентка Х. 53 лет была госпитализирована с жалобами на перебои в работе сердца, ритмичное и неритмичное сердцебиение, учащение ритма до 150 уд/мин.

Из анамнеза. Пациентка считает себя больной с 13 лет, когда ее стали беспокоить приступы учащенного ритмичного сердцебиения, которые купировались вагусными пробами, а в дальнейшем – приемом β-блокаторов или внутривенно введением новокаинамида. На ЭКГ регистрировалась Δ-волна (рис. 1).

В 1988 г., когда пациентке было 28 лет, она прошла в НЦССХ им. А.Н. Бакулева инвазивное эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) по поводу манифестирующего синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта и жалоб на пароксизмальную тахикардию. Выявлено наличие двойных путей атриовентрикулярного (АВ) проведения и атриофасцикулярного тракта (АФТ). В условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии выполнена операция изоляции АВС с криодеструкцией проксимального отдела АВС, а затем в условиях рентгеноперационной – чрезвенозная электроимпульсная деструкция пучка Гиса с целью устранить ретроградное проведение в АВС и исключить возможность формирования риентри тахикардии. В послеоперационном периоде при наличии признаков преэкзитации желудочков на ЭКГ тахикардии у пациентки не отмечалось.

С 1997 г. больную стало беспокоить учащенное ритмичное и аритмичное сердцебиение, прекращавшееся поначалу самостоятельно. С течением времени такие приступы участились, увеличилась их продолжительность, пациентка периодически принимала кордарон, который оказывал положительный эффект. На ЭКГ зафиксировано атипичное ТП.

В ноябре 2011 г. состояние больной ухудшилось, синусовый ритм не восстанавливался. Кордарон принимался на постоянной основе. Пациентка поступила в отделение хирургического лечения тахиаритмий для устранения аритмии.

Проведенное ЭКГ-обследование показало атипичное ТП с частотой сердечных сокращений 90 уд/мин и проведением по дополнительному пути, комплекс *QRS* с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру выявлено постоянное атипичное ТП с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 85–112 уд/мин.

Результаты ЭхоКГ: увеличение полостей сердца; правое предсердие (ПП) увеличено (4,6×5,3) см; трикуспидальный клапан: регургитация II степени; расчетное давление в правом желудочке (ПЖ) – 36 мм рт. ст.; митральный клапан: регургитация II степени; левый желудочек: толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – 0,9 см, конечный систолический размер – 4,6 см, конечный диастолический размер – 6 см, конечный диастолический объем –

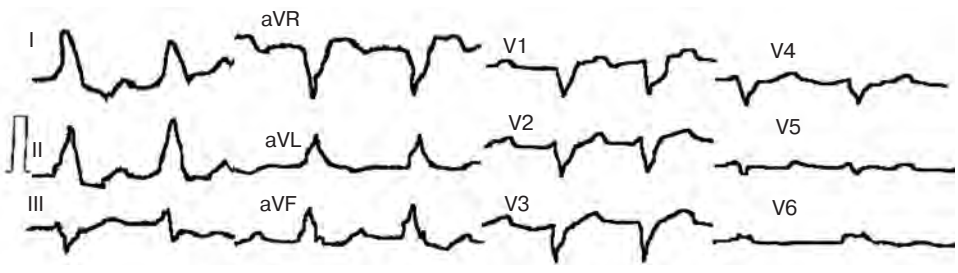


Рис 1. Электрокардиограмма пациентки с атипичным трепетанием предсердий и проведением по атриофасцикулярному тракту

171 мл, конечный систолический объем – 96 мл, ударный объем – 75 мл, фракция выброса (по формуле Тейхольца) – 44%.

Протокол радиочастотной аблации (РЧА) и ЭФИ

Пациентка доставлена в рентгеноперационную на атипичном ТП с ЧЖС 80–120 уд/мин. Под комбинированной анестезией по методике Сельдингера пунктированы правая бедренная и левая подключичная вены. Проведены электроды: 10-полюсный управляемый диагностический в коронарный синус и аблационный холодовой Termo Cool (Biosense Webster, США) в ПП. Длина цикла (ДЦ) ТП – 280 мс с проведением на желудочки 1:1 и 2:1. ЭФИ проводилось на 64-канальном комплексе Prucka Cardiolab 4.0 (General Electric, США).

Выполенена интрейнмент-стимуляция в нескольких отделах ПП. Положительный интрейнмент отмечен в области кавотрикуспидального перешейка. В септальной части перешейка произведена серия радиочастотных воздействий с эффектом удлинения ДЦ до 350 мс и изменением фронта активации. Электрод смещен в область переднелатеральной стенки ПП, где верифицирована зона послеоперационного рубца (разрез на ПП). От этой зоны до нижней полой вены произведена серия линейных воздействий, также с эффектом удлинения ДЦ до 455 мс (рис. 2). Продолжена линия воздействий от зоны рубца до верхней полой вены с эффектом восстановления синусового ритма.

Параметры РЧА: температура 40–44 °С, мощность 38–40 Вт, общее время проведения процедуры – 26 мин. Длительность флюороскопии – 18 мин.

При проведении ЭФИ после РЧА зафиксированы ретроградно – вентрикулоатриальная диссоциация, антероградно – проведение по АФТ. Антеградный эффективный рефрактерный период АФТ – 280 мс, антеградная точка Венкебаха АФТ – 300 мс. После введения 500 мг новокаинамида отмечалось временное прекращение антеградного проведения по АФТ с появлением узлового ритма с ЧЖС 38–40 уд/мин. Частой и сверхчастой стимуляцией нарушений ритма не индуцировалось.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на синусовом ритме, рекомендован обязательный прием β-блокаторов и антикоагулянтов в течение 3–6 мес.

Обсуждение

Изучение нодовентрикулярных трактов началось в далеком 1937 г., когда I. Mahaim и A. Bennett впервые описали существование островков проводящей ткани, распространяющихся от АВ-узла к миокарду желудочков [2].

При их дальнейшем исследовании стало очевидно, что большинство трактов в реальности берут начало не в АВ-узле, а в стенке ПП и заканчиваются в правой ножке пучка Гиса, то есть это не нодовентрикулярные и/или нодофасцикулярные волокна, как предполагали ранее, а АВ-тракты и/или АФТ [3]. Проведение импульса по АФТ обеспечивает опережающее возбуждение ПЖ и, следовательно, формирование в период приступа тахикардии комплексов *QRS* в виде блокады левой ножки пучка Гиса с отклонением электрической оси *QRS* влево. Потенциал Н на электрограмме пучка Гиса не предшествует тахикардическим комплексам *QRS*, что указывает на антероградное движение импульса в обход ствола пучка Гиса по АФТ к правому желудочку. Ретроградное проведение осуществляется через систему Гиса–Пуркинье к АВ-узлу, где замыкается круг риентри. А значит, предсердия не всегда включаются в этот круг, что исключает появление инвертированных волн *P'* [4].

Первые операции по пересечению волокон Махейма у некоторых больных, страдающих приступами характерной реципрокной тахикардии, подтвердили именно такое расположение [5]. Учитывая, что ретроградным проведением при антидромной тахикардии, связанной с АФТ, являются быстрые пути проведения, устранение проведения по быстрым путям успешно устраняло тахикардию. При этом проведение по АФТ сохранялось [6].

В последующем были описаны различные варианты механизмов тахикардий с участием волокон Махейма, что обусловило сложности хирургического лечения данного вида аритмий. Были также представлены случаи электрической деструкции волокон на открытом сердце [7, 8].

С развитием методики катетерной деструкции субстратов аритмий, впервые использованной в 1978 г. доктором J. Vedel, была предпринята попытка по аблации пучка Гиса [9]. Но данная методика не получила широкого распространения в силу ограничения, связанного с высоким риском имплантации искусственного водителя ритма. В дальнейшем, после того как M. Haissaguerre et al. успешно применили трансвенозную

катетерную фульгурацию у больных с АФС, она стала использоваться шире [10].

В НЦССХ им А.Н. Бакулева Л.А. Бокерия и А.Ш. Ревишвили впервые использовали открытые методики по устранению истинных и псевдоволокон Махейма (в условиях нормотермического искусственного кровообращения) при постоянной индукции тахикардии путем программированной стимуляции. После вскрытия ПП рассекался миокард в области

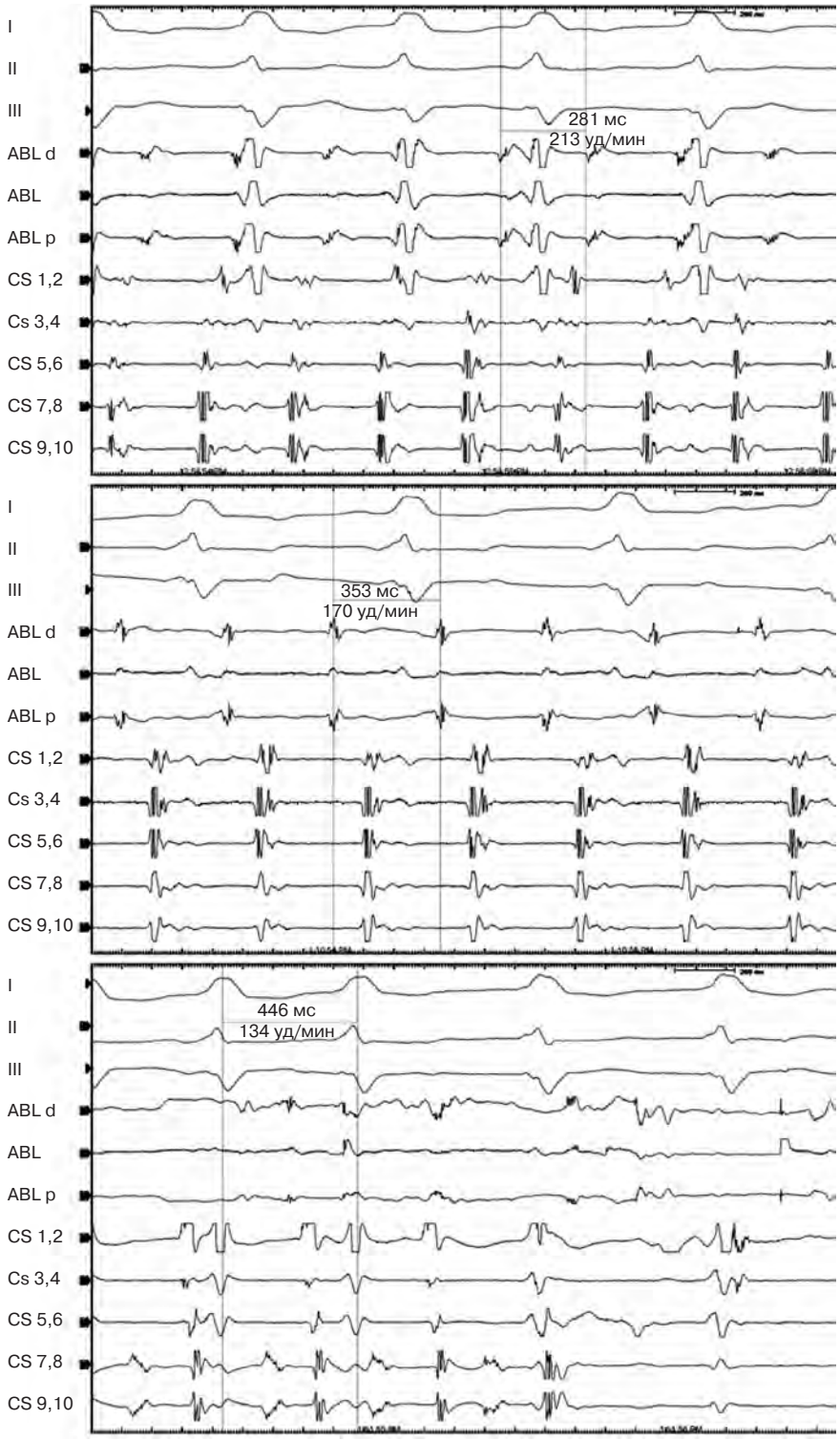


Рис. 2. Электрограммы трех видов атипичного трепетания предсердий:

а – с длиной цикла 281 мс; *б* – с длиной цикла 353 мс; *в* – с длиной цикла 446 мс.

I, II, III – отведения ЭКГ; ABL – электрограмма с аблационного электрода; CS – электрограмма с электрода, размещенного в коронарном синусе

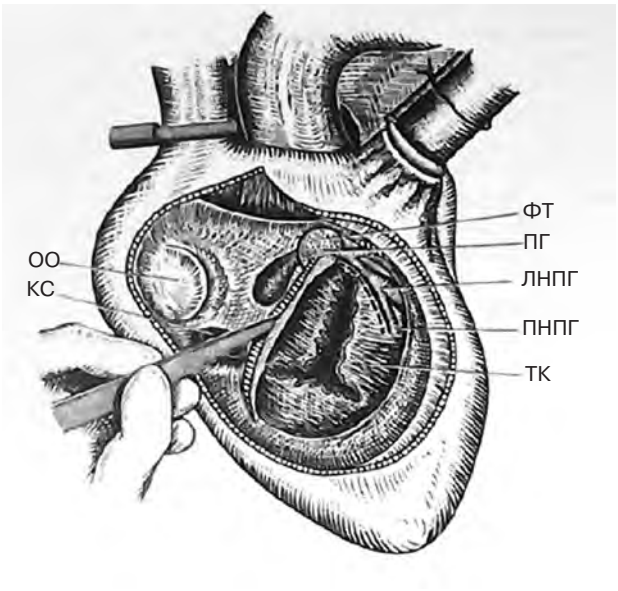


Рис. 3. Операция изоляции атриовентрикулярного соединения (Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, К.А. Абдраманов, 1993 г.).
ОО – овальное окно; КС – коронарный синус; ФТ – фиброзный треугольник; ПГ – пучок Гиса; ЛНПГ и ПНПГ – левая и правая ножки пучка Гиса; ТК – трехстворчатый клапан

треугольника Коха. Дозированной электрокоагуляцией отсепаровывали тело узла, не повреждая его. Под основанием предсердно-желудочкового узла и вдоль нижнего края пучка Гиса и его правой ножки надсекали эндомиокард. После этого проводили криовоздействие при температуре –60 °С в области центрального фиброзного тела (рис. 3) [1].

В дальнейшем, с усовершенствованием катетерных методик, была доказана эффективность именно катетерной аблации [11]. А в настоящее время разработано множество различных техник устранения предсердно-желудочковых соединений, включая АФТ, – конвекционные, холодовые, криоаблация, в ряде случаев используется эпикардиальный доступ [12–14]. Описаны случаи успешного устранения АФТ и у пациентов с врожденными пороками сердца, например с аномалией Эбштейна, и у пациентов детского возраста. С течением времени изменились также и представления об электрофизиологических свойствах трактов Махейма.

Заключение

Инцизионные аритмии, возникающие у пациента в отдаленном послеоперационном периоде, связаны не только с хирургическими разрезами на ПП, но и с появлением расширенных полостей сердца в результате электротравмы после электроимпульсной деструкции пучка Гиса, а также, вероятно, с постоянной активацией миокарда желудочков не через АВС, а через АФТ даже при отсутствии тахикардии, обусловленной дополнительными путями проведения. Катетерная аблация позволяет успешно устранить инцизионные тахиаритмии, при этом проведение по АФТ может сохраняться десятилетиями, так как их анатомический субстрат включает элементы нормальной проводящей системы сердца.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Абдрахманов К.А. Диагностика и хирургическое лечение тахикардий у больных с нодовентрикулярными волокнами. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1993; 1: 9–14.
2. Mahaim I., Bennett A. Nouvelle recherches surles connexions superieures de la branche gauche du faiscesu de His–Tawara avec cloison interventriculaire. *Cardiologia*. 1938; 1: 61–7.
3. Tchou P., Lehmann M.H., Jazayeri M., Akhtar M. Atriofascicular connection or a nodoventricular Mahaim fiber? Electrophysiologic elucidation of the pathway and associated reentrant circuit. *Circulation*. 1988; 77: 837–48.
4. Haissaguerre M., Cauchemez B., Marcus F. Characteristics of the ventricular insertion sites of accessory pathways with anterograde decremental conduction properties. *Circulation*. 1995; 91: 1077–85.
5. Klein G.J., Guiraudon G.M., Kerr C.R., Sharma A.D., Yee R., Szabo T., Yeung J.A.Y. 'Nodoventricular' accessory pathway: evidence for a distinct accessory atrioventricular pathway with atrioventricular node-like properties. *JACC*. 1988; 11: 1035–40.
6. Kuck K., Blackburn M., Ouyang F. et al. Retrograde accessory pathway potential recording through a novel quadripolar-tip electrode ablation catheter. *Eur. J. Cardiac Pacing Electrophysiol.* 1996; 6 (1): 64.
7. Джонсон Д. Предсердные тахикардии и нодовентрикулярные волокна. *Кардиология*. 1990; 3 (11): 60–2.
8. Guiraudon C.M., Guiraudon G.M., Klein G.J. Histologic evidence for an accessory atrioventricular pathway with AV-node-like morphology. *Circulation*. 1988; 78 (Suppl. 2): 40.
9. Bhandari A., Morady F., Shen E.N., Schwartz A.B., Botvinick E., Scheinman M.M. Catheter-induced His bundle ablation in a patient with reentrant tachycardia associated with a nodoventricular tract. *JACC*. 1984; 4 (3): 611.
10. Haissaguerre M., Warin J.F., Le Metayer P., Maraud L., de Roy L., Montserrat P., Massiere J.P. Catheter ablation of Mahaim fibers with preservation of atrioventricular nodal conduction. *Circulation*. 1990; 82 (2): 418.
11. Klein L.S., Hackett F.K., Zipes D.P., Miles W.M. Radiofrequency catheter ablation of Mahaim fibers at the tricuspid annulus. *Circulation*. 1993; 87: 738–47.
12. McClelland J.H., Wang X., Beckman K.J., Hazlitt H.A., Prior M.I., Nakagawa H. et al. Radiofrequency catheter ablation of right atriofascicular (Mahaim) accessory pathways guided by accessory pathway activation potentials. *Circulation*. 1994; 89: 2655–66.
13. Braun E., Siebbels J., Volkmer M., Ouyang F., Hebe J., Willems S. et al. Radiofrequency-induced preexcited automatic rhythm during ablation of accessory pathways with Mahaim-type preexcitation: does it predict clinical outcome? *PACE*. 1997; 20: 1124.
14. Филатов А.Г., Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Ковалев А.С. Случай успешной радиочастотной аблации атипичного

левопредсердного трепетания с использованием системы трехмерной нефлюороскопической навигации SJM EnSite Velocity. *Креативная кардиология*. 2014; 2: 60–70.

References

1. Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Abdrakhmanov K.A. Diagnosis and surgical treatment of tachycardias in patients with nodoventricular fibers. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 1993; 1: 9–14 (in Russian).
2. Mahaim I., Bennett A. Nouvelle recherches surles connexions superieures de la branche gauche du faiscesu de His–Tawara avec cloison interventriculaire. *Cardiologia*. 1938; 1: 61–7.
3. Tchou P., Lehmann M.H., Jazayeri M., Akhtar M. Atriofascicular connection or a nodoventricular Mahaim fiber? Electrophysiologic elucidation of the pathway and associated reentrant circuit. *Circulation*. 1988; 77: 837–48.
4. Haissaguerre M., Cauchemez B., Marcus F. Characteristics of the ventricular insertion sites of accessory pathways with anterograde decremental conduction properties. *Circulation*. 1995; 91: 1077–85.
5. Klein G.J., Guiraudon G.M., Kerr C.R., Sharma A.D., Yee R., Szabo T., Yeung J.A.Y. 'Nodoventricular' accessory pathway: evidence for a distinct accessory atrioventricular pathway with atrioventricular node-like properties. *JACC*. 1988; 11: 1035–40.
6. Kuck K., Blackburn M., Ouyang F. et al. Retrograde accessory pathway potential recording through a novel quadripolar-tip electrode ablation catheter. *Eur. J. Cardiac Pacing Electrophysiol*. 1996; 6 (1): 64.
7. Johnson D. Atrial tachycardias and node ventricular fibers. *Kardiologiya*. 1990; 3 (11): 60–2 (in Russian).
8. Guiraudon C.M., Guiraudon G.M., Klein G.J. Histologic evidence for an accessory atrioventricular pathway with AV-node-like morphology. *Circulation*. 1988; 78 (Suppl. 2): 40.
9. Bhandari A., Morady F., Shen E.N., Schwartz A.B., Botvinick E., Scheinman M.M. Catheter-induced His bundle ablation in a patient with reentrant tachycardia associated with a nodoventricular tract. *JACC*. 1984; 4 (3): 611.
10. Haissaguerre M., Warin J.F., Le Metayer P., Maraud L., de Roy L., Montserrat P., Massiere J.P. Catheter ablation of Mahaim fibers with preservation of atrioventricular nodal conduction. *Circulation*. 1990; 82 (2): 418.
11. Klein L.S., Hackett F.K., Zipes D.P., Miles W.M. Radiofrequency catheter ablation of Mahaim fibers at the tricuspid annulus. *Circulation*. 1993; 87: 738–47.
12. McClelland J.H., Wang X., Beckman K.J., Hazlitt H.A., Prior M.I., Nakagawa H. et al. Radiofrequency catheter ablation of right atriofascicular (Mahaim) accessory pathways guided by accessory pathway activation potentials. *Circulation*. 1994; 89: 2655–66.
13. Braun E., Siebbels J., Volkmer M., Ouyang F., Hebe J., Willems S. et al. Radiofrequency-induced preexcited automatic rhythm during ablation of accessory pathways with Mahaim-type preexcitation: does it predict clinical outcome? *PACE*. 1997; 20: 1124.
14. Filatov A.G., Golukhova E.Z., Ryabinina M.N., Kovalev A.S. Successful radiofrequency ablation of atypical left atrial flutter via threedimensional nonfluoroscopic navigational system SJM EnSite Velocity: a case report. *Kreativnaya kardiologiya*. 2014; 2: 60–70 (in Russian).

Поступила 21.08.2015 г.
Подписана в печать 15.09.2015 г.