

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

*На правах рукописи*

Арчаков Евгений Александрович

Эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов  
с синдромом слабости синусового узла и сахарным диабетом 2 типа

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.05 – кардиология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
С.В. Попов

Томск – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                                                                                                                         | 4  |
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                                                                                 | 6  |
| ГЛАВА 1. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....                                                                                                                                                               | 11 |
| 1.1 Механизмы фибрилляции предсердий .....                                                                                                                                                     | 15 |
| 1.2 Лечение синдрома тахи-бради .....                                                                                                                                                          | 23 |
| 1.3 Сахарный диабет у пациентов с фибрилляцией предсердий .....                                                                                                                                | 28 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                                                 | 33 |
| 2.1 Общая структура клинического материала .....                                                                                                                                               | 33 |
| 2.2 Генетический анализ .....                                                                                                                                                                  | 38 |
| 2.3 Техника имплантации электрокардиостимулятора .....                                                                                                                                         | 40 |
| 2.4 Электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция<br>фибрилляции предсердий .....                                                                                               | 41 |
| 2.5 Статистическая обработка .....                                                                                                                                                             | 43 |
| ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ .....                                                                                                                                                          | 45 |
| 3.1 Результаты радиочастотной абляции фибрилляции предсердий .....                                                                                                                             | 45 |
| 3.1.1 Эффективность радиочастотной абляции персистирующей формы<br>фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла<br>и имплантируемым электрокардиостимулятором ..... | 47 |
| 3.1.2 Эффективность радиочастотной абляции персистирующей формы<br>фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа .....                                                         | 55 |
| 3.2 Ассоциация полиморфизмов генов CASQ2, RYR2, ATP2A2 с развитием<br>фибрилляции предсердий, дисфункции синусового узла .....                                                                 | 63 |
| 3.2.1 Результаты исследования полиморфизма кальсеквестрина CASQ2<br>rs6684209 у пациентов с ФП, CCCУ .....                                                                                     | 65 |
| 3.2.2 Результаты исследования полиморфизма rs3766871 гена<br>рианодиновых рецепторов RYR2 у пациентов с ФП, CCCУ .....                                                                         | 67 |
| 3.2.3 Результаты исследования полиморфизма rs1860561 гена Ca <sup>2+</sup> -АТФ-<br>азы у пациентов с ФП, CCCУ .....                                                                           | 70 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                                             | 77 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                | 88 |
| ВЫВОДЫ .....                    | 90 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..... | 91 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....         | 92 |

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|        |                                                                  |
|--------|------------------------------------------------------------------|
| ААТ    | - антиаритмическая терапия                                       |
| АВ     | - атриовентрикулярный                                            |
| АВС    | - активированное время свертывания                               |
| АТФ    | - аденозинтрифосфат                                              |
| ВВФСУ  | - время восстановления функции синусового узла                   |
| ВСЭФИ  | - внутрисердечное электрофизиологическое исследование            |
| ГБ     | - гипертоническая болезнь                                        |
| ГЛЖ    | - гипертрофия левого желудочка                                   |
| ДНК    | - дезоксирибонуклеиновая кислота                                 |
| ИБС    | - ишемическая болезнь сердца                                     |
| ИМТ    | - индекс массы тела                                              |
| КВВФСУ | - скорректированное время восстановления функции синусового узла |
| КМ     | - кальмодулин                                                    |
| КФПЭ   | - комплексные фракционированные предсердные электрограммы        |
| ЛВ     | - легочные вены                                                  |
| ЛП     | - левое предсердие                                               |
| МК     | - митральный клапан                                              |
| МПП    | - межпредсердная перегородка                                     |
| ПЦР    | - полимеразная цепная реакция                                    |
| ПД     | - потенциал действия                                             |
| РЧА    | - радиочастотная абляция                                         |
| СА     | - синоатриальная                                                 |
| СД     | - сахарный диабет                                                |
| СМ-ЭКГ | - суточное мониторирование электрокардиограммы                   |
| СН     | - сердечная недостаточность                                      |
| СР     | - саркоплазматический ретикулум                                  |
| СССУ   | - синдром слабости синусового узла                               |
| СТБ    | - синдром тахи-бради                                             |

|       |                                                      |
|-------|------------------------------------------------------|
| СУ    | - синусовый узел                                     |
| ФВ ЛЖ | - фракция выброса левого желудочка                   |
| ФК    | - функциональный класс                               |
| ФП    | - фибрилляция предсердий                             |
| ХСН   | - хроническая сердечная недостаточность              |
| ЧПЭФИ | - чреспищеводное электрофизиологическое исследование |
| ЧСС   | - частота сердечных сокращений                       |
| ЭКВ   | - электрическая кардиоверсия                         |
| ЭКГ   | - электрокардиограмма                                |
| ЭКС   | - электрокардиостимулятор                            |
| ЭРП   | - эффективный рефрактерный период                    |
| ЭхоКГ | - эхокардиография                                    |

## ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма сердца, которое неуклонно прогрессирует, переходя со временем из пароксизмальной в персистирующую и постоянную форму. В частности, от 2,7 до 6,1 млн взрослых американцев страдают ФП. В странах Европы число больных ФП превышает 6 млн человек. Ожидается, что в связи с постарением населения в течение последующих 25 лет эти показатели увеличатся вдвое [5, 78]. Причины увеличения распространенности ФП не известны. Это может быть объяснено такими факторами как увеличение средней продолжительности жизни, а, следовательно, увеличение количества населения старшей возрастной группы, а так же повышением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, известно, что пациенты, у которых обнаружили ФП, имеют большие шансы избежать тяжелого осложнения – ишемического инсульта – если своевременно получают антикоагулянтную терапию. Остальные же пациенты, особенно, которые имеют бессимптомную форму ФП, ежедневно подвергаются огромному риску ишемической цереброваскулярной катастрофы. Выявление аритмии это всего лишь одна проблема, связанная с ФП. Другой, более сложной является проблема ее лечения. За годы изучения патогенеза ФП предложено множество вариантов медикаментозного, хирургического и интервенционного лечения. Такое многообразие методов возможно лишь в том случае, если ни один из этих подходов не обеспечивает стопроцентный успешный исход.

Наиболее эффективным и безопасным методом лечения ФП является катетерная абляция. У истоков этой техники был М. Haissaguerre, предложивший в качестве устранения триггерного компонента ФП катетерную изоляцию устьев легочных вен. В дальнейшем изоляция дополнялась и другими радиочастотными воздействиями как в левом, так и правом предсердиях, однако до сих пор нет единого мнения по объему вмешательства у пациентов с ФП. Кроме того, в этой связи сохраняются и другие вопросы, которым до сих пор не уделено достаточно внимания, например, какова эффективность катетерной процедуры у пациентов с

различной коморбидной патологией и какую тактику лечения выбрать у пациентов с чередованием эпизодов тахи- и брадикардии.

Ответам на эти вопросы и посвящено наше исследование.

### **Цель работы**

Оценить эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сахарным диабетом 2 типа и связь этих нарушений ритма с полиморфизмом генов  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума –  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы, рианодиновых рецепторов и кальсеквестрина.

### **Задачи**

1. Оценить эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла, с имплантированным электрокардиостимулятором типа по результатам удаленного телемониторинга.

2. Оценить эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла и сахарным диабетом 2 типа по результатам удаленного телемониторинга.

3. Оценить ассоциацию полиморфизмов генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума с развитием фибрилляции предсердий, синдромом слабости синусового узла и их сочетания.

4. Оценить связь размера левого предсердия с полиморфизмом генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума у пациентов с фибрилляцией предсердий и синдромом слабости синусового узла.

### **Научная новизна**

В ходе исследования впервые изучена эффективность катетерной процедуры в лечении персистирующей формы фибрилляции у пациентов с коморбидной патологией такой, как дисфункция синусового узла и сахарный диабет 2 типа с использованием системы удаленного телемониторинга. Впервые оценено влияние уровня гликированного гемоглобина, стажа диабета на эффективность аблации у пациентов с СД 2 типа и СССУ. Впервые проанализирована связь полиморфизмов генов кальций-транспортирующих

белков саркоплазматического ретикулума с развитием фибрилляции предсердий, синдромом слабости синусового узла и их сочетания.

В работе впервые проанализирована ассоциация полиморфизмов генов кальсеквестрина, рианодиновых рецепторов и кальциевой АТФ-азы с развитием различных клинических факторов.

### **Практическая значимость и внедрение**

На основании проведенного исследования показано, что катетерное лечение пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, дисфункцией синусового узла и сахарным диабетом 2 типа является оправданным, обладает преимуществом перед медикаментозным подходом и позволяет повысить качество жизни пациентов. Разработан способ прогнозирования развития дилатации левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий с помощью определения генотипа гена кальсеквестрина.

### **Методология и методы исследования**

За время наблюдения обследовано 159 пациентов, включенных в исследование. В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования были использованы труды отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению этиологии, патогенеза, диагностики и лечения фибрилляции предсердий и дисфункции синусового узла. Всем пациентам с синдромом слабости синусового узла был имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор. В качестве основных методов исследования использовались: внутрисердечное электрофизиологическое исследование и катетерная абляция с использованием навигационной системы, полимеразная цепная реакция для определения полиморфизма генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума. Для оценки эффективности катетерной абляции применялся мобильный телемониторинг.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Радиочастотная антральная изоляция легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, дополненная

изоляция задней стенки левого предсердия и линейным воздействием в области митрального истмуса является эффективной процедурой при лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором.

2. Катетерная абляция является эффективной процедурой при лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла и сахарным диабетом 2 типа.

3. Постоянная электрокардиостимуляция и уровень гликированного гемоглобина не влияют на развитие рецидива фибрилляции предсердий после катетерного вмешательства.

4. Отсутствует связь полиморфизмов генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума с развитием фибрилляции предсердий, синдромом слабости синусового узла и их сочетания.

5. Определение генотипа гена кальсеквестрина позволяет прогнозировать развитие дилатации левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляцией предсердий.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на: Всероссийской мемориальной конференции памяти академика РАМН В.В. Пекарского февраль 2017 г., г. Томск (Конкурс молодых ученых), на XXI Ежегодной сессии ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева Май 2017 г., г. Москва, II Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда, сентябрь 2017 г., г. Томск. Российском Национальном конгрессе кардиологов, октябрь 2017 г., г. Санкт-Петербург, XII Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2016», февраль 2016 г., г. Санкт-Петербург, XIII Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018», февраль 2018 г., г. Санкт-Петербург Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», апрель 2018 г., г. Томск, Конгресс EHRA-2018, март 2018

г., г. Барселона, Испания, VII Всероссийском Съезде аритмологов июнь 2017 г., г. Москва, Российском национальном конгрессе кардиологов, сентябрь 2016 г., г. Екатеринбург, Форум молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых с международным участием «От профилактики к высоким технологиям в кардиологии», июнь 2018 г., г. Кемерово.

### **Публикации**

По теме опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получено 2 патента РФ на изобретение (№2645413 от 21 февраля 2018 г. и №2680148 от 18 февраля 2019 г.).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в планировании исследования, непосредственном участии в отборе пациентов, хирургических вмешательствах, заборе материала для молекулярно-генетического исследования, наблюдении и оценке данных телемониторинга за весь период наблюдения, анализе результатов исследования, их обработке, интерпретации, а также подготовке научных публикаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 13 рисунками. Библиографический указатель содержит 114 источников литературы, из них 17 отечественных и 97 иностранных.

## ГЛАВА 1 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия сердца. Известно, что ФП ассоциируется с пятикратным увеличением риска развития инсульта, трехкратным – сердечной недостаточности, двукратным – деменции и смертности [5,110,99]. Встречаемость ФП в общей популяции составляет 1-2%. Распространенность аритмии увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Считается, что в дальнейшем количество пациентов с ФП увеличится вдвое примерно в течение 50 лет, это связано с постарением населения [59]. Наибольший риск у таких пациентов связан с развитием инсульта, который может оказаться либо фатальным, либо инвалидизирующим. Данный факт требует наибольшей концентрации при выявлении ФП, более внимательного подхода. В большинстве случаев ФП прогрессирует от пароксизмальной формы к персистирующей и, рано или поздно, переходит в постоянную [82]. Примерно у трети пациентов ФП является бессимптомной и может быть выявлена случайно при осмотре врачом и регистрации ЭКГ, либо после уже случившейся сосудистой катастрофы [5].

Согласно отечественной классификации 2017 года с учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно-персистирующая и постоянная [78].

1. Впервые выявленная ФП – которая ранее не диагностировалась, независимо от продолжительности приступа или наличия и выраженности симптомов.
2. Пароксизмальная ФП – самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы могут продолжаться до 7 дней. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней должны считаться пароксизмальными.
3. Персистирующая ФП – продолжается более 7 дней, включая эпизоды, купированные медикаментозной или электрической кардиоверсией позднее 7 дней от начала

4. Длительно-персистирующая ФП – продолжается более 1 года, но предпочтение отдается стратегии контроля ритма сердца
5. Постоянная ФП – при которой пациент и врач считают возможным сохранение аритмии. По определению - вмешательства, направленные на контроль ритма, не предпринимаются. Если возобновляются попытки удержания синусового ритма, аритмия должна быть заново классифицирована как длительно-персистирующая.

Качество жизни у пациентов с ФП значительно снижается за счет развития различных симптомов, включая сонливость, слабость, ощущения сердцебиения, одышку, тяжесть в груди, расстройства сна, психо-социальные расстройства [110,99].

Для оценки значимости симптомов ФП была разработана шкала EHRA (таблица 1) [78].

Таблица 1 – Модифицированная шкала EHRA

| Класс EHRA | Проявления                        | Описание                                                                                           |
|------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I          | “Симптомов нет”                   | ФП не вызывает симптомов                                                                           |
| IIa        | “Легкие симптомы”                 | Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП                    |
| IIb        | «Средне выраженная» симптоматика. | Ощущения, связанные с ФП беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается |
| III        | “Выраженные симптомы”             | Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП                        |
| IV         | “Инвалидизирующие симптомы”       | Нормальная повседневная активность невозможна                                                      |

Существуют и другие подходы в классификации ФП. Так, например, Inohara Т. и соавт. предложили использовать так называемый кластерный анализ. Анализ кластеров выявил 4 клинически значимых фенотипа ФП, каждый из которых

имеет различные ассоциации с клиническими исходами, подчеркивая гетерогенность ФП и важность сопутствующих заболеваний. Первый кластер пациентов с невыраженной сопутствующей патологией, 2-й кластер относительно молодых или поведенческий кластер пациентов с аритмией, 3-й кластер пациентов с течением ФП по типу тахи/бради с имплантированными ЭКС и 4-й кластер пациентов с аритмией на фоне выраженных проявлений атеросклероза [24]. Включение в эти группы не определялись течением ФП и группы имели различный прогноз в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий. Можно отметить выделенных в отдельную группу пациентов с наличием синдрома тахи-бради (СТБ), что подразумевает особый подход к их наблюдению и лечению.

Достаточно часто в клинической практике СТБ проявляется в виде сочетания ФП и синдрома слабости синусового узла (СССУ), в основе которого лежит снижение способности синусового узла (СУ) выполнять задачи доминантного пейсмейкера или различные варианты нарушения проведения импульса [64]. По классическому определению СССУ – это органическое необратимое поражение СУ и нижележащих центров автоматизма, приводящее к снижению частоты сердечных сокращений. СССУ отличается от ваготонической дисфункции тем, что характеризуется органическими нарушениями функции СУ, их необратимостью, поражением нижележащих центров автоматизма [109,6]. Распространенность дисфункции СУ в общей популяции неизвестна. Согласно данным разных авторов у кардиологических больных она составляет приблизительно 3:5000. Признаки заболевания СУ отмечаются у 6,3–24% больных, в связи с чем они нуждаются в имплантации искусственного водителя ритма. Считается, что нарушения функции СУ одинаково часто встречаются у мужчин и у женщин. С возрастом частота возникновения СССУ увеличивается.

Термин СССУ включает в себя целый ряд электрокардиографических эквивалентов, таких как синусовая брадикардия, остановка СУ (синус-арест), синоатриальная (СА) блокада. При синус-аресте СУ не генерирует стимулирующие импульсы и продолжительность пауз не кратна интервалу Р-Р

перед асистолией. После возникновения паузы происходит чаще всего восстановление работы СУ, либо развивается замещающий ритм из атриовентрикулярного (АВ) соединения или желудочков. СА блокада характеризуется неспособностью к проведению возникшего импульса из СУ на предсердие. По степени выраженности СА-блокада классифицируется на 3 степени: блокада I степени проявляется увеличением времени синоатриального проведения, однако каждый возникший импульс достигает предсердия. По ЭКГ данные изменения диагностировать не удастся; блокада II степени делится на два подтипа – Мобитц 1 – с периодикой Венкебаха, наблюдается, когда перед выпадением Р-волны возникает постепенное замедление СА проведения, что на ЭКГ характеризуется постепенным укорочением интервала R-R перед выпадением Р-волны; Мобитц 2 наблюдается при периодической блокаде СА проведения без предшествующих замедлений. При этом по ЭКГ эпизоды асистолии кратны интервалу R-R. СА блокада III степени по ЭКГ невозможно отличить от ареста СУ.

Вероятно, процессы, лежащие в основе развития ФП, могут быть ответственны и за развитие дисфункции СУ. Известно, что примерно у 60% пациентов с ФП выявляются признаки СССУ. Учитывая большую распространенность и схожие причины возникновения ФП и СССУ, в литературе недостаточно освещены проблемы, с которыми часто сталкиваются врачи в клинической практике при ведении пациентов с СТБ.

В подавляющем большинстве случаев СТБ является приобретенным и лишь в редких случаях – врожденным. По данным литературы, в основе СССУ лежат дегенеративные изменения в синусно-предсердной области, обусловленные многими причинами (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), кардиомиопатия, гемохроматоз, метастазы опухолей, коллагенозы, инфекционные, инфекционно-аллергические заболевания, амилоидоз сердца, токсические поражения, операции на сердце) [14]. Вышеперечисленные заболевания также могут изменять анатомические и электрофизиологические свойства предсердного миокарда и служить провоцирующими факторами для

появления ФП. Кроме того, антиаритмическая терапия, проводимая у пациентов с ФП, может усугубить дисфункцию СУ с развитием симптомной брадикардии. Эта взаимосвязь в патогенезе нарушений ритма сердца обуславливает неразделенность понятий и требует как можно более раннего выявления таких больных и своевременной коррекции с целью предотвращения внезапной смерти.

### *1.1 Механизмы фибрилляции предсердий*

Современные представления о развитии и прогрессировании ФП основываются на наличии «триггерного» компонента и анатомического или функционального субстрата, необходимых для индукции и поддержания аритмии. Частые эпизоды увеличения частоты сокращений предсердий на фоне ФП и наличие сопутствующих заболеваний сердца приводят к ремоделированию предсердий и дальнейшей модификации аритмогенного субстрата [96].

Большой вклад в понимание триггерных механизмов развития ФП внесла работа М. Haissaguerre, который выявил и доказал наличие очагов в легочных венах (ЛВ) левого предсердия (ЛП), способных индуцировать ФП, и абляция которых позволяла устранить аритмию [86,18].

М. Haissaguerre впервые разработал клинический инвазивный подход в лечении ФП, когда впервые опубликовал сведения о нескольких пациентах, которым была проведена успешная двухкатетерная абляция ФП с применением циркулярного электрода. В нескольких работах, посвященных механизму индукции ФП, у пациентов перед пароксизмом аритмии выявлена частая левопредсердная, в том числе залповая, экстрасистолия, источником которой были очаги в ЛВ [72,50].

В дальнейшем обнаружено, что абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализуются в области соединения ЛВ с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП. Наряду с этим у пациентов с персистирующей ФП участки повышенной активности распределяются по всему миокарду предсердий, поэтому абляция или восстановление синусового ритма представляют собой более сложную задачу [4].

К электрофизиологическим механизмам очаговой активности относят как триггерную активность, так и циркуляцию возбуждения (re-entry). Причиной их появления являются некоторые особенности ткани ЛВ, характеризующиеся более коротким рефрактерным периодом и трехмерным строением волокон кардиомиоцитов. Изучению ткани ЛВ посвящена работа Н. Nathan и М. Eliakim, которые впервые описали миокардиальные муфты, проникающие в ЛВ на 1-3 см внутрь. В этих муфтах обнаружены клетки, входящие в состав специализированной проводящей системы сердца, что может способствовать возникновению спонтанного автоматизма [51,57]. Эти свойства позволяют объяснить сохранения электрической активности ЛВ после их электрического разделения от ЛП [45].

Часть исследователей разрабатывали другую теорию развития ФП. Г. Мое впервые показал, что предсердие может поддерживать ФП и независимо от индуцирующего фактора. Г. Мое, а затем М. Allessie разработали гипотезу развития ФП, которая указывает на наличие множественных волн риентри в левом предсердии [65,73]. Аритмия поддерживается за счет хаотичного проведения множества независимых мелких волн по сократительному миокарду предсердий. Постоянное взаимодействие этих множественных волн приводит к разрушению одних и появлению других, что снижает вероятность самостоятельного купирования ФП и значительно затрудняет поиск конкретного локального источника аритмии [4]. Для сохранения ФП необходимо наличие критического количества сосуществующих волн возбуждения, возникновению которых способствуют: замедленное проведение, укорочение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) и увеличение массы предсердного миокарда. Увеличение пространственной дисперсии рефрактерности вызывает неоднородную задержку и блокаду локального проведения.

Работа Т. Lewis и соавт. посвящена изучению механизма развития ФП за счет одиночных волн риентри. Согласно его представлениям одиночная центральная волна движется по определенному «каналу» в предсердиях. При

этом фронт возбуждения способен разделиться, встречая на пути участки с различной рефрактерностью, обуславливая «фибрилляторное проведение» [66,71].

J. Jalife и соавт. высказал идею о наличии микрориентри – циркулирующих волн, так называемых «роторов», в предсердиях, которые могут быть неподвижными, либо изменять место положения в зависимости от наличия структурно измененного субстрата [61].

По мнению ряда авторов, особую роль в патогенезе ФП играет автономная нервная система, которая представлена преганглионарными волокнами центральной нервной системы и собственными ганглионарными сплетениями, расположенными в эпикардальных жировых прослойках сердца [104]. Стимуляция симпатических и парасимпатических волокон на препаратах животных позволила индуцировать и длительно поддерживать ФП. На фоне стимуляции симпатической нервной системы отмечаются увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция и повышение автоматизма кардиомиоцитов. Стимуляция парасимпатической нервной системы способствует сокращению продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах предсердий и ЛВ. В этой комбинации представленные изменения способствуют возникновению паузозависимых ранних постдеполяризаций и триггерной активности в области ЛВ и предсердных кардиомиоцитов. Выявить локализацию ганглионарных сплетений эндокардиально можно путем регистрации сложных фракционированных предсердных электрограмм (СФПЭ) [104]. В исследованиях абляции СФПЭ получены неоднородные результаты и в настоящий момент убедительных доказательств эффективности процедуры нет.

Поддержание ФП в миокарде предсердий связано, прежде всего, с наличием субстрата аритмии. Некоторые заболевания и сама тахикардия приводят к появлению процессов ремоделирования предсердий [26,97]. Ремоделирование возникает как адаптация на «агрессивные» факторы и проявляется в виде электрофизиологических и структурных изменений. К электрофизиологическим изменениям относится изменение рефрактерности кардиомиоцитов, к

структурным – развитие фиброза в миокарде. Развитие фиброза в миокарде может приводить к дилатации ЛП, а укорочение ЭРП и уменьшение потенциала действия (ПД) кардиомиоцитов к появлению предсердных нарушений ритма сердца [74,107]. Электрические изменения обусловлены дисфункцией ионных каналов. Большую роль в этом играют кальциевые каналы. Кальциевый ток является основным фактором в сокращении кардиомиоцитов. При электрофизиологическом ремоделировании предсердий уменьшается количество белков, участвующих в образовании кальциевых каналов, а с их уменьшением и связаны изменения в ПД клеток сердца. Известны белки саркоплазматического ретикулума (СР), которые ответственны за транспортировку ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и поддержание необходимой его концентрации в клетке.

Подавляющее большинство клеток, в том числе и кардиомиоциты, имеют три специальные системы. Первая в покое поддерживает внутриклеточную концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  на низком уровне и обеспечивает его быстрое удаление после прекращения действия внешнего сигнала. Вторая система в ответ на этот сигнал обеспечивает вход  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку из окружающей среды или его освобождение из внутриклеточных источников. Третья – отвечает на изменение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  изменением своей функциональной активности. Первые две системы представлены мембранными белками –  $\text{Ca}^{2+}$ -каналами и  $\text{Ca}^{2+}$ -насосами. Последняя подразумевает существование в цитоплазме специальных белков, которые при связывании  $\text{Ca}^{2+}$  изменяют свою активность, регулируют различные внутриклеточные процессы. В настоящее время такие системы хорошо известны, причем, несмотря на огромное разнообразие клеток и выполняемых ими функций, они достаточно универсальны и имеют много общих свойств. Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах является СР [53]. Транспортирующие системы СР осуществляют связывание и перенос этого иона. Так,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза СР участвует в процессах обратного захвата ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Белок – кальсеквестрин обеспечивает связывание  $\text{Ca}^{2+}$  внутри СР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их освобождение [64,100,15]. Концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$  внутри клетки играет определяющую роль в процессах электромеханического

сопряжения кардиомиоцитов и, соответственно, сократительной активности всего сердца [47].

Поддержание низкой концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме большинства типов клеток обеспечивается работой специальных мембранных ферментов –  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы или  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса плазматической мембраны СР, которые способны переносить через мембрану 2 иона  $\text{Ca}^{2+}$  против градиента его концентрации, при этом происходит гидролиз одной молекулы АТФ [100,46].

$\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза СР относится к обширному семейству ион транспортирующих АТФ-аз Р типа (или E1–E2 типа), к которому принадлежат также  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  АТФ-азы плазматических мембран,  $\text{H}^+ \text{K}^+$  АТФ-аза слизистой желудка и ряд других АТФ-аз, играющих важную роль в жизни клеток. Эти ферменты обеспечивают трансмембранный перенос катионов против их электрохимического градиента за счет энергии, освобождающейся при гидролизе аденозинтрифосфата (АТФ). В ходе реакционного цикла образуется промежуточный фосфорилированный интермедиат фермента (отсюда название «АТФазы Р типа») вследствие переноса терминального фосфорильного остатка АТФ на остаток аспарагиновой кислоты активного центра АТФ-азы. После фосфорилирования фермента его конформация изменяется из состояния E1 в E2 («АТФ-азы E1–E2 типа»), что сопровождается переносом ионов через мембрану.  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза СР, или SERCA, представлена в разных тканях млекопитающих несколькими изоформами: SERCA1a и фетальная форма SERCA1b – в быстрых скелетных мышцах, SERCA2a – в сердце, медленных скелетных и гладких мышцах, SERCA2b – во многих типах клеток (так называемый «household» фермент) и SERCA3 – в клетках крови и различных эндотелиальных и эпителиальных тканях.

Известно, что при сердечной недостаточности (СН) уровень  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы снижается, что приводит к дефекту удаления  $\text{Ca}^{2+}$  из миоплазмы, возникновению перегрузки кардиомиоцитов ионами и повышению риска аритмий [17].

Перегрузка ионами кальция возможна так же и при изменении структуры рианодиновых рецепторов, их дестабилизации в закрытом состоянии из-за

ремоделирования кардиомиоцитов вследствие диастолической утечки  $\text{Ca}^{2+}$ , что может индуцировать деполяризацию мембраны и, соответственно, триггерную активность кардиомиоцитов [28].

Обнаружено три изоформы рианодиновых рецепторов: RyR1, RyR2, RyR3, кодируемые тремя разными генами. Рианодиновые рецепторы имеют несколько мест регуляции, которая осуществляется ионом  $\text{Ca}^{2+}$ , АТФ, кальмодулином, иммунофилином и кальцинеурином. Рецептор фосфорилируется Са-кальмодулин-зависимой протеинкиназой II (СаКМРК II) и дефосфорилируется кальцинеурином [105].

Согласно разным структурным моделям С-конец рианодиновых рецепторов содержит до 10 трансмембранных доменов, формирующих мембранную пору. Активность рецепторов модулируется растительным алкалоидом рианодином из коры *Ryania speciosa*, что и определило его название [98]. На каналы изолированные из мышц позвоночных и ракообразных рианодин в концентрациях от 1 нМ до 1 мкМ оказывает активирующее влияние, тогда как в концентрациях выше 100 мкМ он вызывает полное закрывание каналов [113]. Было установлено, что рианодин связывается с каналом в открытом состоянии. СаКМРК II фосфорилирует все три изоформы рецептора, что приводит к его активации. Фосфорилирование этого рецептора при стимуляции бета-адренорецептора, активирует сердечную изоформу RyR [76].

Рианодиновым рецепторам кардиомиоцитов RyR2 принадлежит существенная роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Нарушение их функции приводит к избыточному выходу  $\text{Ca}^{2+}$  из СР, вызывает перегрузку  $\text{Ca}^{2+}$  и повышает триггерную активность миокарда желудочков. Рианодиновый рецептор является основной структурой кальциевых каналов в СР кардиомиоцитов [52]. Основополагающая роль рианодиновых рецепторов заключается в активизации потенциалзависимых кальциевых каналов в плазмалемме.

Среди генов, кодирующих  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующие белки, наиболее хорошо изучен ген сердечного рианодинового рецептора RyR2. N. Liu и соавт. впервые

выявили, что дисфункция рианодиновых рецепторов является причиной развития катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии [29]. Мутации данного гена связаны с аутосомно-доминантным типом наследования и определяют около половины всех случаев заболевания [30]. Высокий процент успешно генотипированных пациентов позволяет рассматривать генетический скрининг в качестве диагностического метода, дающего возможность снижать риск развития патологии на досимптоматической стадии и выявлять носителей мутаций среди кровных родственников больных [2]. Идентификация мутаций гена RyR2 у пациентов с желудочковой тахикардией стала первой демонстрацией участия внутриклеточных ионных каналов в наследственных аритмиях. Помимо мутаций, связанных с желудочковой тахикардией, обнаружены полиморфизмы гена RyR2, как ассоциированные с повышенным риском аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), так и являющиеся протективными в плане внезапной сердечной смерти [30].

Изучение RyR2 продолжили Na Li и соавт. На моделях трансгенных мышей, используя оптическое картирование, гистологические исследования, они продемонстрировали, что дисфункция RyR2 приводит к развитию не только эктопической активности и возникновению предсердной аритмии, но и появлению измененного субстрата, поддерживающего ФП [91].

К кальций-транспортирующим системам относится так же кальсеквестрин – белок, который переносит ионы кальция внутри СР. Выявлен ряд мутаций гена, кодирующего синтез кальсеквестрина CASQ2, также определяющих развитие желудочковой тахикардии, хотя они описаны в небольшом количестве семей, и их доля в общей структуре заболевания неизвестна [33]. Существуют варианты, связанные с семейной аритмогенной дисплазией правого желудочка. В литературе представлено мало информации о роли однонуклеотидных полиморфизмов гена CASQ2 в развитии сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее, описаны полиморфные варианты, связанные с аритмией, внезапной сердечной смертью и развитием СН у больных ИБС [34]. Так например, Glukhov A.V. и соавт. показали, что изменения в гене CASQ2 у мышей, отвечающего за образование белка

кальсеквестрина, вызывают нарушение высвобождения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из СР и селективный интерстициальный фиброз в предсердном пейсмейкерном комплексе, который нарушает ритмовождение СУ и увеличивает вероятность развития предсердной эктопии. Функциональные и структурные изменения образуют субстрат для развития тахи-бради синдрома [27].

В настоящее время особое внимание уделяется исследованию роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. Ключевым фактором в понимании природы СТБ может стать полиморфизм генов, кодирующих белки ионных каналов. Мутации в этих генах могут приводить к нарушению гомеостаза ионов в миокарде.

Первичный СССУ, характеризующийся синусовой брадикардией и периодами ареста СУ, относится к первичным аритмогенным заболеваниям и является генетически гетерогенным. В 2003 г. описана семейная форма заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой выявлена мутация в гене *SCN5A*, приводящая к снижению функции натриевого канала. Наряду с этим, в двух случаях найдены мутации в гене *HCN4*, кодирующем  $\alpha$  – субъединицу активируемого гиперполяризацией АТФ-зависимого катионного канала, преимущественно экспрессирующегося в синусовом узле, ответственного за пейсмейкерный ток –  $I_f$  (ток Ди-Франческо). Это приводит к снижению пейсмейкерного тока, следствием чего является выраженная синусовая брадикардия, в ряде случаев сочетающаяся удлинением интервала QT [36].

В литературе описаны работы, в которых исследована роль генетических мутаций в развитии ФП. Анализ данных, полученных при проведении Фремингемского исследования, выявил, что наличие ФП у родителей повышает риск развития у детей, определяя ее наследственную предрасположенность. Впервые семейная форма заболевания описана в 1943 г. С 1996 г. до настоящего времени Р. Brugada с коллегами описали 10 семей с аутосомно-доминантным типом наследования и выявили сцепление семейной формы ФП с локусом на хромосоме 10 (10q22), однако, ген, ответственный за заболевание еще не найден.

Также описана семья из 34 человек, при проведении молекулярно-генетического исследования в которой, выявлено сцепление с локусом на 6 хромосоме. При исследовании одной семьи в Китае с изолированной формой ФП найдена мутация в гене KCNQ1 (KvLQT1), которая приводит к усилению функции медленного калиевого канала, вызывая укорочение продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода предсердий, характерных для ФП. Отмечено исходное удлинение интервала QT на ЭКГ у этих больных. Существуют работы с указанием на наличие мутаций в генах KCNE2 и HERG в семьях с ФП. Специфического лечения для семейной формы аритмии не разработано. Подходы к терапии аналогичны таковым при приобретенной форме ФП [36].

Генетически обусловленные нарушения функционирования ионных каналов или регуляторных белков могут приводить к развитию сложных нарушений ритма сердца. Понимание роли ионных токов в формировании ПД в физиологических условиях и при патологических изменениях может способствовать успешному выбору антиаритмических препаратов для эффективного лечения аритмий и применению их с минимально возможной вероятностью аритмогенного действия. В случае с СССУ актуальной задачей является своевременное выявление таких пациентов и оказание помощи. Широкое внедрение генетических и клеточных технологий в будущем, возможно, решит проблемы профилактики и лечения различных нарушений ритма сердца.

### *1.2 Лечение синдрома тахи-бради*

Единственным решением проблемы дисфункции СУ является имплантация ЭКС. Современные рекомендации требуют установки двухкамерного ЭКС и этот факт, во многом, может оказывать влияние на дальнейшее течение ФП. Влияние постоянной стимуляции сердца в различных режимах на течение ФП оценивалось в нескольких крупных исследованиях – DANISH-I Trial, DANISH-II Trial, Pac-A-Tach Trial, STOPP, Danish Pacemaker Register, DAVID TRIAL, MOST [42]. Несмотря на иногда противоречивые результаты, все они показали, что стимуляция усугубляет течение ФП, способствует прогрессированию аритмии, это проявляется учащением пароксизмов и переходом в постоянную форму.

Carsten W. и соавт. продемонстрировали, что асинхронная желудочковая стимуляция у пациентов приводит либо к появлению, либо к усугублению течения ФП, из-за различных механизмов: увеличение давления в предсердиях, вызывающее их перерастяжение и обратный поток в ЛВ, митральную регургитацию, снижение коронарного кровотока, неблагоприятные нейроэндокринные реакции и т. д. [30]. Однако, в рандомизированных многоцентровых исследованиях, сравнивающих стимуляцию VVI(R) и DDD(R), показано что ФП возникает немного реже в двухкамерном режиме и, скорее всего, связана с «ненужной» желудочковой стимуляцией, которая часто встречается при двухкамерной стимуляции [63]. Исследование «Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial» (ADOPT), при котором использовалась стимуляция с частотой незначительно более высокой, чем собственный ритм показало снижение частоты возникновения пароксизмов аритмии на 25% у пациентов с CCCУ и ФП [19]. В другом наблюдении «Overdrive Atrial Septum Stimulation» (OASES), где изучалась эффективность септальной и нижнепредсердной стимуляции в предотвращении пароксизмов ФП, было отмечено снижение частоты возникновения ФП до 70% [116]. Исследование ATTEST («Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial»), где проводилась оценка эффективности подавляющей, антитахикардической и высокочастотной стимуляции у пациентов с ФП и показаниями к стимуляции, не выявило достоверной разницы частоты рецидивов или длительности пароксизмов [101]. Несмотря на результаты ADOPT и OASES, алгоритмы стимуляционного подавления ФП не получили широкого распространения в клинической практике. Режим AAI(R) превосходит двухкамерный режим, но у пациентов с ФП и CCCУ он противопоказан, в связи с возможностью развития нарушения АВ проведения. Продолжаются исследования, направленные на изучение влияния места имплантации предсердного электрода на прогрессирование ФП. По результатам некоторых из них, выявлено, что стимуляция межпредсердной перегородки не влияет на прогрессирование пароксизмальной и персистирующей формы ФП, хотя, по-видимому, снижает ЭКС-детектируемую нагрузку и частоту аритмии. Не

выявлено и преимущество стимуляции межпредсердной перегородки по количеству осложнений над стимуляцией ушка правого предсердия [93,41].

Выбор подхода к лечению второго компонента СТБ – ФП – более вариабельный и разнообразный. Несмотря на значительные успехи данных методов далеко не всегда можно добиться желаемого эффекта. У каждого метода можно найти преимущества и недостатки. Эффективность подходов так же может быть ограничена в каждой конкретной ситуации.

В целом, при лечении ФП существует 2 стратегии. Первая заключается в контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС), вторая – в контроле ритма. Преимущество второй стратегии описаны в нескольких исследованиях. Самое большое исследование – AFFIRM включало 4060 пациентов с различными формами ФП, среднее время наблюдения составила 3,5 года [87]. Результаты продемонстрировали, что поддержание синусового ритма увеличило выживаемость пациентов (HR=0,53, CL=0,39-0,72;  $p<0,0001$ ). В исследовании CHF-STAT смертность составила 35% у пациентов с синусовым ритмом по сравнению с 46% – с сохранившейся ФП ( $p<0,04$ ) [39]. Результаты исследования DIAMOND выявили смертность у 40% пациентов с синусовым ритмом по сравнению с 70% – с ФП ( $p<0,01$ ) [16].

Учитывая это, поддержание синусового ритма, может считаться обоснованным и наиболее предпочтительным вариантом лечения у большинства пациентов с ФП. Достижение этой цели, возможно за счет применения антиаритмических препаратов либо их комбинации с инвазивным подходом.

Наиболее эффективными препаратами для поддержания синусового ритма являются пропafenон, соталол и амиодарон, что подтверждено многими исследованиями. Исследование ERAFT показало высокую эффективность пропafenона в поддержании синусового ритма [48]. Работы по изучению соталола показали его преимущество по сравнению с хинидином, пропafenоном и плацебо и недостаточную эффективность по сравнению с амиодароном [43,70,81,22]. Соталол не имел преимуществ по сравнению с дофетилидом в эффективности и безопасности при лечении ФП в работе Yarlagadda B. и соавт.

[92]. Возможности амиодарона в поддержании синусового ритма у пациентов с ФП, продемонстрированы также в нескольких исследованиях [22]. Например, в исследовании CHF-STAT показано, что пациенты на фоне приема амиодарона имели в два раза меньше рецидивов ФП по сравнению с плацебо.

Somberg J. и соавт. утверждают, что учитывая сходную эффективность соталола и амиодарона и токсичность последнего, следует рассмотреть возможность использования соталола при лечении ФП у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка [94].

Gwag H.B. и соавт. изучили эффективность ААТ у пациентов с персистирующей ФП. Флекаинид, пропafenон, амиодарон и дронедазон показали сходную эффективность для поддержания синусового ритма после электрической кардиоверсии (ЭКВ) [112].

Hayward C. и соавт. проанализировали различную ААТ у пациентов с ФП при стратегии контроля ритма. Амиодарон и соталол остаются наиболее часто назначаемыми препаратами в Англии, хотя их использование снижается [102]. Похожая работа Khan I. и соавт. проведена в Австралии. Длительное время амиодарон и соталол остаются препаратами выбора в стратегии контроля ритма при лечении ФП [108].

Несмотря на хорошую изученность антиаритмических препаратов, их применение до сих пор связано с рядом ограничений, например таких как, скудный их выбор и высокий риск развития различных побочных эффектов, требующих их отмены. Lafuente C. и соавт. по результатам своего наблюдения сделали вывод, что препараты класса IA, IC и III, а также препараты класса II (бета-блокаторы) умеренно эффективны для поддержания синусового ритма после купирования пароксизма ФП. Однако, при их применении возможны побочные эффекты, в том числе проаритмогенный, а некоторые из них (дизопирамид, хинидин и соталол) могут увеличить смертность [23].

В течение длительного времени фармакотерапия была единственным способом лечения ФП. Относительно недавно были предложены и стали активно развиваться хирургические и интервенционные способы лечения.

В настоящий момент применяются следующие варианты инвазивного лечения ФП: хирургические – вариант изоляции легочных вен различными инструментами, как второй этап операции после аортокоронарного, маммарокоронарного шунтирований, коррекции клапанных пороков и т.д.; торакоскопические методы; роботизированные методы; интервенционные – использование катетерных методов, таких как радиочастотная абляция, криобалонная абляция, лазерная абляция.

В 1994 г. М. Haissaguerre впервые выполнил изоляцию устьев ЛВ, которые ответственны за появление очаговой активности и индукцию ФП. Внедрение в практику трехмерного нефлюороскопического картирования позволило не только увеличить эффективность РЧА ФП, но и значительно сократить время процедуры, снизить лучевую нагрузку на пациента и врача.

Эффективность катетерного лечения ФП, как оказалось, во многом зависит от формы фибрилляции предсердий. Так, 3 проспективных рандомизированных клинических исследования показали эффективность РЧА при пароксизмальной форме ФП 86%, 87%, 74% соответственно [21,84]. Эффективность РЧА при хронической форме ФП, продемонстрированная в других двух исследованиях, составила 78,6% и 74% соответственно [20,37]. Во всех исследованиях сравнивалась эффективность катетерного лечения ФП с медикаментозным подходом. Что же касается персистирующей и длительно-персистирующей форм ФП, то сведения в литературе о возможностях РЧА довольно скромные. В основном, доказательная база сводится к мелким одноцентровым исследованиям и нескольким проведенным мета-анализам. Эффективность РЧА этих форм ФП по данным ведущих аритмологических центров колеблется от 47-85% [62,83,34]. В настоящий момент ожидают результатов исследования SABANA, которое, возможно, позволит оценить влияние РЧА ФП на смертность и риск инсульта. Одним из наиболее масштабных исследований за последнее время было исследование CASTLE-AF [32]. По его результатам оказалось, что проведение катетерной абляции по поводу ФП у пациентов с дисфункцией левого желудочка влияет не только на аритмию, но и снижает уровни смертности и госпитализаций

по поводу ухудшения течения СН. Данное исследования является единственным, в котором сравнивали катетерную абляцию и медикаментозные подходы у пациентов с СН и ФП в отношении конечных точек – смертности и ухудшения СН.

Во многом эффективность РЧА персистирующей формы ФП определялось объемом воздействия в ЛП. В большинстве случаев наибольший успех приносит комбинация антральной изоляции ЛВ и линейная абляция ЛП, а так же антральная изоляция в комбинации с аблацией комплексных фракционированных предсердных электрограмм (КФПЭ). Объем вмешательства при разных формах ФП определяется с учетом патогенеза и современных представлениях о механизмах ФП. При пароксизмальной форме, при которой преобладает триггерный фактор индукции ФП, а степень ремоделирования ЛП незначительная, достаточно антральной изоляции ЛВ. При остальных формах ФП, на первое место выступают факторы, поддерживающие аритмию, преобладает ремоделирование ЛП и фиброз в миокарде с различными структурными и функциональными нарушениями. Данные изменения требуют более обширного радиочастотного воздействия в ЛП. Обычно антральная изоляция дополняется линейным воздействием по задней стенке ЛП, что, как ожидается, должно приводить к более успешному результату.

Учитывая данные всех вышеперечисленных исследований, выявляется одна из главных и нерешенных на данный момент проблем РЧА – рецидив аритмии. Было показано, что рецидив может возникать в раннем (до 3 месяцев) и позднем (более 3 месяцев) послеоперационном периоде и связано это, в основном, с восстановлением проведения в ЛВ. Одной из причин этого может быть отсутствие трансмуральности и гомогенности рубца после РЧА. Однако генез рецидивов ФП ясен не до конца.

### *1.3 Сахарный диабет у пациентов с фибрилляцией предсердий*

Одной из актуальных проблем в настоящее время является подход в лечении пациентов с сочетанием ФП и СД 2 типа. По классическому определению

СД 2 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, в том числе сердца и кровеносных сосудов [3]. Растущая заболеваемость СД по всему миру привела к тому, что в 2011 г. примерно у 360 миллионов человек было выявлено это заболевание, среди которых 95% — СД 2 типа. Это число растёт, и к 2030 году угрожает достичь 552 миллионов человек. Согласно данным отечественной статистики, заболеваемость СД 2 типа увеличивается последние 20 лет (рис.1). По данным европейского исследования DECODE найдена линейная взаимосвязь между уровнем глюкозы плазмы через 2 часа после нагрузки и смертностью [54]. Все это показывает насколько широко распространен СД и насколько важно заниматься изучением пациентов с нарушением углеводного обмена.

В качестве основного диагностического критерия СД выбран уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6,5$  %. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть установлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный  $HbA_{1c}$  или однократное определение  $HbA_{1c}$  + однократное определение уровня глюкозы крови. Оптимальным общепризнанным целевым уровнем  $HbA_{1c}$  является уровень менее 7,0%. Он позволяет минимизировать микрососудистые осложнения. Показатель  $HbA_{1c}$  отражает уровень гликемии в течение последних 2-3 месяцев.

### Заболеваемость СД 2 типа, тыс.чел.

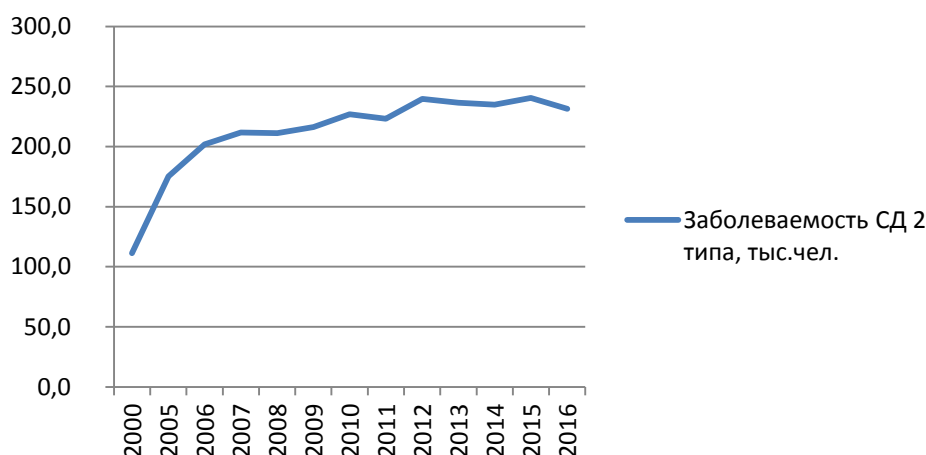


Рисунок 1. Заболеваемость СД 2 типа в РФ с 2000 по 2016 гг., тыс. чел.

Мета-анализ сердечно-сосудистых исходов, основанный на протоколах исследования VADT, ACCORD и ADVANCE, позволил предположить, что снижение HbA1c на  $\approx 1\%$  ассоциировано с относительным снижением риска на 15% в отношении нефатального инфаркта миокарда, но без преимуществ в отношении инсульта и общей смертности [106]. Интенсивный контроль гликемии не снизил риск ФП в исследовании ACCORD. Агрессивное лечение диабета с целевым HbA1c менее 6% не привело к снижению частоты пароксизмов ФП по сравнению с целевым показателем от 7,0% до 7,9%.

Примерно у 13% пациентов с ФП встречается СД 2 типа. По результатам некоторых исследований обнаружить ассоциацию СД как фактора риска развития ФП не удалось. Однако, в Фремингемском исследовании СД ассоциирован с возникновением ФП как у мужчин, так и у женщин [103]. Nichols G.A. и соавт. показали, что СД являлся предиктором ФП только у женщин [75].

Особое внимание заслуживают пациенты с ФП в свете данных, полученных в недавнем многоцентровом исследовании ADVANCE, в которое включено 11140 пациентов с СД. Оно подтвердило, что ФП относительно типична для СД 2 типа и показало, что при их сочетании существенно повышается риск смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, инсульта и СН [106].

Dublin S. и соавт. после обследования 1410 пациентов заключили, что сахарный диабет связан с 40% - ным увеличением риска развития ФП и что риск был выше у больных с более длительным анамнезом диабета и худшим контролем уровня гликемии [44].

В исследовании ATRIA показано, что у пациентов с диабетом и ФП длительность диабета может быть более важным фактором риска инсульта, чем контроль гликемии.

Резистентность к инсулину и соответствующее повышение уровня гликемии со временем прогрессируют и приводят к ранней дисфункции эндотелия и сосудистому воспалению с вовлечением моноцитов, их превращению в пенистые клетки и появлению нестабильных атеросклеротических бляшек [55,67,11]. Метаболические изменения при СД, развивающиеся благодаря эндогенной гиперинсулинемии, приводят не только к эндотелиальной дисфункции, но и поражению симпатической и парасимпатической иннервации сердца [7]. Диабетическая нейропатия и ремоделирование миокарда предсердий обуславливают уменьшение скорости проведения импульса и служат субстратом для возникновения различных нарушений ритма сердца [58,9]. В литературе описано сочетание диабетической кардиальной автономной нейропатии с ФП, однако полностью механизмы, происходящие в миокарде на фоне СД, до настоящего времени не изучены [7]. Исследователи склоняются к версии о влиянии нарушения углеводного обмена на возникновение электрофизиологического дисбаланса вследствие фиброза [111]. Ряд научных лабораторий пришли к выводу, что наибольшее влияние на развитие ремоделирования миокарда оказывает не столько гипергликемическое состояние, сколько значимые колебания уровня глюкозы в крови [77]. В экспериментальных моделях было показано, что гипогликемия увеличивает уязвимость к ФП. В частности, на модели диабетических крыс, индуцированной стрептозотоцином, было продемонстрировано, что колебания глюкозы увеличивают частоту ФП, способствуя фиброзу сердца.

Исследование «Women's Health Study» показало, что значимая взаимосвязь между СД и ФП, вероятно, объясняется связанными факторами риска, а не самой гипергликемией [77].

Несмотря на большое количество публикации по катетерному лечению ФП, остается немало вопросов по эффективности данной процедуры у пациентов с различной коморбидной патологией, отсутствуют данные по влиянию таких факторов как постоянная электрокардиостимуляция и СД. До сих пор не сформированы рекомендации по ведению пациентов с ФП, СД 2 типа и СССУ, скорректированного имплантацией ЭКС. Нет данных по целесообразности интервенционного лечения ФП у данной когорты пациентов и его сравнения с медикаментозным подходом. В литературе не рассмотрена возможная ассоциация полиморфизмов генов кальций-транспортирующих белков СР с развитием таких нарушения ритма сердца, как СССУ, ФП и их сочетание.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *2.1 Общая структура клинического материала*

Исследование проводилось с 2015 по 2018 гг. на базе «Научно-исследовательского института Кардиологии» Томского НИМЦ (директор – академик РАН Попов С.В.). Исследование соответствует этическим стандартам биоэтического комитета, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при НИИ Кардиологии, протокол № 139 от 18 ноября 2015 г. Пациентами, включенными в исследование, подписано информированное согласие на участие.

Критерии включения: возраст от 18 до 95 лет, наличие документированной персистирующей формы ФП, наличие документированной дисфункции СУ, сахарный диабет 2 типа. Критерии исключения из исследования: наличие тромба в ушке ЛП, тяжелая сопутствующая патология, невозможность обеспечивать пациентом функции телемониторинга.

В исследование было включено 159 пациентов, прошедших лечение в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ Кардиологии. Клиническая характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая клиническая характеристика пациентов

| Показатель                                          |                                         | n (%)             |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| 1                                                   |                                         | 2                 |
| Количество пациентов                                |                                         | 159               |
| Мужчины/женщины                                     |                                         | 90/69 (56,6/43,4) |
| Средний возраст, лет (M±SD)                         |                                         | 58,9±14,8         |
| Основное заболевание:                               |                                         |                   |
|                                                     | ИБС                                     | 24 (15,0)         |
|                                                     | ГБ                                      | 45 (28,3)         |
|                                                     | Сочетание ИБС и ГБ                      | 56 (35,2)         |
|                                                     | Идиопатическая ФП                       | 34 (21,5)         |
| ФК ХСН:                                             |                                         |                   |
|                                                     | I                                       | 51 (32,0)         |
|                                                     | II                                      | 70 (44,0)         |
|                                                     | III                                     | 17 (10,7)         |
| Длительность анамнеза ФП, лет, Me(Q1-Q3)            |                                         | 3,0 (2,0-4,0)     |
| СД                                                  |                                         | 28 (17,6)         |
| Гликированный гемоглобин у пациентов с СД, % (M±SD) |                                         | 6,9±0,48          |
| Некардиальная сопутствующая патология:              |                                         |                   |
|                                                     | Патология органов пищеварения           | 91 (57,2)         |
|                                                     | Патология органов дыхания               | 13 (8,2)          |
|                                                     | Патология органов мочевыводящей системы | 30 (18,8)         |
|                                                     | Патология опорно-двигательного аппарата | 39 (24,5)         |
|                                                     | Патология центральной нервной системы   | 30 (18,8)         |
|                                                     | Патология щитовидной железы             | 44 (27,7)         |
| Ожирение:                                           |                                         |                   |
|                                                     | I ст                                    | 32 (20,1)         |
|                                                     | II ст                                   | 12 (7,5)          |
| Класс EHRA:                                         |                                         |                   |
|                                                     | I                                       | 7 (4,4)           |
|                                                     | II                                      | 40 (25,1)         |
|                                                     | III                                     | 112 (70,4)        |
| Размер ЛП                                           |                                         | 41,6±5,1          |
| ФВ ЛЖ, % (M±SD)                                     |                                         | 65,2±7,1          |

Таблица 2 продолжение

|                                                   |            |
|---------------------------------------------------|------------|
| 1                                                 | 2          |
| Пациентов с ГЛЖ                                   | 24 (15,0)  |
| Антиаритмическая терапия во время госпитализации: |            |
| Амиодарон                                         | 57 (35,8)  |
| Соталол                                           | 41 (25,8)  |
| Пропафенон                                        | 19 (11,9)  |
| Бета-блокаторы                                    | 19 (11,9)  |
| Аллапинин                                         | 1 (0,62)   |
| Антикоагулянты                                    | 128 (80,5) |

Примечания – ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ - гипертоническая болезнь, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $58,9 \pm 14,8$ . Чуть больше половины составили мужчины – 90 (56,6%). В качестве основного диагноза чаще всего фигурировало сочетание ИБС и ГБ – 56 (35,2%), немного реже изолировано ГБ – 45 (28,3%), ИБС наблюдалась у 24 (15,0%) больных. У 34-х пациентов (21,5%) установлен диагноз идиопатическая ФП. ХСН различных функциональных классов по NYHA диагностирована у 138 (86,8%) пациентов, у 21 больного признаков ХСН не было. Среди сопутствующей патологии чаще других встречалась патология системы пищеварения – 91 (57,2%), патология дыхательной системы выявлена у 13 (8,2%) больных, мочевыводящей системы – у 30 (18,8%), опорно-двигательного аппарата – у 39 (24,5%), хроническая патология центральной нервной системы – у 30 (18,8%) больных. Факт документированного подтвержденного перенесенного в прошлом ишемического инсульта наблюдался у 3 (1,9%) пациентов.

В исследование включено 28 (17,6) пациентов с СД 2 типа, из них с потребностью в инсулине – 2 (1,8%), средний уровень гликированного гемоглобина у лиц с СД 2 типа  $6,9 \pm 0,48\%$ . Средний показатель стажа диабета составил  $3,3 \pm 1,2$  года. Из 11 больных с диабетом семеро имели целевой уровень гликированного гемоглобина.

Длительность анамнеза ФП составила 3 (2,0-4,0) года, длительность пароксизмов была различной от 5 мин. до нескольких сут. У 7 (4,4%) больных ФП имела бессимптомное течение, которое было документировано по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМ-ЭКГ). В качестве антиаритмической профилактической терапии 57 (35,8%) пациентов использовали амиодарон, 41 (25,8%) – соталол, 19 (11,9%) – пропафенон, 19 (11,9%) – бета-блокаторы, один (0,6%) – аллапинин. На момент госпитализации антикоагулянтную терапию принимали 128 (80,5%) пациентов.

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) имели 24 (15,0%) пациента, передне-задний размер ЛП по данным эхокардиографии составил в среднем  $41,6 \pm 5,1$  мм, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) –  $65,2 \pm 7,1\%$ .

При поступлении в клинику пациентам проведено общеклиническое обследование, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с измерением показателей общего холестерина, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, коагулограмма, регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). Все диагностические и лечебные процедуры проводились в соответствии с утвержденными стандартами медицинской практики. Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: жалоб, анамнеза, физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Диагноз СССУ был установлен по комплексу данных: клинически значимой (сопровождающийся головокружением, синдромом Морганьи-Адамса-Стокса) брадикардии или паузам в ритме сердца более 3 с по данным ЭКГ или СМ-ЭКГ. При отсутствии признаков дисфункции СУ по ЭКГ, проводилось чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧПЭФИ) с использованием пробы с внутривенным введением атропином. Диагностическими критериями СССУ считалось время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) превышающее 1600 мс, а скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ) более 525 мс на любом из этапов ЧПЭФИ.

Суточное мониторирование проводили с использованием системы ЭКГ Memoport-4000 (Marquette-Helige, Германия) и MedilogHolter (Oxford Instruments Medical, США). Во время проведения мониторирования пациенты вели дневник, где отмечали жалобы, симптомы, вид деятельности, прием лекарств, время сна. Анализ результатов исследования выполняли в соответствии со стандартным протоколом.

Во время госпитализации измерялся рост и вес пациента, определялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ = m / h^2$ , где  $m$  – масса тела в кг,  $h$  – рост, м. Интерпретация показателя выполнялась согласно рекомендациями ВОЗ:

- 16 кг/м<sup>2</sup> и менее - выраженный дефицит массы тела;
- 16 – 18,5 кг/м<sup>2</sup> – Недостаточная (дефицит) масса тела;
- 18,5 – 24,99 кг/м<sup>2</sup> – Норма;
- 25 – 30 кг/м<sup>2</sup> – Избыточная масса тела (предожирение);
- 30 – 35 кг/м<sup>2</sup> - Ожирение первой степени;
- 35 – 40 кг/м<sup>2</sup> - Ожирение второй степени;
- 40 и более – Ожирение третьей степени (морбидное);

У всех исследуемых выполнена оценка тяжести ХСН, согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) при помощи теста 6-минутной ходьбы. Анализ результатов осуществляли по следующим критериям: при прохождении за 6 минут более 551 м – не имели признаков ХСН, от 426 до 550 м – ФК I, от 301 до 425 м – ФК II, от 151 до 300 м – ФК III, менее 150 м – ФК IV.

ЭхоКГ выполняли с использованием аппарата Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которая рассчитывалась как отношение конечного систолического объема к конечному диастолическому объему и выражалась в процентах. Всем больным определяли передне-задний размер ЛП из четырехкамерной позиции в мм. Индекс массы миокарда вычислялся на основании двумерной эхокардиографии. Массу миокарда рассчитывали по формуле «площадь-длина» (A/L) и по модели усеченного эллипсоида (TE). Индекс массы миокарда представлял собой

отношение массы миокарда к площади поверхности тела. За норму принимались следующие показатели индекса массы миокарда: у мужчин – среднее  $71 \text{ г/м}^2$ , верхняя граница  $94 \text{ г/м}^2$ , у женщин – среднее  $62 \text{ г/м}^2$ , верхняя граница  $89 \text{ г/м}^2$ . Ультразвуковые исследования сердца были выполнены в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ Кардиологии (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор А.А. Соколов).

После обследования и установки диагноза пациентам с дисфункцией СУ был имплантирован двухкамерный ЭКС. Вторым этапом выполнено ВСЭФИ и радиочастотная абляция ФП. В дальнейшем осуществлялось динамическое наблюдение в течение 12 мес с помощью удаленного телемониторинга.

## *2.2 Генетический анализ*

Генетические пробы брались на основе добровольного согласия на генетические исследования. Полученные образцы хранились и обрабатывались в лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ Кардиологии Томский НИМЦ. Доступ к данным имел исследователь и сотрудники лаборатории, выполняющие генетический анализ.

При поступлении всем пациентам выполнялся забор крови из кубитальной вены в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) использовали образцы цельной крови, а саму процедуру осуществляли с помощью набора реагентов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», USA) по предлагаемому фирмой протоколу. В стерильные пробирки 1,5 мл добавляли к 900 мкл Cell Lysis Solution 300 мкл крови и перемешивали переворачиванием. Инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Центрифугировали при  $13000g$  в течение 20 с. Удаляли супернатант, оставив около 20 мкл, и ресуспендировали осадок на вортексе. К ресуспендированному осадку добавили 300 мкл Nuclei Lysis Solution, пипетировали, пока раствор не станет вязким. Добавили 1,5 мкл RNase Solution, аккуратно перемешали переворачиванием 5-6 раз. Инкубировали в течение 15 мин в термостате при  $37^{\circ}\text{C}$ . Добавили 100 мкл Protein Precipitation Solution. Перемешивали на вортексе в течение 15 сек. Центрифугировали при  $13000g$  в

течение 3 мин. Переносили супернатант (300 мкл) в новую пробирку. Добавляли 300 мкл изопропанола и перемешали, осторожно переворачивая, до появления нитей ДНК. Центрифугировали при 13000g в течение 1 мин. Удаляли супернатант. Добавляли 300 мкл 70%-ного этанола, хорошо обмывали стенки пробирки. Центрифугировали при 13000g в течение 1 мин. Убирали супернатант, не задевая осадок. Переворачивали пробирки на чистую фильтровальную бумагу, подсушивали в течение 10 мин. Добавляли в пробирку 100 мкл DNA Rehydration Solution. Инкубировали в течение 1 ч при температуре 65<sup>0</sup>С.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием праймеров и зондов FAM и HEX, синтезированных ООО «ТестГен» (Россия). Каждое ПЦР исследование состояло из трех этапов. 1 – ПЦР-амплификация; 2 – раунд температурного плавления дуплексов; 3 – интерпретация результатов. Все этапы осуществляли на амплификаторе ДТ – 96 (ДНК-Технология, Россия). С пробами ДНК проводились реакции амплификации участков гена в реакционном буфере при помощи специфичных к этим участкам ДНК праймеров и фермента Taq-полимеразы. После окончания ПЦР проводился раунд температурного плавления дуплексов, образованных апликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменялся уровень флюоресценции, который фиксировался и представлялся программным обеспечением амплификатора в виде графика. Если сигнальный зонд был частично комплементарен ДНК-мишени, температура плавления такого дуплекса была ниже температуры его плавления в случае полной комплементарности зонда. Интерпретация результатов анализа проводилась на основании температуры плавления сигнальных зондов. Условия амплификации, генотипы и температуры плавления для трех разных генов указаны в таблице 3. Генетические исследования проводились в лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ Кардиологии Томский НИМЦ (руководитель - доктор медицинских наук, профессор С. А. Афанасьев).

Таблица 3 – Условия амплификации, генотипы и температуры плавления продуктов амплификации для трех разных генов кальций транспортирующих систем.

| Ген              | Условия амплификации                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Генотипы и температуры плавления продуктов амплификации |      |      |      |      |      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| CASQ2 rs6684209  | первая денатурация при 96 <sup>0</sup> С в течение 2 мин; затем 50 циклов: 95 <sup>0</sup> С – 30 с, 67 <sup>0</sup> С – 30 с; 25 <sup>0</sup> С – 30 с; последний синтез цепи 50 циклов 25 <sup>0</sup> С – 15 с.                                                                                             | C/C                                                     |      | T/C  |      | T/T  |      |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | FAM                                                     | HEX  | FAM  | HEX  | FAM  | HEX  |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 55,5                                                    | 48,3 | 56,8 | 54,0 | 47,0 | 54,0 |
| RYR2 rs3766871   | первая денатурация при 80 <sup>0</sup> С в течение 2 мин; 94 <sup>0</sup> С – 5 мин, затем 5 циклов 94 <sup>0</sup> С – 30 с; 67 <sup>0</sup> С – 15 с; затем 45 циклов 94 <sup>0</sup> С – 5 с; 67 <sup>0</sup> С – 15 с; 25 <sup>0</sup> С – 30 с; последний синтез цепи 50 циклов 25 <sup>0</sup> С – 15 с. | G/G                                                     |      | G/A  |      | A/A  |      |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | FAM                                                     | HEX  | FAM  | HEX  | FAM  | HEX  |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 38,1                                                    | 48,7 | 46,3 | 48,7 | 46,3 | 38,3 |
| ATP2A2 rs1860561 | первая денатурация при 95 <sup>0</sup> С в течение 2 мин; затем 50 циклов: 94 <sup>0</sup> С – 15 с, 67 <sup>0</sup> С – 60 с; 25 <sup>0</sup> С – 30 с; последний синтез цепи 50 циклов 25 <sup>0</sup> С – 15 с.                                                                                             | A/A                                                     |      | A/G  |      | G/G  |      |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | FAM                                                     | HEX  | FAM  | HEX  | FAM  | HEX  |
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 44,9                                                    | 32,3 | 44,8 | 48,5 | 38,6 | 48,4 |

Примечания – CASQ2 – ген кальсеквестрина, RYR2 – ген рианодиновых рецепторов, ATP2A2 – ген Ca<sup>2+</sup>-АТФ-азы. FAM и HEX – зонды амплификатора

Для выявления ассоциации аритмий с полиморфизмом генов кальций-транспортирующих белков СР использована группа пациентов без документированных нарушений ритма сердца 50 человек. У всех пациентов контрольной группы была ИБС, средний возраст 61,0±9,0 лет, из них 38 (76%) мужчин. 17 (34%) больных имели СД 2 типа Средний показатель ФВ ЛЖ – 50,38±12,6%, дилатацию ЛП по данным Эхо-КГ имели 16 пациентов, средний ИМТ составил 29,1±6,2 кг/м<sup>2</sup>, 38 (76%) больных перенесли инфаркт миокарда, 9 из них (18%) имели повторный инфаркт. Ингибиторы АПФ получали 22 пациента (44%), бета-блокаторы – 25 (50%), статины – 28 (56%), аспирин – 25 (50%).

### 2.3 Техника имплантации электрокардиостимулятора

Все диагностические и лечебные процедуры проводились в соответствии с утвержденными стандартами медицинской практики. Подготовка к операции не

отличалась от общепринятой. Операцию проводили в стерильной рентгенооперационной. Под местной инфильтрационной анестезией новокаином или лидокаином выполнялся разрез кожи и подкожной клетчатки в подключичной области. Дважды осуществлялась пункция подключичной вены, через которую поочередно устанавливались интродьюсеры, проводились предсердный и желудочковый электроды. После этого интродьюсеры удалялись. Электроды фиксировались в ране и присоединялись к ЭКС. В подкожно-жировой клетчатке формировалось ложе, куда помещался ЭКС. Рана ушивалась послойно.

Все имплантируемые ЭКС обладали функцией удаленного телемониторинга. Программирование устройств осуществляли на следующий день после имплантации. Программирование выполнялось стандартным образом для пациентов с дисфункцией синусового узла и сохраненной функцией атриовентрикулярного (АВ) проведения. Выполнялись проверки чувствительности электродов, порогов стимуляции, импеданса электродов. Параметры АВ задержки устанавливались таким образом, чтобы минимизировать долю стимуляции желудочков. Так же при программировании активировалась функция телемониторинга, с помощью которой проводилась оценка эффективности РЧА ФП. Оценивались все события, связанные с тахикардией, которые определялись по предсердному каналу, доля стимуляции предсердий и желудочков, ежемесячно регистрировались эндограммы.

#### *2.4 Электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция фибрилляции предсердий*

Под медикаментозной седацией и под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера трижды пунктировалась правая бедренная вена, устанавливалось 3 интродьюсера 8 Fr, 6 Fr и Fast-Cath 8,5 Fr. Через два первых в полость сердца проводились электроды-катетеры, NaviStar ThermoCool 3,5 mm (Biosense Webster, США) и 4-полюсный диагностический Viking (Boston Scientific, USA). Под контролем чреспищеводного Эхо-КГ пунктировали межпредсердную перегородку при помощи интродьюсера Fast-Cath 8,5 Fr и иглы BRK-1 (St. Jude Medical, США). После чего в ЛП проводились абляционный

электрод и циркулярный Lasso (Biosense Webster, США). После пункции межпредсердной перегородки начиналась инфузия гепарина с поддержанием показателя активированного времени свертывания в течение всей операции 300-350 с. Электрофизиологическое исследование выполнялось на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия). Анатомическая реконструкция ЛП проводилась с использованием трехмерной нефлюороскопической системы CARTO 3 (Biosense Webster, США) с применением FАM технологии. Циркулярный электрод помещали поочередно в каждую ЛВ, регистрировали электрическую активность в них. Радиочастотную энергию наносили с применением радиочастотного деструктора RF100-TZ («Электропульс», Россия), с контролем по мощности – 45 Вт и температурой 50<sup>0</sup>С. Орошение проводили насосом CoolFlow Pump (Biosense Webster, США), со скоростью 17 мл/мин. Проводили поточечное формирование линий радиочастотного повреждения, путем непрерывного нанесения радиочастотной энергии. Время нанесения энергии в каждой точке составило 20 – 30 с, до уменьшения предсердного потенциала. Проводили радиочастотную деструкцию вокруг каждого устья ЛВ, отступая от нее на 0,5-1 см. В некоторых случаях, при впадении левых или правых ЛВ общим коллектором, выполнялась изоляция ЛВ попарно.

Затем формировали линейные повреждения по границе крыши и задней стенки ЛП между устьями правой и левой верхних ЛВ, затем по границе задней стенки и дна ЛП между устьями правой и левой нижних ЛВ, затем по задней стенке между двумя предыдущими линиями. Линейные аппликации на митральном истмусе (Рисунок 2).

При необходимости проводили электрическую кардиоверсию (ЭКВ) для восстановления синусового ритма. После формирования всех линий, проводили контроль их полноценности, стимулируя изолированные участки, при необходимости они изолировались повторно. Электроды и интродьюсеры удаляли, накладывали давящую повязку, переводили в палату наблюдения.

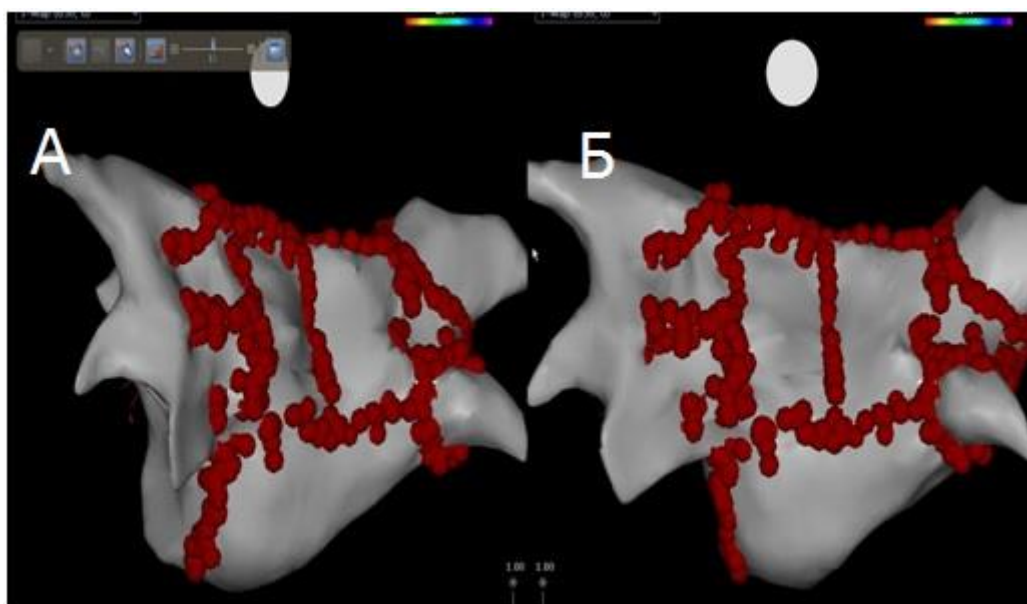


Рисунок 2. Фрагмент внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ). Трехмерная реконструкция левого предсердия (FAM технология). Антральная изоляция легочных вен, линейные воздействия по крыше ЛП, задней стенке и на митральном истмусе. А – левая косая позиция; Б – вид сзади

### 2.5 Статистическая обработка

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака применяли критерий Шапиро-Уилка. После проверки правильности распределения данные были представлены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Статистическую значимость межгрупповых различий качественных показателей оценивали с помощью  $\chi^2$ -тест. Статистическая значимость принималась с учетом поправки Бенферони. Для оценки достоверности различий независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Непрерывные данные представлены значением медианы и квартилей [ $Me(Q1-Q3)$ ]. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Оценку доли пациентов, у которых не произошло событие (рецидив ФП), для любого момента времени в течение всего периода наблюдения проводили с применением метода Каплана-Мейера. Для оценки отношения интенсивностей риска в группах в любой момент времени наблюдения рассчитывали отношение шансов и

доверительный интервал с помощью регрессионной модели пропорциональности интенсивности Кокса. Выявление предикторов эффективного оперативного лечения осуществляли с помощью анализа ROC кривых. Для определения ассоциации полиморфизма генов с развитием нарушений ритма сердца рассчитан показатель отношения шансов (OR). При уровне значимости  $p$  меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

## ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Результаты радиочастотной аблации фибрилляции предсердий

В исследование включено 51 пациент с персистирующей формой ФП, средний возраст  $67,9 \pm 10,8$  лет, из них 30 (58,8%) женщин. У всех больных документирован диагноз СССУ с симптомными проявлениями разной степени выраженности. Во всех случаях основными симптомами дисфункции СУ были головокружение, слабость, у 13 пациентов (25,5%) наблюдались синкопальные состояния. При этом синкопе на фоне купирования ФП с восстановлением ритма отмечали 4 больных (7,8%). У 26 пациентов (50,9%) брадикардия проявилась на фоне приема антиаритмической терапии (ААТ). Всем исследуемым выполнена имплантация двухкамерного ЭКС с функцией удаленного телемониторинга и назначена антиаритмическая терапия.

После этого пациенты были разделены на две группы. В первую включено 28 больных, средний возраст которых составил  $63,2 \pm 10,1$  года, во вторую – 23, средний возраст –  $73,5 \pm 9,0$ . Пациентам первой группы через 2-3 дня после имплантации ЭКС проведено ВСЭФИ и РЧА ФП по схеме описанной выше. Отбор в группу аблации происходил случайным образом. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов двух групп с персистирующей ФП и СССУ

| Показатель                  |                        | Группа 1         | Группа 2        | p         |
|-----------------------------|------------------------|------------------|-----------------|-----------|
| Количество пациентов        |                        | 28               | 23              |           |
| Мужчины/женщины, n (%)      |                        | 15/13(53,6/46,4) | 6/17(26,0/74,0) | 0,19/0,31 |
| Средний возраст, лет (M±SD) |                        | 63,2±10,1        | 73,5±9,0        | <0,01     |
| Анамнез ФП, [Me(Q1-Q3)]     |                        | 4,0 (3,0-5,0)    | 4,0 (3,0-5,0)   | 0,53      |
| ИБС, n (%)                  |                        | 4 (14,3)         | 5 (21,7)        | 0,56      |
| ГБ, n (%)                   |                        | 9 (32,1)         | 3 (13,0)        | 0,20      |
| Сочетание ГБ и ИБС          |                        | 14 (50,0)        | 15 (65,2)       | 0,56      |
| Симптомы СССУ               |                        |                  |                 |           |
| Головокружение, n (%)       |                        | 27 (96,4)        | 18 (78,3)       | 0,61      |
| Синкопе, n (%)              |                        | 5 (17,8)         | 4 (17,4)        | 0,97      |
| Синкопе на фоне купирования |                        | 2 (7,1)          | 2 (8,7)         | 0,84      |
| Симптомы СССУ на фоне ААТ   |                        | 14 (50,0)        | 12 (52,1)       | 0,92      |
| ХСН                         |                        |                  |                 |           |
|                             | ФК I, n (%)            | 6 (21,4)         | 7 (30,4)        | 0,57      |
|                             | ФК II, n (%)           | 17 (60,7)        | 15 (65,2)       | 0,87      |
|                             | ФК III, n (%)          | 3 (10,7)         | -               | -         |
| Ожирение                    |                        |                  |                 |           |
|                             | I ст, n (%)            | 8 (28,6)         | 6 (28,0)        | 0,88      |
|                             | II ст, n (%)           | 3 (10,7)         | 1 (4,3)         | 0,43      |
| Класс EHRA                  |                        |                  |                 |           |
|                             | I, n (%)               | 3 (10,7)         | 2 (8,7)         | 0,82      |
|                             | II, n (%)              | 11 (39,3)        | 9 (39,1)        | 0,99      |
|                             | III, n (%)             | 14 (50,0)        | 12 (52,1)       | 0,92      |
| Размер ЛП, n (%)            |                        | 43,7±4,4         | 41,4±3,8        | 0,01      |
| ФВ ЛЖ, % (M±SD)             |                        | 65,6±5,9         | 67,0±5,9        | 0,40      |
| ГЛЖ, n (%)                  |                        | 5 (17,8)         | 8 (34,7)        | 0,28      |
| Антиаритмическая терапия:   |                        |                  |                 |           |
|                             | -Амиодарон, n (%)      | 8 (28,6)         | 12 (52,1)       | 0,57      |
|                             | -Соталол, n (%)        | 12 (42,8)        | 5 (21,7)        | 0,25      |
|                             | -Пропафенон, n (%)     | 2 (7,1)          | 2 (8,7)         | 0,84      |
|                             | -Бета-блокаторы, n (%) | 2 (7,1)          | 4 (17,4)        | 0,31      |
| Антикоагулянты, n (%)       |                        | 25 (89,3)        | 21 (91,3)       | 0,95      |

Примечания – см. таблицу 2

Группы отличались между собой по возрасту ( $p<0,01$ ), во второй группе пациенты оказались старше, и по передне-заднему размеру ЛП ( $p<0,01$ ), размер ЛП был больше в группе аблации. Пациенты второй группы после назначения ААТ и программирования ЭКС были выписаны из стационара. При выписке 12

больных получали кордарон (52,1%), 5 – соталол (21,7%), 2 – пропафенон (8,7%), 4 – бета-блокаторы (17,4%).

*3.1.1 Эффективность радиочастотной абляции персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантируемым электрокардиостимулятором.*

Пациентам первой группы выполнена процедура РЧА в объеме изоляции ЛВ, кроме того наносились линейные воздействия по задней стенке, крыше ЛП и на митральном истмусе. У 4 пациентов слева выявлен общий коллектор вен слева. Изоляция вены считалась полной, когда наступала электрическая изоляция ЛВ. Полная блокада входа и выхода импульса проверялась при помощи стимуляции предсердий и разных полюсов циркулярного электрода помещенного в ЛВ. Критериями эффективности воздействия считалось уменьшение на 90% или исчезновения предсердного потенциала.

Четырнадцать пациентов (50%) на начало операции имели ФП (Таблица 5). Остальные 10 пациентов имели синусовый ритм. Ритм, навязанный ЭКС, зарегистрирован у 4 больных (14,3%). У 4 пациентов (14,3%) индуцирована ФП при пункции МПП, при выполнении картирования ЛП или при манипуляциях Lasso в ЛП. Достигнуть полной изоляции ЛВ удалось во всех 100% случаях. У больных с ФП после окончания процедуры непосредственно после воздействия синусовый ритм восстановился самостоятельно в 2 случаях (7,1%). Остальным пациентам была выполнена ЭКВ. У 4 пациентов (14,3%) изоляция левых ЛВ выполнена общим коллектором. Эктопическая активность в ЛВ обнаружена у 6 больных (21,4%). В 2 случаях (7,1%) во время аппликации в области устья левой верхней ЛВ выявлялась вегетативная реакция в виде развития полной АВ блокады, с появлением временной стимуляции желудочков имплантированным ЭКС.

Таблица 5 – Результаты РЧА ФП у пациентов с имплантированным ЭКС

| Изучаемые показатели         | n, (%)      |
|------------------------------|-------------|
| Син. ритм на начало РЧА      | 10 (35,7%)  |
| ФП на начало РЧА             | 14 (50,0 %) |
| Ритм ЭКС                     | 4 (14,3%)   |
| Индуцирована ФП              | 4 (14,3%)   |
| Купирование ФП после РЧА     | 2 (7,1%)    |
| ЭКВ после РЧА                | 16 (57,1%)  |
| Общий коллектор левых ЛВ     | 5 (17,8%)   |
| Эктопическая активность в ЛВ | 6 (21,4%)   |
| Вегетативные реакции         | 2 (7,1%)    |
| Осложнения РЧА               | 1 (3,5%)    |
| Аритмии после РЧА            |             |
| - ФП                         | 11          |
| - предсердная тахикардия     | 2           |
| Повторные процедуры РЧА      | 1           |

Примечания – РЧА – радиочастотная абляция, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, ЛВ – легочные вены

Осложнением имплантации ЭКС в одном случае стал пневмоторакс (1,9%), потребовавший дренирования плевральной полости, осложнением РЧА – постпункционная гематома бедра (3,5%).

Три месяца после РЧА считались «слепым» периодом. Эффективность операции и ААТ в обеих группах в этот период не оценивалась. Длительность наблюдения составила 12 месяцев, контрольные точки для выявления «ранних» и «поздних» рецидивов – 3-6 месяцев, 6-9 месяцев и 9-12 месяцев.

Анализ полученной удаленно информации с помощью телемониторинга выявил, что ранние рецидивы ФП в период от 3-х до 6 мес. после вмешательства зарегистрированы у трех (10,7%) пациентов первой группы. При дальнейшем наблюдении в период от 6 до 9 мес. рецидив ФП выявлен еще у 6 пациентов. Эффективность катетерного лечения через 9 мес. наблюдения составила 68,0%, а эффективность РЧА ФП после 12 мес. составила – 53,5% (n=15) (Рисунок 3). Данные пациенты не имели ни одного пароксизма ФП в течение года. Все пациенты наблюдались в течение 12 мес.

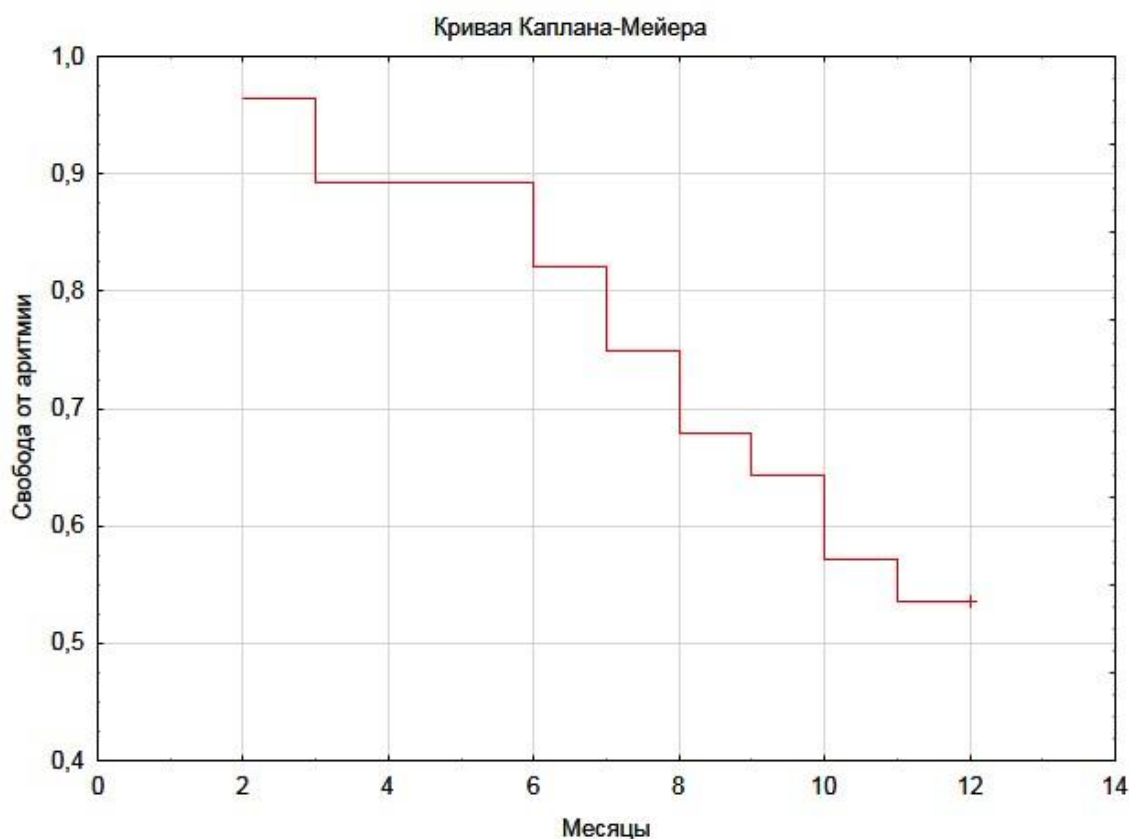


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей формой ФП и имплантированным ЭКС после катетерной процедуры.

По данным телемониторинга у четверти больных из первой группы ( $n=7$ ) наблюдались короткие пароксизмы ФП, которые купировались самостоятельно и не ощущались пациентами. В двух случаях (7,1%), по данным с имплантируемого устройства, пароксизмы ФП повторялись ежедневно, при этом от повторного вмешательства больные отказались.

У двух больных (7,1%) выявлена предсердная тахикардия. У одного пациента проведено повторное вмешательство. В ходе операции выполнялось картирование ЛП, обнаружена несостоятельность аблационной линии по крыше ЛП с уязвимым местом в этой области, после воздействия в которой предсердная тахикардия была успешно устранена. Другой пациент от повторного вмешательства отказался. У остальных ( $n=2$ ) – пароксизмы ФП наблюдались с различной частотой возникновения. Через год наблюдения у двух пациентов (7,1%) в связи с переходом ФП в постоянную форму, проведена РЧА АВ

соединения, сформирована полная искусственная АВ блокада. С двумя больными связь была потеряна через 12 мес. наблюдения.

Во второй группе пациентов, получающих ААТ, эффективность лечения не оценивалась в течение 3 месяцев от начала наблюдения. В период от 3 до 6 мес пароксизмы ФП зафиксированы у 3 больных (13,0%). В дальнейшем, в период от 6 до 9 мес пароксизмы стали возникать еще у 9 пациентов (39,1%). А через 12 мес мониторинга эффективность медикаментозной ААТ снизилась до 21,7% (n=5) (Рисунок 4). Таким образом, у пятерых пациентов, получающих ААТ, в течение года не зарегистрировано ни одного эпизода аритмии.

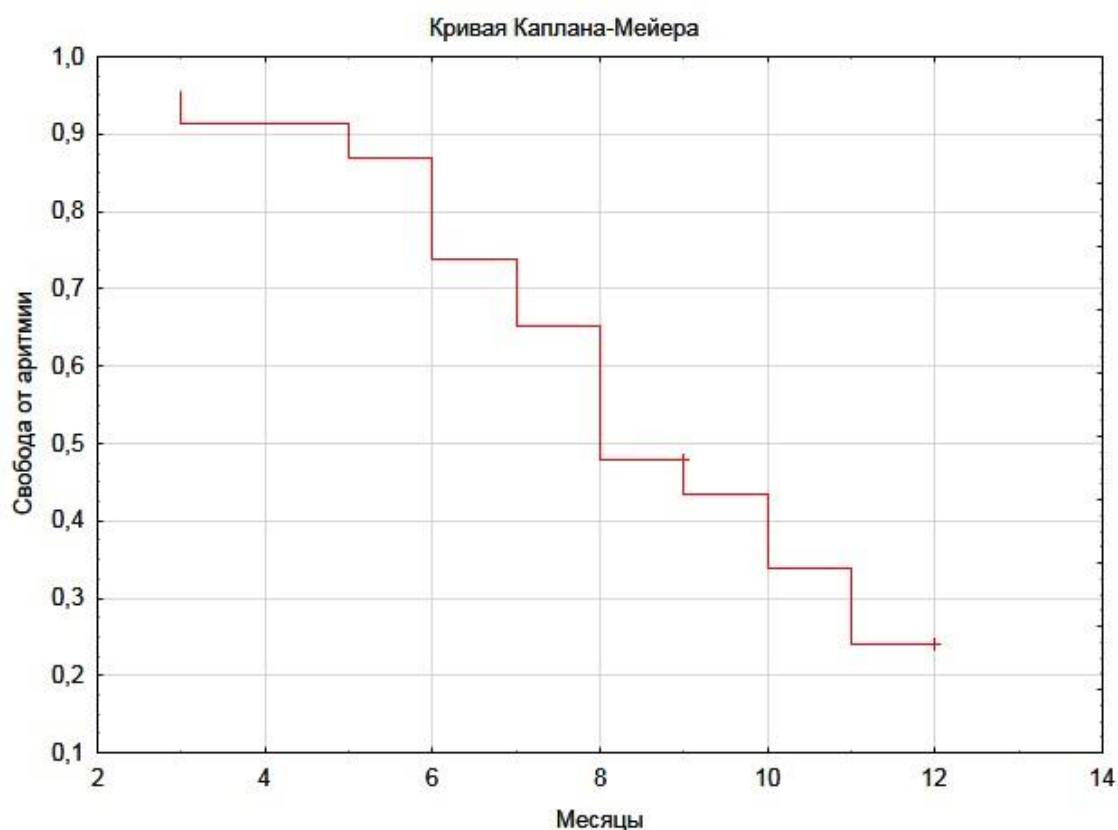


Рисунок 4. Свобода от аритмии у пациентов с ФП на фоне антиаритмической терапии

Описанное можно проиллюстрировать клиническим примером.

Больной Г. 68 лет, проходил лечение в мае 2016г. в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ Кардиологии г. Томск. При поступлении отмечал наличие пароксизмов ФП в течение 3 лет. На амбулаторном этапе лечения назначался кордарон, который пациент принимал в течение 6 мес. Не смотря на

уменьшение количества пароксизмов, полностью устранить эпизоды ФП не удалось. При этом на фоне приема препарата больной стал отмечать снижение частоты сердечных сокращений до 45 ударов в мин, большого значения этому не придавал, симптомов брадикардии не отмечал. Через полгода приема кордарона выявлено повышение уровня гормонов щитовидной железы и пациенту выполнена смена ААТ на соталол в дозе 160 мг в сутки, который принимал 8 мес. Уровень гормонов щитовидной железы вернулся к нормальным значениям. Пароксизмы ФП сохранялись, купировали их внутривенным введением новокаинамида или кордарона. При очередном медикаментозном купировании пароксизма ФП возник эпизод синкопе, зарегистрированный на ЭКГ – замещающим ритмом из АВ соединения с частотой желудочковых сокращений 34 в минуту. Был госпитализирован в НИИ кардиологии Томского НИМЦ, где выполнено два оперативных вмешательства. Первым этапом имплантирован двухкамерный ЭКС с функцией удаленного телемониторинга. Через 3 дня выполнена РЧА ФП. В ходе катетерного лечения ФП индуцирована механически при манипуляции электродами в ЛП. После процедуры синусовый ритм восстановлен ЭКВ. В течение 12 мес. оценивались данные сердечного ритма при помощи телемониторинга, при этом эпизодов аритмии не выявлено.

Проанализированы показатели, такие как пол, возраст, размер ЛП, ФВ ЛЖ, наличие ГЛЖ, ФК ХСН, стадия ожирения, наличие дислипидемии, ИМТ, доля стимуляции предсердий и желудочков (Ar и Vr) у пациентов с возникшими рецидивами ФП после РЧА и у пациентов без рецидива (таблица 6). Группы не отличались между собой по всем критериям.

Таблица 6 – Сравнение показателей пациентов с развитием рецидивов ФП после катетерной процедуры и без него

| Показатель             | Значение показателя |                    | p         |
|------------------------|---------------------|--------------------|-----------|
|                        | Рецидив ФП          | Нет рецидива ФП    |           |
|                        | n=13                | n=15               |           |
| возраст, М±SD          | 63,7±8,7            | 62,8±11,5          | 0,90      |
| Пол, м/ж, n (%)        | 8 (61,5)/5 (38,4)   | 7 (46,6)/8 (53,3)  | 0,66/0,63 |
| Анамнез ФП [Me(Q1-Q3)] | 4,0 (4,0-5,0)       | 4,0 (3,0-5,0)      | 0,34      |
| ЛП, М±SD               | 44,4±3,0            | 43,3±5,4           | 0,56      |
| ФВ, М±SD               | 65,1±7,4            | 66,0±4,5           | 0,74      |
| ХСН, ФК, n (%)         | I ФК – 2 (15,4%)    | I ФК – 4 (26,6%)   | 0,55      |
|                        | II ФК – 9 (69,2%)   | II ФК – 8 (53,3%)  | 0,67      |
|                        | III ФК – 1 (7,7%)   | III ФК – 2 (13,3%) | 0,66      |
| ИМТ, М±SD              | 25,1±5,2            | 29,6±6,3           | 0,08      |
| % Ap, [Me(Q1-Q3)]      | 33,0 (24,0-64,0)    | 43,0 (33,0-64,0)   | 0,44      |
| %Vp, [Me(Q1-Q3)]       | 8,0 (3,0-31,0)      | 21,0 (4,0-23,0)    | 0,67      |
| ГЛЖ, n (%)             | 3 (23,0%)           | 2 (13,3)           | 0,57      |
| ожирение, n (%)        | 1 ст – 2 (15,4%)    | 1 ст – 6 (40,0%)   | 0,27      |
|                        | 2 ст – 1 (7,7%)     | 2 ст – 2 (13,3%)   | 0,66      |
| дислипидемия, n (%)    | 10 (76,9%)          | 10 (66,6%)         | 0,80      |

Примечания: ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СД – сахарный диабет 2 типа.

Для оценки прогноза исследуемых факторов на развитие рецидивов ФП был проведен анализ ROC-кривых. Полученные данные анализа ROC-кривых представлены в таблице 7.

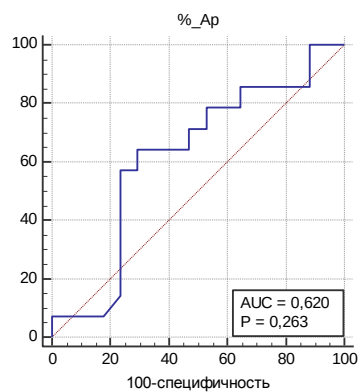
Таблица 7 – Анализ показателей ROC-кривых в оценке развития рецидивов после аблации

| Показатель | AUC   | Уровень p | Чувствительность | Специфичность |
|------------|-------|-----------|------------------|---------------|
| возраст    | 0,658 | 0,11      | 50,00            | 76,47         |
| ЛП         | 0,506 | 0,95      | 100,00           | 11,76         |
| ФВ ЛЖ      | 0,532 | 0,77      | 92,86            | 29,41         |

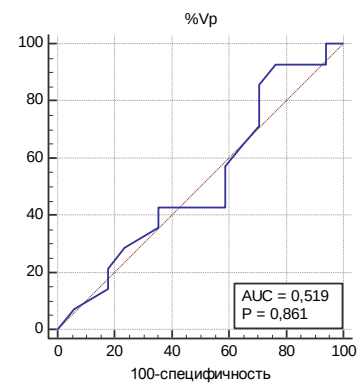
|            |       |      |       |       |
|------------|-------|------|-------|-------|
| ИМТ        | 0,508 | 0,94 | 50,00 | 29,41 |
| Ар         | 0,620 | 0,26 | 64,29 | 70,59 |
| Vp         | 0,519 | 0,86 | 92,86 | 23,53 |
| Анамнез ФП | 0,519 | 0,86 | 7,14  | 64,71 |

Примечания: AUC – площадь под кривой, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, Ар – процент предсердной стимуляции, Vp – процент желудочковой стимуляции.

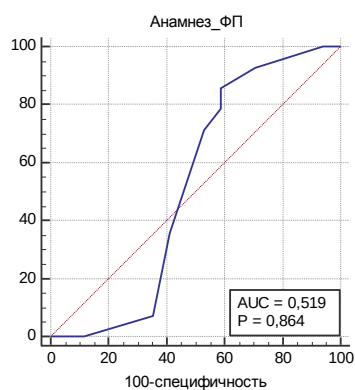
Согласно полученной информации признаков, которые можно было бы использовать в качестве предикторов неэффективной абляции, не обнаружено (Рис.5).



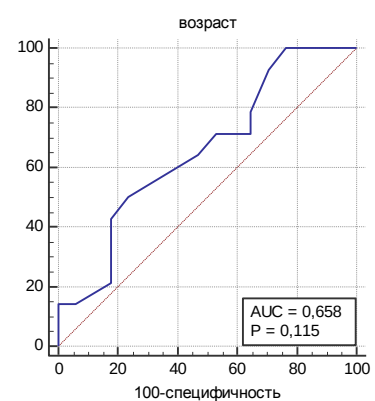
А



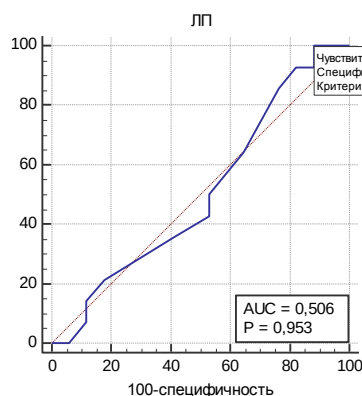
Б



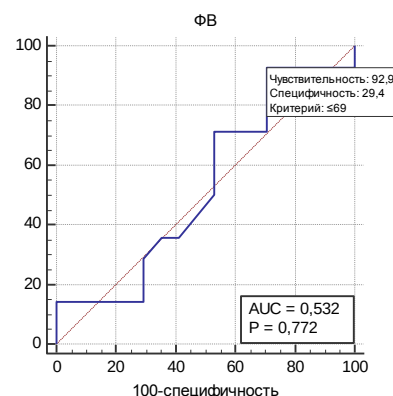
В



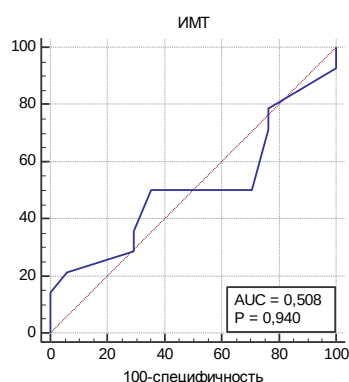
Г



Д



Е



Ж

Рисунок 5. ROC-кривые для исследуемых факторов в оценке предикторов развития рецидивов ФП после аблации: А – доля предсердной стимуляции, Б – доля желудочковой стимуляции, В – длительность анамнеза ФП, Г – возраст, Д – размер левого предсердия, Е – фракция выброса левого желудочка, Ж – индекс массы тела.

Для выявления предикторов рецидива РЧА персистирующей формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 8). Многофакторный анализ также показал, что предикторов к развитию рецидива ФП у пациентов с имплантированным ЭКС после однократной процедуры катетерной аблации не выявлено.

Таблица 8 – Модель пропорциональных рисков Кокса в оценке рецидивов у пациентов с персистирующей ФП и ЭКС

| Показатель   | HR    | 95%CI        | p    |
|--------------|-------|--------------|------|
| возраст      | 1,000 | 0,897-1,115  | 0,99 |
| Пол          | 0,393 | 0,061-2,511  | 0,32 |
| Анамнез ФП   | 1,186 | 0,891-1,580  | 0,24 |
| ЛП           | 1,294 | 0,983-1,704  | 0,06 |
| ФВ           | 0,959 | 0,833-1,103  | 0,55 |
| ГЛЖ          | 3,682 | 0,497-27,274 | 0,20 |
| ХСН          | 1,098 | 0,342-3,519  | 0,87 |
| ИМТ          | 0,797 | 0,587-1,082  | 0,14 |
| % Ар         | 0,998 | 0,959-1,038  | 0,93 |
| %Vp          | 1,017 | 0,985-1,050  | 0,28 |
| ожирение     | 1,607 | 0,116-22,221 | 0,72 |
| дислипидемия | 1,788 | 0,344-9,283  | 0,48 |

Примечания – HR – отношение рисков, 95%CI – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

### *3.1.2 Эффективность радиочастотной абляции персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.*

Проведен сравнительный анализ эффективности РЧА персистирующей ФП и СССУ у лиц без СД (1 группа) и с СД 2 типа (2 группа). Пациентам двух групп проведено катетерное лечение. Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Клиническая характеристика пациентов с персистирующей ФП, СССУ, имплантированным ЭКС без СД 2 типа и с наличием СД.

| Показатель                                        | Группа 1          | Группа 2       | p         |
|---------------------------------------------------|-------------------|----------------|-----------|
| 1                                                 | 2                 | 3              | 4         |
| Количество пациентов                              | 28                | 11             | -         |
| Мужчины/женщины, n (%)                            | 15/13 (53,6/46,4) | 7/4(63,6/36,4) | 0,76/0,71 |
| Средний возраст, лет (M±SD)                       | 63,2±10,1         | 65,4±7,9       | 0,81      |
| -ИБС, n (%)                                       | 4 (14,3)          | 1 (9,2)        | 0,69      |
| -ГБ, n (%)                                        | 9 (32,2)          | 4 (36,3)       | 0,85      |
| -Сочетание ИБС и ГБ                               | 14 (50,0)         | 6 (54,5)       | 0,88      |
| -Идиопатическая ФП, n (%)                         | 1 (3,6)           | -              | -         |
| Длительность анамнеза ФП, лет                     | 4,0 (3,0-5,0)     | 4,0 (3,0-5,0)  | 0,75      |
| ХСН                                               |                   |                |           |
| -ФК I, n (%)                                      | 6 (21,4)          | 1 (9,0)        | 0,44      |
| -ФК II, n (%)                                     | 17 (60,7)         | 8(72,8)        | 0,74      |
| -ФК III, n (%)                                    | 3 (10,7)          | 2 (18,2)       | 0,58      |
| Ожирение                                          |                   |                |           |
| -I ст, n (%)                                      | 8 (28,6)          | 4 (36,4)       | 0,73      |
| -II ст, n (%)                                     | 3 (10,7)          | -              | -         |
| ИМТ, (M±SD)                                       | 27,5±6,1          | 26,3±4,7       | 0,85      |
| Дислипидемия, n (%)                               | 20 (71,4)         | 8 (72,8)       | 0,97      |
| Класс EHRA                                        |                   |                |           |
| -I, n (%)                                         | 3 (10,7)          | 3 (27,3)       | 0,28      |
| -II, n (%)                                        | 11 (39,3)         | 5 (45,4)       | 0,82      |
| -III, n (%)                                       | 14 (50,0)         | 3 (27,3)       | 0,40      |
| Размер ЛП, мм (M±SD)                              | 43,7±4,4          | 41,5±4,5       | 0,26      |
| ФВ ЛЖ, % (M±SD)                                   | 65,6±5,9          | 68,6±6,4       | 0,13      |
| ГЛЖ, n (%)                                        | 5 (17,8)          | 3 (27,3)       | 0,60      |
| Антиаритмическая терапия во время госпитализации: |                   |                |           |
| -Амиодарон, n (%)                                 | 8 (28,6)          | 5 (45,4)       | 0,48      |
| -Соталол, n (%)                                   | 12 (42,8)         | 5 (45,4)       | 0,92      |
| -Пропафенон, n (%)                                | 2 (7,1)           | -              | -         |

Таблица 9 продолжение

| 1                      | 2         | 3        | 4    |
|------------------------|-----------|----------|------|
| -Бета-блокаторы, n (%) | 2 (7,1)   | -        | -    |
| Антикоагулянты, n (%)  | 25 (89,3) | 8 (72,7) | 0,74 |

Примечания – группа 1 была использована в данном разделе как группа контроля, остальные показатели по данной группе в таблице 2

Группы оказались сопоставимы по всем исследуемым показателям. Больные с СД получали сахароснижающую терапию: 6 пациентов (54,5%) – метформин, 3 (27,3%) – гликлазид. Двое больных (18,1%) имели инсулинзависимый диабет и применяли шприц-ручки для инъекции инсулина: в одном случае – дважды инъекция инсулина средней длительности – инсулин-изофан (Хумулин НПХ) и в другом случае – одна инъекция инсулина длительного действия – инсулин-гларгин (Лантус). Кроме того, все больные с СД придерживались соответствующей специализированной диеты, ежедневно имели возможность контроля уровня глюкозы крови. Помимо уровня глюкозы у пациентов учитывался стаж СД. Средний показатель составил  $3,3 \pm 1,21$  года. Из 11 больных с диабетом семеро имели целевой уровень гликированного гемоглобина. На первом этапе всем пациентам с диабетом и дисфункцией СУ выполнена первичная имплантация ЭКС с функцией удаленного телемониторинга. Пациентам первой и второй групп следующим этапом проведена процедура РЧА. Абляция выполнялась по описанному выше протоколу. Достигнуть полной изоляции ЛВ удалось у всех пациентов. Результаты РЧА у пациентов без СД описаны ниже (Таблица 10). В группе пациентов с СД на начало вмешательства синусовый ритм наблюдался у 7 (63,6%) больных, ФП – у 2 (18,2%), ФП возникла у 3 (27,3%). После РЧА у 1 пациента (9,0%) наблюдалось восстановление ритма на воздействии, у 4 (36,4%) – потребовалась ЭКВ. Общий коллектор левых ЛВ вен обнаружен у 2 (18,2%) пациентов, эктопическая активность в ЛВ наблюдалась у 4 (36,4%). Осложнение РЧА в виде постпункционной гематомы бедра наблюдалась у 1 пациента (3,5% от всех пациентов, подвергшихся РЧА).

Таблица 10 – Результаты РЧА ФП у пациентов с СД 2 типа

| Изучаемые показатели         | n (%)     |
|------------------------------|-----------|
| Син. ритм на начало РЧА      | 7 (63,6%) |
| ФП на начало РЧА             | 2 (18,2%) |
| Ритм ЭКС                     | 2 (18,2%) |
| Индуцирована ФП              | 3 (27,3%) |
| Купирование ФП после РЧА     | 1 (9,0%)  |
| ЭКВ после РЧА                | 4 (36,4%) |
| Общий коллектор левых ЛВ     | 2 (18,2%) |
| Эктопическая активность в ЛВ | 4 (36,4%) |
| Вегетативные реакции         | 1 (9,0%)  |
| Осложнения РЧА               | -         |
| Аритмии после РЧА            |           |
| - ФП                         | 5 (45,4%) |
| - предсердная тахикардия     | 1 (9,0%)  |
| Повторные процедуры          | -         |

Примечания – РЧА – радиочастотная абляция, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, ЛВ – легочные вены.

Период в течение первых 3-х мес. после абляции считался «слепым» периодом, эффективность процедуры не оценивалась. Анализ полученной с имплантированного ЭКС информации выявил, что ранний рецидив ФП во 2-й группе после 3-х мес наблюдения зафиксирован у 3-х пациентов (27,2%). В период от 6 до 9 мес пароксизмы ФП выявлены еще у 2-х больных. Эффективность процедуры у пациентов с СД к году снизилась до 45,4% (n=5) (Рисунок 6).

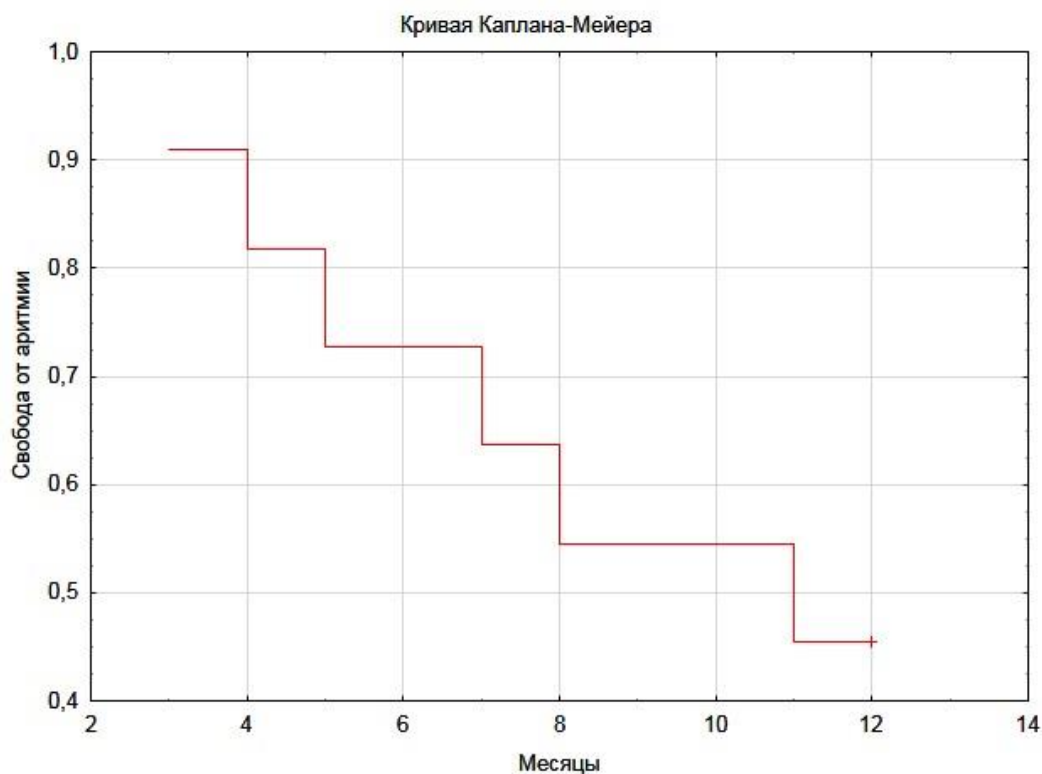


Рисунок 6. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей формой ФП, имплантированным ЭКС и СД 2 типа после катетерной процедуры.

Статистически значимых различий по эффективности процедуры между группами больных с диабетом и без после 12 мес. наблюдения получено не было ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,79$ ). Один пациент из второй группы имел в послеоперационном периоде предсердную тахикардию. От оперативного лечения больной отказался. Через год наблюдения, в связи с частыми пароксизмами ФП у одного пациента второй группы была проведена РЧА АВ соединения.

Показатель отношение шансов развития рецидива ФП у пациентов с СД составил  $OR=0,893$ ,  $95\%CI$  0,222-3,594,  $p=0,71$ . В работе изучалось влияние такого показателя как уровень гликированного гемоглобина и стажа СД на успех катетерной абляции персистирующей ФП. Средняя величина гликированного гемоглобина составила  $6,9\pm 0,48\%$  (Рисунок 7).

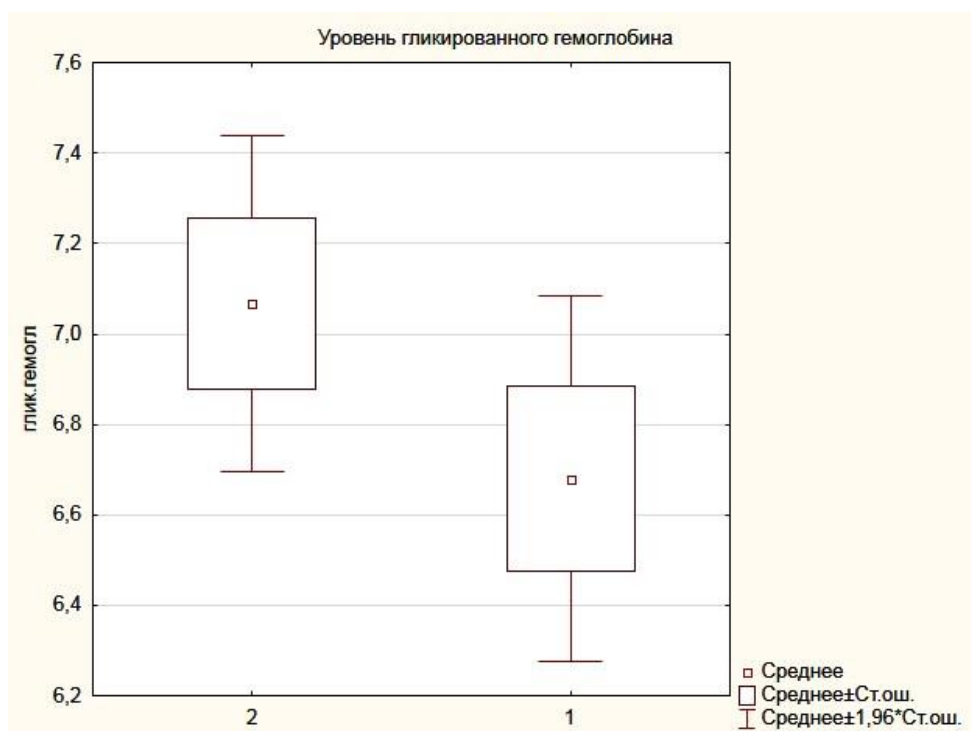
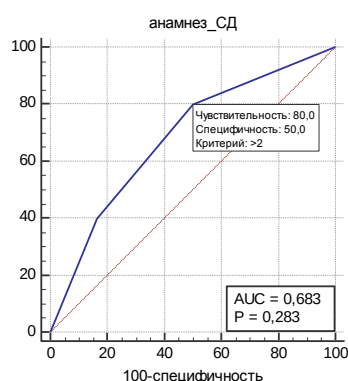
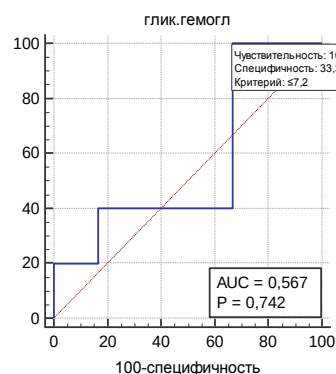


Рисунок 7. Уровень гликированного гемоглобина у пациентов с рецидивами ФП (2) и без рецидивов (1) после катетерной абляции

Связи показателя гликированного гемоглобина у пациентов с ФП и СССУ с эффективностью процедуры катетерного вмешательства не обнаружено ( $\chi^2 = 1,38$ ,  $ss = 9$ ,  $p = 0,20$ ). Связи со стажем диабета также не выявлено ( $\chi^2 = 1,18$ ,  $ss = 1$ ,  $p = 0,21$ ). Проведен анализ ROC-кривых для показателя длительности анамнеза СД и уровня гликированного гемоглобина, который показал отсутствие влияния данных факторов на прогноз успешной абляции (Рис.8).



А



Б

Рисунок 8. ROC-кривые для показателя длительность стажа СД (А) и уровня гликированного гемоглобина (Б) в оценке влияния на успех РЧА. AUC –

площадь под кривой,  $p$  – уровень значимости.

При сравнении групп больных с рецидивами аритмии и без рецидивов было отмечено, что чаще возврат аритмии наблюдался у пациентов с недостигнутым целевым уровнем гликированного гемоглобина. Достигнут целевой уровень показателя был у 7 лиц, не достигнут – у четверых ( $t=-3,44$ ,  $ss=9$ ,  $p<0,01$ ). У 4-х пациентов из 11, с уровнем гликированного гемоглобина более 7,0% рецидив произошёл у всех кроме одного, а у 7 больных с показателем менее 7,0% – рецидив у троих. Получены статистические значимые отличия между данными группами ( $t=-3,47$ ,  $ss=4$ ,  $p=0,02$ ). Таким образом, у пациентов с целевым уровнем гликированного гемоглобина, рецидивирование ФП случалось реже, чем у больных с недостигнутым целевым уровнем (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика пациентов с персистирующей формой ФП и СД в зависимости от достижения целевого уровня глик.гемоглобина.

| Достижение целевого глик.гемоглобина | № пациента | Уровень глик.гемоглобина, % | Стаж диабета, в годах | Рецидив аритмии после РЧА |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Достигнут                            | 1          | 5,9                         | 3                     | -                         |
|                                      | 2          | 6,5                         | 4                     | +                         |
|                                      | 3          | 6,7                         | 4                     | -                         |
|                                      | 4          | 6,8                         | 2                     | +                         |
|                                      | 5          | 6,8                         | 2                     | +                         |
|                                      | 6          | 6,8                         | 5                     | -                         |
|                                      | 7          | 6,9                         | 5                     | -                         |
| Не достигнут                         | 8          | 7,1                         | 5                     | -                         |
|                                      | 9          | 7,2                         | 2                     | +                         |
|                                      | 10         | 7,3                         | 3                     | +                         |
|                                      | 11         | 7,8                         | 2                     | +                         |

Примечания: + рецидив ФП после РЧА, - рецидива нет

Описанное можно проиллюстрировать клиническим примером, который описывает пациента с наличием СД 2 типа с развитием рецидива ФП после катетерного лечения.

Больная А. 68 лет поступила в НИИ Кардиологии в сентябре 2015 г. с жалобами на частые пароксизмы учащенного неритмичного сердцебиения. По

ЭКГ документирована ФП. Пациентка страдала СД 2 типа, что требовало постоянного приема сахароснижающих препаратов. Уровень гликированного гемоглобина составлял 7,8%. При назначении любого антиаритмического средства наблюдалась брадикардия, сопровождающаяся слабостью, головокружением. Проведено ЧПЭФИ, документированы признаки СССУ (ВВФСУ=1820 мс, КВВФСУ = 850 мс). Пациентке имплантирован двухкамерный ЭКС с функцией удаленного наблюдения. Через 3 дня выполнена ВСЭФИ и РЧА ФП. На начало катетерного лечения сохранялась ФП. После аблации синусовый ритм был восстановлен с помощью ЭКВ. Назначена ААТ кордароном. Пациентка выписана из стационара. Через несколько дней после операции выявлен рецидив ФП (Рис. 9). Пароксизмы с частотой примерно раз в два дня. Амбулаторно выполнялась смена ААТ, однако пароксизмы ФП сохранялись. Через 12 месяцев повторно поступила в НИИ Кардиологии, где была выполнена РЧА АВ соединения, сформирована полная искусственная АВ блокада.

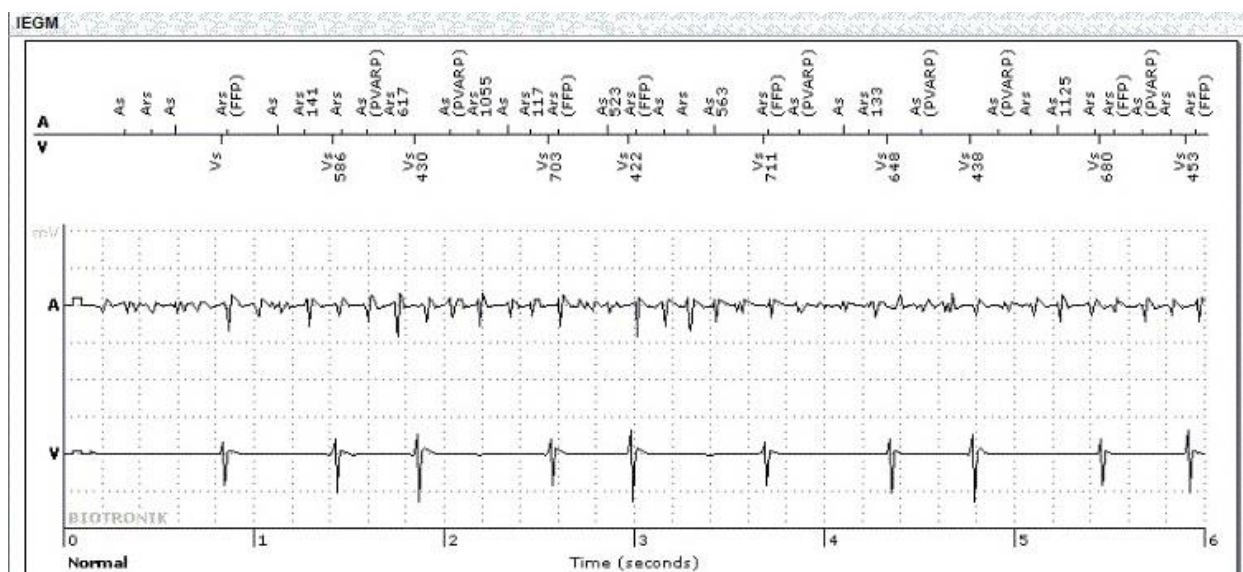


Рисунок 9. Фрагмент внутрисердечной электрограммы, полученный удаленно от пациента с рецидивом ФП после РЧА. А – предсердный канал электрограммы, V – желудочковый канал. Сверху – маркерный канал с обозначением волн f (Ars, As) и комплексов QRS (Vs)

### **Глава 3.2 Ассоциация полиморфизмов генов CASQ2, RYR2, ATP2A2 с развитием фибрилляции предсердий, дисфункции синусового узла и их сочетания**

В раздел исследования вошли 149 пациентов, в том числе 84 мужчин (56%), средний возраст  $59,2 \pm 14,9$  лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 9. Все пациенты были разделены на 3 группы по виду нарушения ритма сердца. В первую группу вошло 53 больных с сочетанием ФП и СССУ в возрасте от 31 до 93 лет (средний возраст  $67,3 \pm 11,6$  лет). Во вторую группу – 75 пациентов с ФП, средний возраст  $52,3 \pm 13,2$  лет. В третью – 21 пациент с СССУ, средний возраст  $63,4 \pm 16,4$  лет (Таблица 12).

Таблица 12 – Клиническая характеристика пациентов для генетического исследования

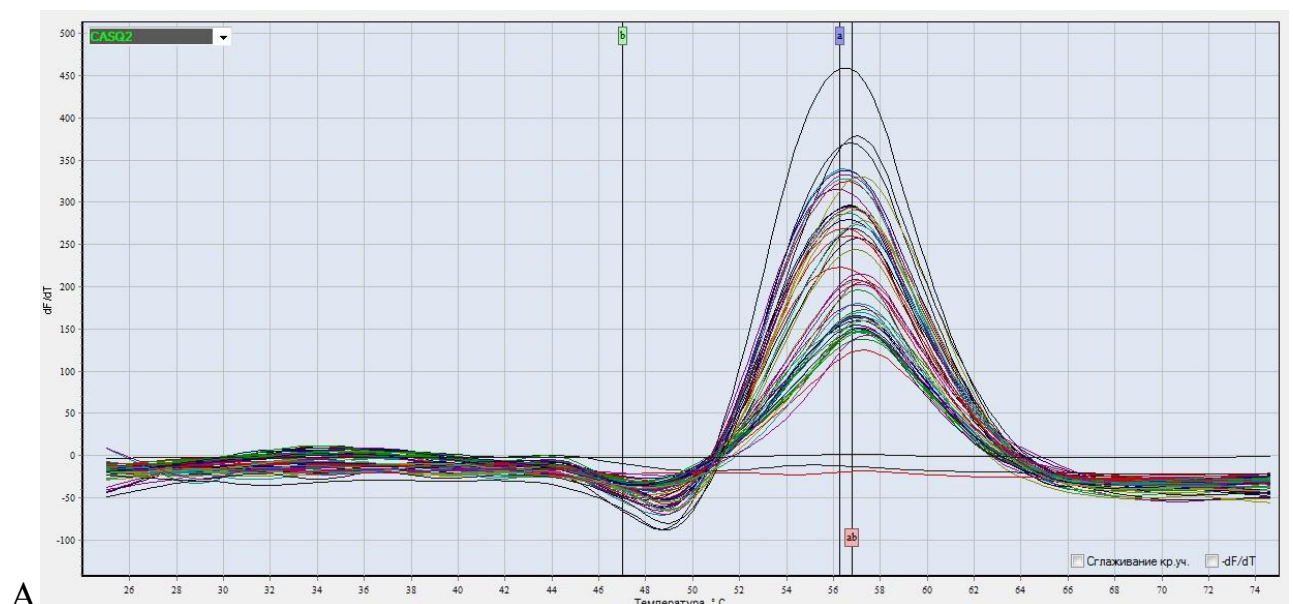
| Показатель            |               | Группа 1 (ФП и СССУ) | Группа 2 (ФП)    | Группа 3 (СССУ)  |
|-----------------------|---------------|----------------------|------------------|------------------|
| Количество пациентов  |               | 53                   | 75               | 21               |
| Мужчины/женщины, n    |               | 22/31(41,5/58,5)     | 50/25(66,7/33,3) | 12/9 (57,2/42,8) |
| Средний возраст, лет  |               | 67,3±11,6            | 52,3±13,2        | 63,4±16,4        |
|                       | ИБС, n (%)    | 36 (67,9)            | 22 (29,3)        | 12 (57,1)        |
|                       | ГБ, n (%)     | 15 (28,3)            | 23 (30,7)        | 6 (28,6)         |
| Длит-ть ан-за ФП, лет |               | 4,8±3,2              | 4,1±1,8          | -                |
| СД, n (%)             |               | 8 (15,0)             | 14 (18,7)        | 4 (19,0)         |
| Глик.гемогл.,% (M±SD) |               | 6,7±0,4              | 6,9±0,9          | 6,2±0,9          |
| ХСН                   |               |                      |                  |                  |
|                       | ФК I, n (%)   |                      | 29 (38,7)        | 6 (28,6)         |
|                       | ФК II, n (%)  | 30 (56,6)            | 24 (32,0)        | 9 (42,8)         |
|                       | ФК III, n (%) | 5 (9,5)              | 7 (9,3)          | 4 (19,0)         |
| Ожирение              |               |                      |                  |                  |
|                       | I ст, n (%)   | 16 (30,2)            | 11 (14,7)        | 2 (9,5)          |
|                       | II ст, n (%)  | 4 (7,5)              | 5 (6,7)          | -                |
| ИМТ, (M±SD)           |               | 26,9±5,9             | 25,3±5,1         | 23,0±3,4         |
| Дислипидемия, n (%)   |               | 35 (66,0)            | 27 (36,0)        | 7 (33,3)         |
| Класс EHRA            |               |                      |                  |                  |
|                       | I, n (%)      | 1 (7,7)              | 2 (11,1)         | -                |
|                       | II, n (%)     | 7 (53,8)             | 12 (66,7)        | -                |
|                       | III, n (%)    | 3 (23,0)             | 4 (22,2)         | -                |
| Размер ЛП, мм (M±SD)  |               | 42,3±4,4             | 41,0±5,5         | 40,2±5,3         |
| ФВ ЛЖ, % (M±SD)       |               | 64,9±5,3             | 65,2±8,5         | 64,0±4,8         |
| ГЛЖ, n (%)            |               | 17 (32,0)            | 5 (6,7)          | -                |

Примечания – РЧА – радиочастотная абляция, ЛС – лекарственные средства, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ - гипертоническая болезнь, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛП – левое предсердие, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

Всем пациентам взят анализ крови из кубитальной вены. Выделены образцы геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили по методике, описанной выше.

### 3.2.1 Результаты исследования полиморфизма кальсеквестрина CASQ2 rs6684209 у пациентов с ФП, CCCU и их сочетанием.

В первой группе выявлено 38 пациентов (55,8%) с носительством генотипа СС, 11 (16,1%) – генотипа СТ, 1 (1,5%) – генотипа ТТ. Во второй группе генотип СС имели 38 больных (53,5%), генотип СТ – 15 (21,1%), генотип ТТ – 1 (1,4%). В третьей группе генотип СС встретился у 11 исследуемых (55,0%), СТ – у 6 (33,0%), гомозигот по аллелю Т не зарегистрировано (Рисунок 10).



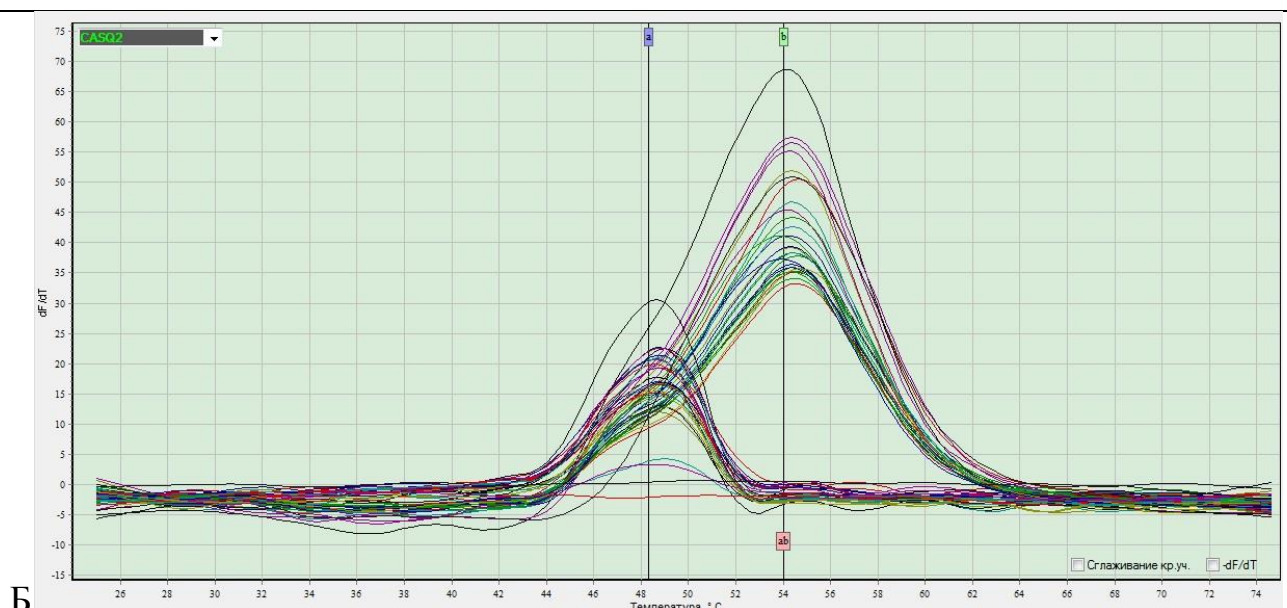


Рисунок 10 – Температурные кривые плавления дуплексов в амплификаторе по каналам зонда FAM (А) и HEX (Б), позволяющие определить генотип полиморфных вариантов гена CASQ2

Частота встречаемости аллеля Т составила в первой группе 13%, во второй – 17%, в третьей – 6%. Распределение полиморфных вариантов гена CASQ2 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p=0,74$ ). Частоты аллелей находились в диапазоне значений, представленных в «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» для европейских популяций [81]. Отсутствовала гендерная специфичность в распределении вариантов rs6684209. Анализ распределения частот генотипов гена CASQ2 и аллелей не показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами (таблица 13).

Таблица 13 – Частота встречаемости генотипов и аллелей гена CASQ2 в исследуемых группах

| Генотипы и аллели | 1 группа  | 2 группа  | 3 группа  | Р для групп 1-2 | р для групп 1-3 | р для групп 2-3 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                   | 1         | 2         | 3         |                 |                 |                 |
| СС, n (%)         | 38 (55,8) | 38 (53,5) | 11 (55,0) | 0,79            | 0,71            | 0,84            |
| СТ, n (%)         | 11 (16,1) | 15 (21,1) | 6 (33,0)  | 0,59            | 0,41            | 0,66            |
| ТТ, n (%)         | 1 (1,5)   | 1 (1,4)   | -         | 0,95            | -               | -               |
| С, n (%)          | 87 (87,0) | 91 (84,2) | 28 (82,3) | 0,87            | 0,85            | 0,83            |
| Т, n (%)          | 13 (13,0) | 17 (16,8) | 6 (17,7)  | 0,62            | 0,56            | 0,88            |

Примечания – СС, СТ и ТТ – генотипы, С и Т аллели гена CASQ2, р – достоверность различий между группами ( $\chi^2$ -тест)

Проведен анализ ассоциации исследуемого полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания. Для этого исследована группа контроля, состоящая из 31 пациента без данных нарушений ритма сердца, средний возраст  $60,9 \pm 8,9$  лет. Генотип CC выявлен у 19 человек (61,3%), CT – у 10 (32,3%), TT – у 2 (6,4%). Частота встречаемости аллеля Т составила 22,6% (таблица 14).

Таблица 14 – Ассоциация исследуемого полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания

| Генотипы и аллели | 1 группа  | 2 группа  | 3 группа  | Группа контроля | p 1-4 | p 2-4 | p 3-4 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-------|-------|-------|
|                   | 1         | 2         | 3         | 4               |       |       |       |
| CC, n (%)         | 38 (55,8) | 38 (53,5) | 11 (55,0) | 19 (61,3)       | 0,55  | 0,70  | 0,91  |
| CT, n (%)         | 11 (16,1) | 15 (21,1) | 6 (33,0)  | 10 (32,3)       | 0,43  | 0,74  | 0,88  |
| TT, n (%)         | 1 (1,5)   | 1 (1,4)   | -         | 2 (6,4)         | 0,73  | 0,28  | -     |
| C, n (%)          | 87 (87,0) | 91 (84,2) | 28 (82,3) | 48 (77,4)       | 0,62  | 0,60  | 0,84  |
| T, n (%)          | 13 (13,0) | 17 (16,8) | 6 (17,7)  | 14 (22,6)       | 0,18  | 0,41  | 0,64  |

Примечания – CC, CT и TT – генотипы, C и T аллели гена CASQ2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения  $\chi^2$ -тест)

Ассоциации полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 и развитием таких нарушений ритма сердца как ФП, CCCУ и их сочетания не выявлено. Рассчитан показатель отношения шансов развития сочетания ФП и CCCУ у пациентов с аллелями C и T, который составил OR=1,124, 95%CI 0,700-1,805, p=0,24 и OR=0,576, 95%CI 0,254- 1,305, p=0,41 соответственно, развития ФП – OR=1,130, 95%CI 0,706-1,809, p=0,87 и OR= 0,724, 95%CI 0,334- 1,507, p=0,39 соответственно, развития CCCУ – OR=1,064, 95%CI 0,569-1,990, p=0,32 и OR=0,782, 95%CI 0,275- 2,220, p=0,53 соответственно.

### 3.2.2 Результаты исследования полиморфизма rs3766871 гена рианодиновых рецепторов RYR2 у пациентов с ФП, CCCУ и их сочетанием.

В первой группе выявлен 51 пациент (96,2%) с носительством генотипа GG, 2 (3,7%) – генотипа GA. Во второй группе генотип GG имели 72 больных (96,4%), генотип GA – 2 (2,6%). В третьей группе генотип GG встретился у 19 исследуемых (90,4%), GA – у 2 (9,5%). Гомозигот по аллелю А не встретилось ни в одной группе (Рис. 11).

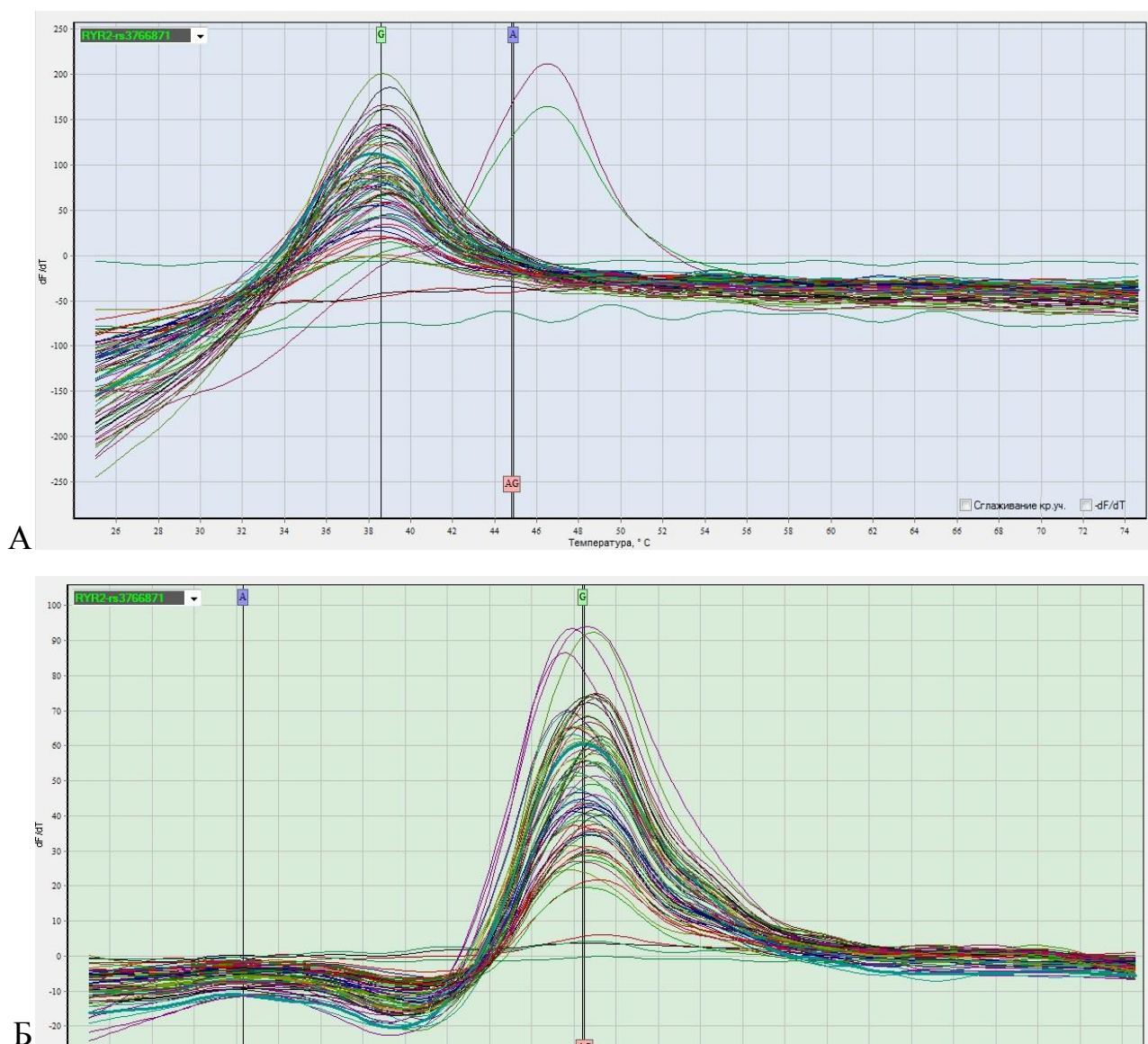


Рисунок 11 – Температурные кривые плавления дуплексов в амплификаторе по каналам зонда FAM (А) и HEX (Б), позволяющие определить генотип полиморфных вариантов гена RYR2.

Частота встречаемости аллеля А составила в первой группе 1,8%, во второй – 2,7%, в третьей – 9,5%. Распределение полиморфных вариантов гена RYR2 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p=0,76$ ). Частоты аллелей находились в диапазоне значений, представленных в «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» для европейских популяций [82]. Отсутствовала гендерная специфичность в распределении вариантов rs3766871. Анализ распределения частот генотипов гена RYR2 и аллелей не показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами (таблица 15).

Таблица 15 – Частота встречаемости генотипов и аллелей гена RYR2 в исследуемых группах

| Генотипы<br>и аллели | 1 группа  | 2 группа  | 3 группа  | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|------|------|------|
|                      | 1         | 2         | 3         |      |      |      |
| GG, n (%)            | 51 (96,2) | 72 (96,4) | 19 (90,4) | 0,99 | 0,86 | 0,86 |
| GA, n (%)            | 2 (3,7)   | 2 (2,6)   | 2 (9,5)   | 0,73 | 0,35 | 0,19 |
| G, n (%)             | 104(98,2) | 146(98,7) | 38 (95,3) | 0,97 | 0,90 | 0,88 |
| A, n (%)             | 2 (1,8)   | 2 (1,3)   | 2 (4,7)   | 0,73 | 0,34 | 0,18 |

Примечания – GG, GA – генотипы, G и A аллели гена RYR2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения  $\chi^2$ -тест).

Проведен анализ ассоциации исследуемого полиморфизма rs3766871 гена RYR2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания. Для этого исследована группа контроля 50 пациентов без данных нарушений ритма сердца, средний возраст  $60,9 \pm 8,9$  лет. ПЦР анализ выполнен по аналогичному протоколу. Генотип GG выявлен у 49 человек (98,0%), GA – у 1 (2%). Распространенность аллеля А составила 1% (таблица 16).

Таблица 16 – Ассоциация исследуемого полиморфизма rs3766871 гена RYR2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания

| Генотипы<br>и аллели | 1 группа  | 2 группа  | 3 группа  | Группа    | P 1-4 | P 2-4 | P 3-4 |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|-------|-------|
|                      | 1         | 2         | 3         | 4         |       |       |       |
| GG, n (%)            | 51 (96,2) | 72 (96,4) | 19 (90,4) | 49 (98,0) | 0,94  | 0,93  | 0,83  |
| GA, n (%)            | 2 (3,7)   | 2 (2,6)   | 2 (9,5)   | 1 (2,0)   | 0,60  | 0,81  | 0,17  |
| G, n (%)             | 104(98,2) | 146(98,7) | 38 (95,3) | 99 (99,0) | 0,96  | 0,98  | 0,88  |
| A, n (%)             | 2 (1,8)   | 2 (1,3)   | 2 (4,7)   | 1 (1,0)   | 0,60  | 0,80  | 0,16  |

Примечания – GG, GA – генотипы, G и A аллели гена RYR2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения  $\chi^2$ -тест)

Ассоциации полиморфизма rs3766871 гена RYR2 и развитием таких нарушений ритма сердца как ФП, CCCУ и их сочетания не выявлено. Рассчитан показатель отношения шансов развития сочетания ФП и CCCУ у пациентов с аллелями С и Т, который составил OR= 0,991, 95%CI 0,672- 1,461, p=0,19 и OR= 1,887, 95%CI 0,168- 1,134, p=0,81 соответственно, развития ФП – OR= 0,996, 95%CI 0,695- 1,428, p=0,18 и OR= 1,351, 95%CI 0,121- 5,104, p=0,89

соответственно, развития CCCY – OR= 0,960, 95%CI 0,568- 1,620, p=0,26 и OR= 5,768, 95%CI 0,441- 6,700, p=0,53 соответственно.

### 3.2.3 Результаты исследования полиморфизма rs1860561 гена $Ca^{2+}$ -АТФ-азы ATP2A2 (SERCA2A) у пациентов с ФП, CCCY и их сочетанием

В первой группе выявлено 33 пациента (62,2%) с носительством генотипа GG, 19 (35,8%) – генотипа GA, 1 (1,8%) – генотипа AA. Во второй группе генотип GG имели 50 больных (66,6%), генотип GA – 23 (30,6%), генотип AA – 2 (2,6%). В третьей группе генотип GG встретился у 12 исследуемых (57,2%), GA – у 9 (42,8%). Гомозигот по аллелю А в третьей группе не встретилось (Рис. 12).

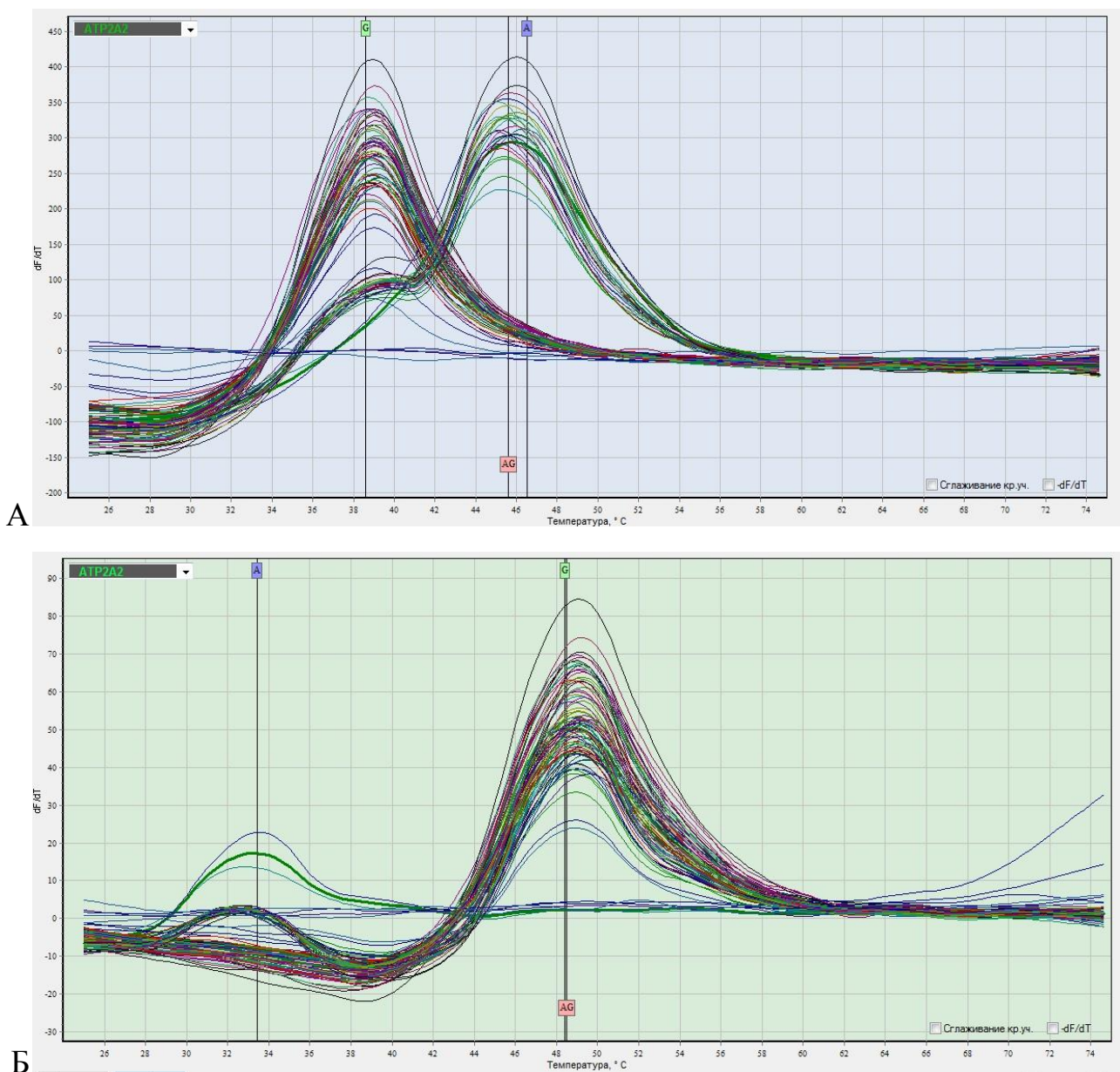


Рисунок 12 – Температурные кривые плавления дуплексов в амплификаторе по каналам зонда FAM (А) и HEX (Б), позволяющие определить генотип полиморфных вариантов гена ATP2A2 (SERCA2A).

Частота встречаемости аллеля А составила в первой группе 18,8%, во второй –18%, в третьей – 21,4%. Распределение полиморфных вариантов гена АТР2А2 (SERCA2А) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p=0,64$ ). Частоты аллелей находились в диапазоне значений, представленных в «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» для европейских популяций [83]. Отсутствовала гендерная специфичность в распределении вариантов rs1860561. Анализ распределения частот генотипов гена АТР2А2 и аллелей не показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами (таблица 17).

Таблица 17 – Частота встречаемости генотипов и аллелей гена АТР2А2 в исследуемых группах

| Генотипы и аллели | 1 группа  | 2 группа  | 3 группа  | p1-2 | p1-3 | p2-3 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|------|------|------|
|                   | 1         | 2         | 3         |      |      |      |
| GG, n (%)         | 33 (62,2) | 50 (66,6) | 12 (57,2) | 0,81 | 0,83 | 0,70 |
| GA, n (%)         | 19 (35,8) | 23 (30,6) | 9 (42,8)  | 0,66 | 0,70 | 0,46 |
| AA, n (%)         | 1 (1,8)   | 2 (2,6)   | -         | 0,77 | -    | -    |
| G, n (%)          | 86 (81,1) | 123 (82)  | 33 (78,6) | 0,95 | 0,90 | 0,87 |
| A, n (%)          | 20 (18,9) | 27 (18)   | 9 (21,4)  | 0,88 | 0,77 | 0,67 |

Примечания: GG, GA, AA – генотипы, G и A аллели гена АТР2А2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения  $\chi^2$ -тест).

Проведен анализ ассоциации исследуемого полиморфизма rs1860561 гена АТР2А2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания. Для этого исследована группа контроля 41 пациент без данных нарушений ритма сердца, средний возраст  $60,9 \pm 8,9$  лет. ПЦР анализ выполнен по такому же протоколу. Генотип GG выявлен у 27 человек (65,8%), GA – у 12 (29,3%), AA – 2 (4,9%). Частота встречаемости аллеля А составила 19,5% (таблица 18).

Таблица 18 – Ассоциация исследуемого полиморфизма rs1860561 гена АТР2А2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания

| Генотипы и аллели | 1 группа  | 2 группа  | 3 группа  | Группа контроля | P 1-4 | P 2-4 | P 3-4 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-------|-------|-------|
|                   | 1         | 2         | 3         | 4               |       |       |       |
| GG, n (%)         | 33 (62,2) | 50 (66,6) | 12 (57,2) | 27 (65,8)       | 0,86  | 0,96  | 0,74  |

|           |           |           |           |           |      |      |      |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|------|------|
| GA, n (%) | 19 (35,8) | 23 (30,6) | 9 (42,8)  | 12 (29,3) | 0,63 | 0,90 | 0,45 |
| AA, n (%) | 1 (1,8)   | 2 (2,6)   | -         | 2 (4,9)   | 0,42 | -    | -    |
| G, n (%)  | 86 (81,1) | 123 (82)  | 33 (78,6) | 66 (80,6) | 0,97 | 0,92 | 0,93 |
| A, n (%)  | 20 (18,9) | 27 (18)   | 9 (21,4)  | 16 (19,5) | 0,92 | 0,81 | 0,83 |

Примечание – GG, GA, AA – генотипы, G и A аллели гена ATR2A2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения  $\chi^2$ -тест).

Ассоциации полиморфизма rs1860561 гена ATR2A2 и развитием таких нарушений ритма сердца как ФП, CCCY и их сочетания не выявлено. Рассчитан показатель отношения шансов развития сочетания ФП и CCCY у пациентов с аллелями С и Т, который составил OR= 1,008, 95%CI 0,655- 1,551, p=0,20 и OR= 0,967, 95%CI 0,472- 1,982, p=0,36 соответственно, развития ФП – OR= 1,019, 95%CI 0,681- 1,523, p=0,20 и OR= 0,922, 95%CI 0,470- 1,811, p=0,34 соответственно, развития CCCY – OR= 0,976, 95%CI 0,558- 1,708, p=0,28 и OR= 1,098, 95%CI 0,448- 2,694, p=0,45 соответственно.

Проанализирована ассоциация всех полиморфизмов с развитием некоторых показателей: размер ЛП, ФВ ЛЖ, ФК ХСН, ИМТ, ожирение, дислипидемия, ГЛЖ, СД, уровень гликированного гемоглобина (таблицы 19-21).

Таблица 19 – Ассоциация полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 с развитием некоторых факторов

| Исследуемый фактор    | Генотип      |              |             | Уровень р |
|-----------------------|--------------|--------------|-------------|-----------|
|                       | СС, n=87     | СТ, n=32     | ТТ, n=2     |           |
| Размер ЛП, мм         | 42,7±3,9     | 39,9±5,1     | 41,5±4,9    | 0,05*     |
| ФВ ЛЖ, %              | 65,2±7,2     | 64,9±8,5     | 66,5±0,7    | 0,47*     |
| ФК ХСН, n (%)         | I-28 (32,2)  | I-14 (43,7)  | I-          | 0,42**    |
|                       | II-41(47,1)  | II-12 (37,5) | II-1 (50,0) | 0,83**    |
|                       | III-11(12,6) | III-2 (6,2)  | III-        | 0,36      |
| ИМТ кг/м <sup>2</sup> | 26,1±5,9     | 24,8±4,6     | 23,5±2,1    | 0,69*     |
| НbA1C, n (%)          | 7,1±0,8      | 6,4±0,3      | -           |           |
| Ожирение, n (%)       | I-18 (20,7)  | I-5 (15,6)   | I-          | 0,60**    |
|                       | II-9 (10,3)  | II-1 (3,1)   | II-1(50,0)  | 0,14**    |
| Дислипид-я, n (%)     | 47 (54,0)    | 15 (46,9)    | 1 (50,0)    | 0,92**    |
| ГЛЖ, n (%)            | 12 (13,8)    | 5 (15,6)     | 2 (100)     | 0,09**    |
| СД, n (%)             | 11 (12,6)    | 4 (12,5)     | -           | 0,98**    |

Примечания: ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СД – сахарный диабет 2 типа, НbA1C – гликированный гемоглобин. \*-дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, \*\* -  $\chi^2$ -квadrat-тест

При исследовании показателей обращает на себя внимание значение размера ЛП у пациентов с разным генотипом гена CASQ2. При исключении гомозиготного генотипа по Т аллелю из анализа и сравнении данных групп, используя U-критерий Манна-Уитни, получены статистически значимые различия с уровнем  $p < 0,01$  (Рис. 13).

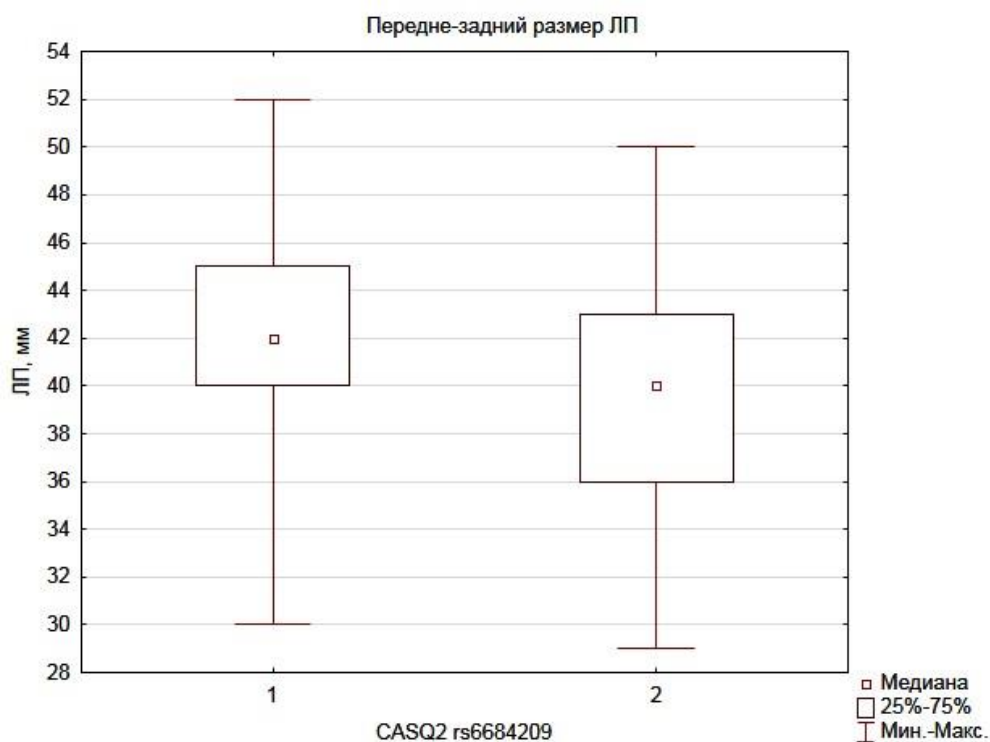


Рисунок 13. Размер левого предсердия у пациентов с различными генотипами гена CASQ2. 1 – генотип CC, 2 – генотип CT.

Таким образом, выявлено, что пациенты с гетерозиготным генотипом гена CASQ2 менее склонны к дилатации ЛП, чем пациенты с гомозиготным генотипом.

Взаимосвязь двух других полиморфизмов представлены в таблицах 19-20.

Таблица 20 – Ассоциация полиморфизма rs3766871 гена RYR2 с развитием некоторых факторов

| Исследуемый фактор    | Генотип      |              | Уровень р |
|-----------------------|--------------|--------------|-----------|
|                       | GG, n=143    | GA, n=6      |           |
| Размер ЛП, мм         | 41,5±5,0     | 42,7±3,6     | 0,61*     |
| ФВ ЛЖ, %              | 65,1±7,2     | 63,0±5,8     | 0,31*     |
| ФК ХСН, n (%)         | I-47 (32,8)  | I-3 (50,0)   | 0,56**    |
|                       | II-62(43,3)  | II-1 (16,6)  | 0,36**    |
|                       | III-15(10,5) | III-1 (16,6) | 0,67**    |
| ИМТ кг/м <sup>2</sup> | 25,7±5,4     | 24,6±4,9     | 0,75*     |
| НbA1C, n (%)          | 6,9±0,7      | -            | -         |
| Ожирение, n (%)       | I-29 (20,3)  | I-1 (16,6)   | 0,85**    |
|                       | II-11 (7,7)  | II-          | -         |
| Дислипид-я, n (%)     | 68 (47,5)    | 5 (83,3)     | 0,36**    |
| ГЛЖ, n (%)            | 22 (15,4)    | -            | -         |
| СД, n (%)             | 21 (14,7)    | 1 (16,6)     | 0,90**    |

Примечания: ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СД – сахарный диабет 2 типа, НbA1C – гликированный гемоглобин. \*-U-критерии Манна-Уитни, \*\* -  $\chi$ -квадрат-тест

Таблица 21 – Ассоциация полиморфизма rs1860561 гена АТР2А2 с развитием некоторых факторов

| Исследуемый фактор    | Генотип      |              |              | Уровень р |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|-----------|
|                       | GG, n=95     | GA, n=51     | AA, n=3      |           |
| Размер ЛП, мм         | 41,1±4,8     | 32,0±5,1     | 46,3±5,5     | 0,70*     |
| ФВ ЛЖ, %              | 65,2±7,1     | 64,8±7,3     | 64,3±5,8     | 0,54*     |
| ФК ХСН, n (%)         | I-31 (32,6)  | I-17 (33,3)  | I-2 (66,6)   | 0,42**    |
|                       | II-42(44,2)  | II-21 (41,1) | II-          | 0,83**    |
|                       | III-11(11,6) | III-4 (7,8)  | III-1 (33,3) | 0,36      |
| ИМТ кг/м <sup>2</sup> | 25,6±5,3     | 25,7±5,4     | 26,3±6,8     | 0,94*     |
| НbA1C, n (%)          | 6,7±0,5      | 7,0±0,7      | -            | 0,92*     |
| Ожирение, n (%)       | I-18 (18,9)  | I-11 (21,6)  | I-1 (33,3)   | 0,64**    |
|                       | II-7 (7,4)   | II-4 (7,8)   | II-          | 0,14**    |
| Дислипид-я, n (%)     | 49 (51,6)    | 22 (43,1)    | -            | 0,56**    |
| ГЛЖ, n (%)            | 13 (13,7)    | 13 (13,7)    | -            | 0,14**    |
| СД, n (%)             | 17 (17,9)    | 4 (7,8)      | 1 (33,3)     | 0,28**    |

Примечания: ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СД – сахарный диабет 2 типа, НbA1C – гликированный гемоглобин. \*-дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, \*\* -  $\chi$ -квадрат-тест

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном исследовании оценивалась эффективность интервенционного лечения персистирующей формы ФП у пациентов, у которых в качестве коморбидной патологии имела дисфункция СУ и был имплантирован двухкамерный ЭКС. В связи с отсутствием в настоящий момент метода лечения ФП, обеспечивающего полное устранение аритмии, продолжаются поиски новых подходов. Объем катетерного вмешательства зависит, прежде всего, от формы ФП. В работе использовался, с нашей точки зрения, наиболее распространенный и неплохо зарекомендовавший себя способ, сочетающий антральную изоляцию ЛВ и линейные воздействия с изоляцией задней стенки и на митральном истмусе. Такой подход позволяет воздействовать как на триггерный компонент развития ФП в устьях ЛВ, так и на непосредственно субстрат аритмии, способный поддерживать ее на протяжении длительного времени.

В работе в качестве объективной оценки сердечного ритма и других показателей кардиостимуляции использовался удаленный телемониторинг с имплантированных ЭКС, который является надежной альтернативой амбулаторным обследованиям и позволяет получать больше информации о пациентах, чем при их периодических визитах в клинику.

Одна из проблем РЧА – возникновение ранних рецидивов ФП. Ранними считаются рецидивы до 3-х мес после аблации и вызваны невозможностью достижения непрерывности и трансмуральности повреждения во время процедуры и, вероятно, несовершенными механизмами интраоперационного контроля повреждения. По нашим данным ранние рецидивы ФП наблюдались у 13% больных. В литературе доля ранних рецидивов после интервенционного воздействия различна и колеблется от 3% до 65%. Так, например, по данным P. Jaïs и соавт. доля пациентов, у которых возникли ранние рецидивы ФП, не превышала 5% [35], при этом необходимо учитывать, что послеоперационный контроль ритма сердца у обследуемых осуществлялся периодическими записями ЭКГ и проведением суточного мониторирования через 3 мес. наблюдения. А в работе R. Weerasooriya и соавт. большинство рецидивов ФП (65%) после аблации

наблюдалось в первые 6 мес. [33]. Объем оперативного вмешательства в обоих исследованиях был аналогичен использованному в работе.

Сравнение групп в течение первых месяцев наблюдения по данным телемониторинга показывает, что пароксизмы ФП в группе лекарственной ААТ возникают чаще, чем у пациентов после катетерной абляции. Уже у 20% больных к 3-м мес. наблюдения возник хотя бы один пароксизм ФП, а к полугоду количество пациентов с рецидивом увеличилось и составило 52%. По данным Р. Jaïs и соавт. 63% больных после 6 мес. из группы медикаментозной терапии перешли в группу катетерного лечения в связи с неэффективностью антиаритмических средств, в том числе в комбинационном варианте. Необходимо помнить, что после возникновения пароксизмов ФП на фоне приема ЛС, приверженность к лечению со стороны пациентов снижается в значительной степени и может приводить к полному отказу их от ААТ [31].

Разделение рецидивов ФП на ранние и поздние в нашем исследовании позволило уже после 3-х мес. выявить целесообразность двухэтапного подхода к лечению пациентов с СТБ, заключающегося в имплантации ЭКС и проведению процедуры катетерного лечения ФП.

После года наблюдения за пациентами, наметившееся преимущество катетерного вмешательства перед медикаментозным подходом, увеличилось в разы. По нашим данным, чуть более половины больных (53,5%) после РЧА ФП не имели пароксизмов аритмии в течение 12 мес. мониторинга. В группе же, которая получала ААТ, эффективность лекарственного лечения составила 21% (Рисунок 14).

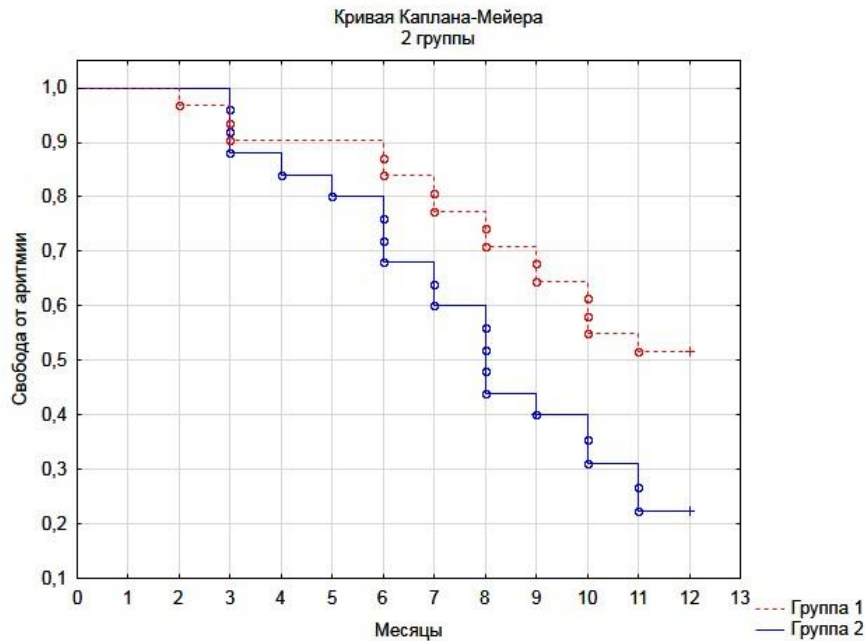


Рисунок 14. Кривые Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов после РЧА – 1 и без РЧА – 2.

В литературе представлено несколько работ посвященных сравнению двух подходов при лечении ФП. Большинство из них показали преимущество катетерной аблации над лекарственной терапией. Так в большом мета-анализе, проведенным A.R. Khan и соавт. и включающим более 1 тыс. пациентов, продемонстрировано, что эффективность катетерной процедуры составляет 72%, а эффективность ААТ не превышает 35%. Несмотря на гетерогенность рассматриваемых исследований авторы показали положительный эффект аблации на течение ФП при использовании интервенционной процедуры как в качестве терапии первой линии, так и в качестве второй после неэффективного применения антиаритмических ЛС [31].

В исследовании RAAFT-2 отмечалось, что свобода от ФП составляет 45% в группе аблации и 28% в группе медикаментозной терапии [85].

В исследование L. Mont и соавт. было включено 146 пациентов, 98 из которых перенесли катетерную аблацию. Результаты показали, что 70% пациентов после вмешательства не имели устойчивых пароксизмов ФП в течение 12 мес., тогда как в группе ААТ свободны от ФП оказались 43% больных [36]. Кроме рецидива ФП, в работе оценивалось и возникновение других предсердных аритмий в обеих группах. При этом группа интервенционного лечения показала

более высокую вероятность отсутствия как рецидива ФП, так и других предсердных тахикардий. После завершения наблюдения 47% пациентов группы ААТ подверглись катетерной процедуре.

Padanilam B.J. и соавт. в своей работе, в которой также проводили сравнение эффективности ААТ и катетерной аблации ФП, утверждают, что катетерная процедура должна по-прежнему использоваться как вариант второй линии для большинства пациентов, когда одно или несколько антиаритмических препаратов являются неэффективными [79].

В более раннем наблюдении О.М. Wazni и соавт. проанализировали эффективность радиочастотной изоляции ЛВ по сравнению с лекарственной ААТ у пациентов с симптоматической ФП [84]. В конце однолетнего наблюдения 13% больных в группе аблации и 63% в группе ААТ имели хотя бы один устойчивый пароксизм ФП. Так же группа аблации превосходила ААТ по таким показателям как госпитализация и улучшение качества жизни по субъективным опросам.

Интересна работа Е.А. Покушалова и соавт., которые в качестве более объективной оценки эффективности РЧА использовали аппарат для непрерывного подкожного мониторинга Reveal XT (Medtronic Inc., US), который был имплантирован всем пациентам после первичной процедуры аблации ФП. В исследовании приняло участие 258 больных, 45% из которых имели персистирующую форму ФП. По результатам однолетнего наблюдения было показано, что 48% пациентов с персистирующей ФП не имели рецидивов аритмии. При этом ни один из этих больных не принимал ААТ. Повторные процедуры аблации продемонстрировали эффективность 64%. При этом группы пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП имели статистически значимые отличия по эффективности аблации как после первой, так и после последующих интервенционных вмешательств. Авторы объясняют это «длительностью ФП до операции, что в свою очередь приводит к механическому ремоделированию и увеличению размеров предсердий», и призывают к необходимости аблации при пароксизмальной ФП, прежде чем она перейдет в персистирующую или длительно персистирующую ФП [12].

Результаты приведенных исследований, особенно с учетом более точных методов оценки эффективности РЧА, оказались сопоставимы с нашими данными. Мобильный телемониторинг оказался эффективным средством, позволяющим достоверно отследить изменения ритма сердца пациента в любой период наблюдения. К более осторожной оценке эффективности лечения ФП призывают и другие исследователи. Так, Y. Osaka и соавт. проанализировали успех абляции ФП у пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС [104]. Небольшая группа больных (n=56) после проведенной абляции ФП находилась под наблюдением в течение пятилетнего периода. Авторы оценили эффективность первой катетерной процедуры, которая составила 58%, и последующих повторных абляций с эффективностью 86%. При этом исследователи использовали два подхода в оценки эффективности: первый – более традиционный, с применением регистрации суточного мониторирования каждые 3 мес. после воздействия, второй – опрос имплантированного аппарата ЭКС каждые 6 мес. С помощью второго метода были выявлены дополнительно пациенты, у которых зарегистрированы рецидивы ФП. В итоге, эффективность после пятилетнего мониторинга снизилась до 40% после первой процедуры и до 60% после второй. После 12 мес. наблюдения результаты были сопоставимы с нашими данными. Аналогичные исследования у пациентов с ФП и СССУ были проведены еще рядом авторов. Так, Verga и соавт. продемонстрировали, что из 86 пациентов только у 46 (53%) не было рецидивов ФП после катетерной абляции [115]. В работе Tondo С. и соавт., при которой использовали непрерывный подкожный монитор после РЧА, эффективность последней составила лишь 40% [116].

Наличие имплантируемого ЭКС у группы пациентов с СТБ с одной стороны, как сказано выше, облегчает задачу контроля ритма сердца пациента, позволяет своевременно оперативно отреагировать на рецидивы ФП, с другой – влияние постоянной стимуляции сердца на течение ФП изучено не достаточно. До сих пор нет окончательного мнения по поводу прогрессирования ФП на фоне кардиостимуляции. По результатам, полученным в нашем исследовании, доля как предсердной, так и желудочковой стимуляции никак не коррелирует с развитием

рецидивов ФП после катетерной аблации. По литературным данным, однозначных результатов по данному вопросу нет. Все исследователи лишь сходятся во мнении, что предсердная стимуляция, в частности, приводит к уменьшению количества пароксизмов ФП (в большинстве случаев при гиперхолинергическом «вагусном» типе ФП), а желудочковая стимуляция – к увеличению пароксизмов, что может быть связано с увеличением давления в предсердиях, вызывающее их перерастяжение и обратный поток в ЛВ, митральную регургитацию, снижение коронарного кровотока, неблагоприятные нейроэндокринные реакции и т. д. [42,30].

В своей работе мы оценили и другие факторы, способные повлиять на развитие рецидивов ФП после аблации, такие как пол, возраст, наличие ГБ, размер ЛП, ФВ ЛЖ, наличие ГЛЖ, ФК ХСН, стадия ожирения, наличие дислипидемии, ИМТ. Проведен анализ ROC-кривых для различных факторов для выявления предикторов неуспешной РЧА. Достоверных критериев, по которым до вмешательства можно оценить эффективность РЧА ФП, получено не было. Кроме того, проведен многофакторный анализ, который также не показал значимых показателей в оценке эффективного интервенционного вмешательства. Согласно литературным данным, многие исследователи после проведения аблации пытались выявить факторы, приводящие к рецидивам аритмии. Так, С.А. Goudis и соавт. продемонстрировали, что ожирение увеличивает встречаемость ФП у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и количество рецидивов ФП после катетерной процедуры [77]. Объяснить негативное влияние ХСН и ожирения, вероятно, можно за счет развития структурного ремоделирования предсердий, что свойственно персистирующей форме ФП. Данные факторы могут приводить к увеличению нагрузки на ЛП и давления в нем, что и способствует появлению структурных изменений [113]. ХСН и ожирение относятся к модифицированным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, а значит, их влияние может быть снижено при изменении образа жизни пациента и назначении корректной терапии.

Размер ЛП, который традиционно служил критерием для оценки показаний для катетерного лечения ФП, в нашем исследовании не показал значимости. В некоторых литературных источниках отмечается, что нормальный размер ЛП является предиктором свободы от аритмий предсердий после однократных и повторных процедур аблации [80,63]. Пациентам, со значимым расширением ЛП более 55 мм при трансторакальной эхокардиографии, с большей вероятностью потребуются несколько процедур аблации ФП до достижения стойкого синусового ритма [113]. Возможно, увеличение ЛП играет более значимую роль у пациентов с длительно персистирующей и постоянной формами ФП, которых не было в нашем наблюдении.

Еще одним важным фактором, который способен вносить патологические изменения практически во все системы организма и который так же стал объектом нашего изучения, является СД 2 типа. В своей работе мы проанализировали не только влияние самого факта наличия СД, но и оценили влияние уровня гликированного гемоглобина и стажа диабета, как важных критериев, определяющих течение СД.

В исследовании сравнение успешности аблации ФП у пациентов с СД 2 типа выполнялось с сопоставимой по многим показателям группой пациентов без наличия СД. Начиная с ранних этапов наблюдения после проведенной РЧА, эффективность вмешательства у больных без СД умеренно превосходила эффективность операции у больных с СД. К 12 мес. наблюдения не имели рецидивы 53% и 45% соответственно. Однако статистически значимых различий между группами получено не было ( $\chi^2=0,07$ ,  $p=0,79$ ) (Рисунок 15).

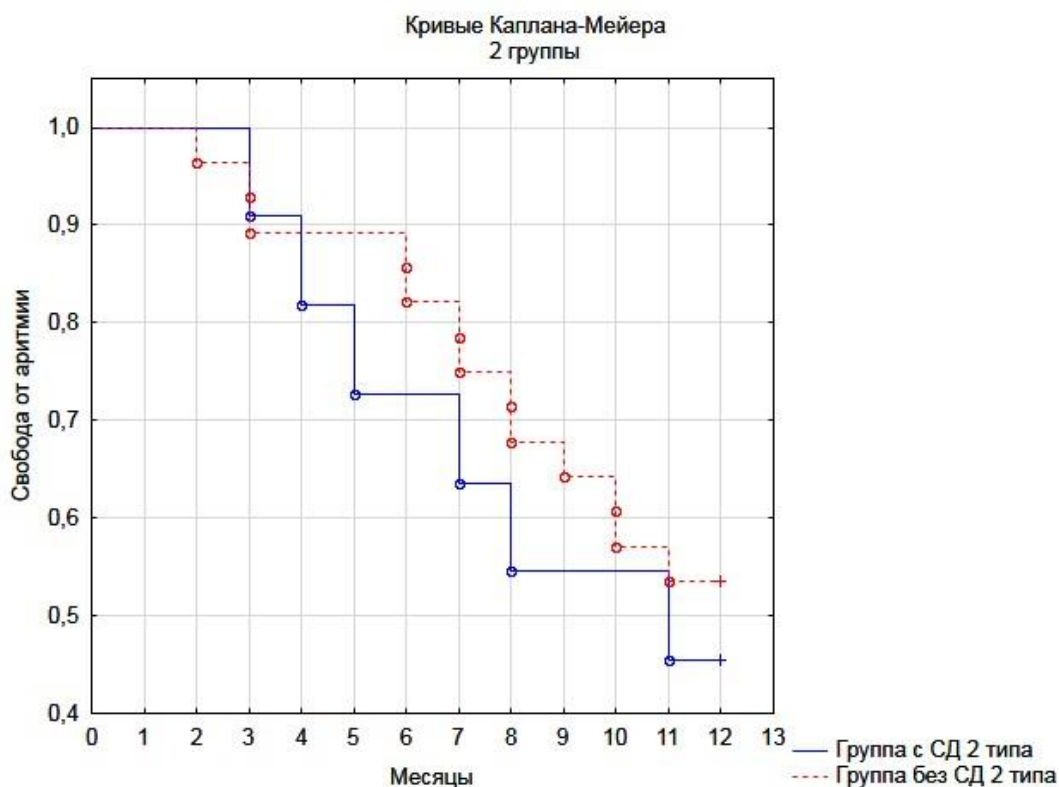


Рисунок 15. Кривые Каплана-Мейера. Свобода от аритмии после абляции ФП у пациентов с диабетом и без

Исследование Lu Z.H. и соавт. показало, что почти 41% пациентов с СД 2 типа имели рецидив аритмии после катетерной абляции при двенадцатимесячном периоде наблюдения, а размер левого предсердия и уровень гликированного гемоглобина являются независимыми предикторами рецидива ФП [56].

Средняя величина гликированного гемоглобина в нашей работе составила  $6,9 \pm 0,48\%$ , средний показатель стажа диабета –  $3,3 \pm 1,21$  года. Корреляции уровня гликированного гемоглобина у пациентов с ФП и СССУ с эффективностью процедуры катетерного вмешательства не обнаружено ( $\chi^2 = 1,38$ ,  $ss = 9$ ,  $p = 0,20$ ). Влияния стажа СД на успех также не выявлено ( $\chi^2 = 1,18$ ,  $ss = 1$ ,  $p = 0,2$ ).

Важные данные получены при разделении пациентов на группы согласно достижению целевого уровня гликированного гемоглобина. Целевой уровень считался при показателе менее 7,0%. Отмечено, что больные с целевым уровнем менее подвержены развитию рецидива ФП после катетерной процедуры ( $t = -3,47$ ,  $ss = 4$ ,  $p = 0,02$ ). Целевой уровень гликированного гемоглобина характеризует

течение диабета, и его достижение означает уменьшение вероятности развития осложнений ассоциированных с СД. Известно, что сложный механизм влияния гипергликемии, способствует развитию фиброза, структурному и электрическому ремоделированию миокарда. В связи с этим, вероятно, такие изменения приводят к увеличению субстрата, поддерживающего аритмию. Несмотря на отсутствие прямого влияния уровня гликированного гемоглобина на эффективность РЧА, достижение целевых значений показателя способствует уменьшению риска рецидива ФП после аблации. В своем исследовании М. Yokokawa и соавт. отмечают, что хотя у пациентов с метаболическим синдромом могут чаще возникать рецидивы аритмии, этим пациентам не следует отказываться в катетерной аблации, на основании только этого факта. Им с большой долей вероятности могут потребоваться повторные процедуры, но ожидаемый успех связан, в том числе, с лекарственной рефрактерностью ФП у данной когорты больных [113]. По данным S.L. Chang и соавт. пациенты с СД и гипертонией имели более высокую частоту рецидивов ФП после аблации по сравнению с пациентами без этих факторов (55% против 24%,  $p < 0,001$ ). Авторы объясняют результат тем, что СД и гипертония ассоциируются с большим размером левого предсердия и появлением аритмогенного субстрата, что может увеличить риск рецидива после аблации ФП [40]. Другие исследователи не получали данных о влиянии СД на появление рецидивов аритмии после аблации ФП [13]. Объясняем полученные результаты тем, что пациенты, включенные в исследование, получали адекватную сахароснижающую терапию, ежедневно контролировали уровень гликемии, не встречались пациенты с тяжелым и осложненным течением СД.

В целом, резюмируя полученные данные в отношении успеха катетерной процедуры у пациентов с СД, можно отметить, что аблация персистирующей ФП у данной когорты больных одинаково эффективна и у пациентов без СД.

Нами впервые оценена ассоциация полиморфизмов генов кальций-транспортирующих белков *SR* с развитием как ФП, СССУ, так и с их сочетанием. Определение этой связи предполагало исследование дополнительной, контрольной группы пациентов без данных нарушений ритма сердца.

Проводилось изучение трех разных полиморфизмов rs6684209 гена CASQ2, отвечающего за синтез кальсеквестрина, rs3766871 гена RYR2, который ответственен за образование рианодиновых рецепторов, rs1860561 гена ATP2A2, кодирующего синтез белка  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы. Ранее в литературе не встречались работы, которые бы описывали анализ ассоциации этих полиморфизмов с данными нарушениями ритма сердца в клинической группе пациентов. После интерпретации собственных результатов, их оценивали в свете данных, полученных после изучения этих полиморфизмов в здоровой европейской популяции. При исследовании полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 выявлено, что во всех трех группах с разными нарушениями ритма преобладали пациенты с носительством генотипа CC – 66,0%, 72,0% 52,4%. Результаты оказались сопоставимы с данными здоровой европейской популяции. Такая же тенденция с преобладанием гомозигот прослеживалась и при изучении двух других полиморфизмов rs3766871 гена RYR2 и rs1860561 гена ATP2A2. Подобная ситуация сохранилась и при анализе аллелей этих генов. Анализ распределения частот генотипов и аллелей не показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Следовательно, резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что ассоциации полиморфизмов rs6684209 гена CASQ2, rs3766871 гена RYR2, rs1860561 гена ATP2A2 с развитием ФП и CCCУ не выявлено.

Следующим этапом была оценена связь полиморфизмов генов с наличием некоторых показателей в исследуемых группах: основное заболевание сердца, размер ЛП, ФВ ЛЖ, ФК ХСН, ИМТ, ожирение, дислипидемия, ГЛЖ, СД, уровень гликированного гемоглобина. Статистически эту взаимосвязь выявить не удалось. При изучении, полученных данных обращало на себя внимание значение размера ЛП у пациентов с разным генотипом гена CASQ2. Средний размер ЛП у пациентов с генотипом CC составил  $42,7 \pm 5,24$  мм, с генотипом CT –  $40,3 \pm 5,0$  мм. При исключении гомозиготного генотипа по T аллелю из анализа и сравнении данных групп, получена статистически значимые различия с уровнем  $p < 0,02$ . Полученный результат позволяет сказать, что носители гетерозиготного генотипа

СТ гена CASQ2 менее подвержена развитию дилатации левого предсердия. Эти данные получены впервые (патент РФ №2680148 от 18 февраля 2019 г.). Ответить на вопрос каков патогенез влияния кальсеквестрина на размер ЛП в настоящее время довольно сложно. Механизмы, лежащие в основе данных изменений до конца не изучены и в литературе не представлены. Выявление предиктора развития дилатации ЛП, получаемого с помощью ПЦР анализа крови пациента, может иметь большое значение в определении групп риска развития аритмии. Дилатация ЛП, по некоторым данным, способствует прогрессированию ремоделирования предсердий, а, следовательно, появлению и прогрессированию ФП. Определение групп пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования ФП, является чрезвычайно важной задачей. Своевременное применение антиаритмических препаратов, выполнение радиочастотной аблации, в том числе и повторной при необходимости, позволит предотвратить переход ФП в постоянную форму и, тем самым, значительно снизить риск возникновения грозных осложнений, таких как инсульт, ХСН и деменция. В связи с быстрым прогрессом науки в области генотипирования и генной инженерии данные результаты в будущем могут внести вклад в разработку методов предотвращения подобных изменений в сердце.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные ограничения связаны с тем, что исследование является открытым одноцентровым нерандомизированным, включено небольшое количество пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения ФП, является далеко не решенной задачей. Катетерная процедура большинством исследований признана одним из самых надежных и безопасных методов. Однако, несмотря на это, остается нерешенной проблема лечения персистирующей и длительно-персистирующей формы ФП. Развитие рецидива аритмии после аблации заставляет хирургов более тщательно подходить к отбору пациентов, исключая больных с тяжелой сопутствующей патологией. Отсутствие практических рекомендаций в таких случаях может привести к тому, что некоторые когорты больных могут не получить своевременную помощь. В этой связи в данной работе впервые была исследована группа пациентов с персистирующей формой ФП, дисфункцией СУ, корригированная имплантацией ЭКС и СД 2 типа. Данные позволяют утверждать, что аблация ФП в объеме антральной изоляции ЛВ, дополненная линейными воздействиями по задней стенке, крыше ЛП и митральном истмусе, превосходит медикаментозный подход, даже на фоне разнообразной коморбидной патологии. А двухэтапное оперативное лечение больных является оправданным и безопасным.

В работе проанализированы некоторые факторы в качестве предикторов развития рецидивов аритмии после катетерной аблации. По результатам исследования предикторов неуспешной аблации ФП выявлено не было.

Проведенная работа с генетическими анализами, выполненная впервые в клинических условиях, позволила исключить ассоциацию полиморфизмов генов кальций-транспортирующих систем СР с развитием ФП и СССУ. При этом, полученные данные позволяют предсказать развитие дилатации ЛП у больных-носителей генотипа СС полиморфного варианта rs6684209 гена CASQ2. Накопление пободной информации является крайне важным для прогресса на пути к персонифицированной медицине.

Таким образом, результаты работы позволили углубить знания об оптимальных подходах к лечению ФП у пациентов с определенной коморбидной патологией.

## ВЫВОДЫ

1. Эффективность катетерного лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором составляет 53%. Этот метод является безопасным и имеет преимущество перед антиаритмической терапией.
2. Катетерная абляция персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла и сахарным диабетом 2 типа по результатам удаленного телемониторинга не уступает по эффективности и безопасности при отсутствии коморбидной патологии и более успешна при достижении целевого уровня гликированного гемоглобина.
3. Не обнаружено связи полиморфизмов генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума с развитием фибрилляции предсердий, синдромом слабости синусового узла и их сочетания
4. Наличие гомозиготного генотипа гена кальсеквестрина связано с бóльшим размером левого предсердия.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Катетерная абляция показана пациентам с персистирующей формой фибрилляции предсердий и синдромом слабости синусового узла, скорригированного имплантацией электрокардиостимулятора, для более длительного сохранения синусового ритма.
2. Следует проводить абляцию персистирующей формы ФП у пациентов с дисфункцией синусового узла, скорригированного имплантацией электрокардиостимулятора, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.
3. Для более успешной абляции ФП у больных с СД 2 типа следует проводить лечение диабета с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина.
4. Целесообразно у пациентов с наличием фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла использовать электрокардиостимуляторы с функцией удаленного телемониторинга для отслеживания сердечного ритма.
5. Для выявления групп риска дилатации левого предсердия возможно использовать анализ ПЦР для определения генотипа CASQ2.

## Список литературы

1. Бокерия, О.Л. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца / О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 176-184.
2. Генетическое типирование при болезнях ионных каналов в профилактике внезапной сердечной смерти / В.А. Качнов, В.В. Тыренко, С.Н. Колубаева и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2018. - № 1. - С. 147-154.
3. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. // Сахарный диабет. - 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1-112.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : клинические рекомендации / А.Ш. Ревшвили, Е.В. Шляхто, В.А. Сулимов и др. - Москва, 2017. – 211 с.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В.А. Сулимов, С.П. Голицин, Е.П. Панченко и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 102, № 4, S3. – С. 1-100.
6. Диагностика синдрома слабости синусового узла у детей / Е.Ю. Емельянчик, Е.В. Анциферова, А.А. Чернова et al. // Вестник аритмологии. – 2010. – Т. 32, № 61. – С. 6-14.
7. Канорский, С.Г. Фибрилляция предсердий у больных с сахарным диабетом 2-го типа: особенности развития и противорецидивной терапии / С.Г. Канорский, Ю.С. Канорская // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 7 - С. 38-42.
8. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции / А.Ш. Ревшвили и др. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва : МАКС Пресс, 2013. – 595 с.

9. Крутиков, Е.С. Автономная нейропатия сердца у больных сахарным диабетом типа 2 / Е.С. Крутиков, В.А. Цветков, С.И. Чистякова // Consilium Medicum. - 2016. - Т. 18, № 9. - С. 98-102.
10. Кутузов, Т.А. Роль риаудинового рецептора в сокращении сердца / Т.А. Кутузов, Н.Д. Воспельникова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2006. - Т. 4, № 2. - С. 38-44.
11. Некоторые маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии / М.К. Хачерян, Д.М. Серкин, О.В. Серебрякова и др. // Забайкальский медицинский вестник. - 2016. - № 4. - С. 11-16.
12. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования / Д.А. Елесин, А.Б. Романов, Е.А. Покушалов и др. // Вестник аритмологии. – 2011. - № 63. – С. 5-11.
13. Респондеры и нереспондеры после катетерной абляции фибрилляции предсердий и антиаритмической терапии по данным имплантируемых кардиомониторов: рандомизированное контролируемое исследование / А.А. Симонян, В.Н. Колесников, Л.И. Виленский и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2016. - Т. 20, № 3. - С. 82-89.
14. Современные подходы к лечению больных с синдромом тахи-брадикардии. Электрокардиостимуляция или гибридный подход к лечению / М.Р. Дишеков, Ж.Х. Темботова, Н.В. Сичинава и др. // Анналы аритмологии. – 2009. - №4. – С. 59-67.
15. Сохранение содержания  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде при небольшом сроке заболевания сахарным диабетом / Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, А.Ф. Канев, Б.Н. Козлов // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 12. - С. 59-63.

16. Татарский, Б.А. Идиопатические формы фибрилляции предсердий: монография / Б.А. Татарский, В.А. Сулимов, С.В. Попов. – Томск : STT, 2009. – 302 с.
17. Шемарова, И.В. Эволюция механизмов  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналикации. Роль  $\text{Ca}^{2+}$  в регуляции специализированных функций кардиомиоцитов при хронических заболеваниях сердца / И.В. Шемарова, В.П. Нестеров // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. - 2014. - Т. 50, № 6. - С. 420-427.
18. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation / P. Jais, M. Haissaguerre, D.C. Shah et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 95, N 3. – P. 572-576.
19. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT) / M.D. Carlson, J. Ip, J. Messenger et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, N 4. – P. 627-633.
20. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation / R. Krittayaphong, O. Raungrattanaamporn, K. Bhuripanyo et al. // J. Med. Assoc. Thai. – 2003. – Vol. 86, Suppl. 1. - S8–S16.
21. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study / C. Pappone, G. Augello, S. Sala et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, N 11. – P. 2340–2347.
22. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators / D. Roy, M. Talajic, P. Dorian et al. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, N 13. – P. 913–920.
23. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation [Electronic resource] / C. Lafuente-Lafuente, M.A. Longas-Tejero, J.F. Bergmann, J. Belmin // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 5. - CD005049.

24. Association of atrial fibrillation clinical phenotypes with treatment patterns and outcomes: a multicenter registry study / T. Inohara, P. Shrader, K. Pieper et al. // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol. 3, N 1. – P. 54-63.
25. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease / M.M. Refaat, B.E. Aouizerat, C.R. Pullinger et al. // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11. - P. 646-652.
26. Berk, B.C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B.C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 3. – P. 568–575.
27. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex / A.V. Glukhov, A. Kalyanasundaram, Q. Lou et al. // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 11. – P. 686-697.
28. CaMKII-dependent phosphorylation of cardiac ryanodine receptors regulates cell death in cardiac ischemia/reperfusion injury / M.N. Di Carlo, M. Said, H. Ling, C.A. Valverde // J. Mol Cell Cardiol. – 2014. - Vol. 74. – P. 274-283.
29. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside / eds. D.P. Zipes, J. Jalife. – 7-th ed. – Elsevier, 2017. – 1424 p.
30. Carsten, W. The role of pacing mode in the development of atrial fibrillation. / W. Carsten // Europace. – 2006. – Vol. 8, N 2. – P. 89–95.
31. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first-or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis / A.R. Khan, S. Khan, M.A. Sheikh et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 7, N 5. – P. 853–860.
32. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure / N.F. Marrouche, J. Brachmann, D. Andresen et al. // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, N 5. – P. 417-427.
33. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of followup? / R. Weerasooriya, P. Khairy, J. Litalien et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 160–166.

34. Catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: a lesson from circumferential pulmonary vein isolation / R.R. Tilz, K.R. Chun, B. Schmidt et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21, N 10. – P. 1085–1093.
35. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study / P. Jais, B. Cauchemez, L. Macle et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, N 24. – P. 2498–2505.
36. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARASTudy) / L. Mont, F. Bisbal, A. Hernández-Madrid et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 501–507.
37. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation / H. Oral, C. Pappone, A. Chugh et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, N 9. – P. 934–941.
38. Common RyR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure / Y. Ran, J. Chen, N. Li et al. // *Clin. Sci. (Lond).* – 2010. – Vol. 119. – P. 215–223.
39. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation / R. Ionescu-Ittu, M. Abrahamowicz, C.A. Jackevicius et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 997–1004.
40. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome / S.L. Chang, T.C. Tuan, C.T. Tai et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, N 1. – P. 67–72.
41. Comparison of the influence of right atrial septal pacing and appendage pacing on an atrial function and atrial fibrillation in the clinical situation / M. Tanaka, S. Kanae, M. Maki-Oi et al. // *J. Atr. Fibrillation.* – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 1435.
42. DAVID Investigators Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial / A.D. Sharma, C. Rizo-Patron, A.P. Hallstrom et al. // *Heart Rhythm.* – 2005. – Vol. 2. – P. 830–834.
43. De Paola, A.A. Efficacy and safety of sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. SOCESP Investigators. The

- Cardiology Society of São Paulo / A.A. de Paola, H.H. Veloso // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84, N 9. – P. 1033–1037.
44. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation / S. Dublin, N.L. Glazer, N.L. Smith et al. // *J. Gen. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 25, N 8. – P. 853–858.
45. Dissociated pulmonary vein arrhythmia: incidence and characteristics / R. Weerasooriya, P. Jais, C. Scavee et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14, N 11. – P. 1173–1179.
46. Downregulation of myocardial myocyte enhancer factor 2C and myocyte enhancer factor 2C-regulated gene expression in diabetic patients with nonischemic heart failure / P. Razeghi, M.E. Young, T.C. Cockrill et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, N 4. – P. 407–411.
47. Dyssynchrony of  $\text{Ca}^{2+}$  release from the sarcoplasmic reticulum as subcellular mechanism of cardiac contractile dysfunction / F.R. Heinzel, N. MacQuaide, L. Biesmans, K. Sipido // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2011. – Vol. 50, N 3. – P. 390–400.
48. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study) / T. Meinertz, G.Y. Lip, F. Lombardi et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, N 12. – P. 1300–1306.
49. Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention / eds. I. Gussak, C. Antzelevitch, A.A.M. Wilde et al. – 2-nd ed. - Springer-Verlag London, 2013. – 659 p.
50. Electrophysiologic characteristics in initiation of paroxysmal atrial fibrillation from a focal area / T.M. Lu, C.T. Tai, M.H. Hsieh et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1658–1664.
51. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation / A. Perez-Lugones, J.T. McMahon, N.B. Ratliff et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14, N 8. – P. 803–809.

- 52.Fill, M. Ryanodine receptor calcium release channels / M. Fill, J.A. Copello // *Physiol. Rev.* – 2002. - Vol. 82. - P 893–922.
- 53.Franzini-Armstrong, C. Shape, size, and distribution of Ca(2+) release units and couplons in skeletal and cardiac muscles / C. Franzini-Armstrong, F. Protasi and V. Ramesh // *Biophys. J.* – 1999. – Vol. 77. – P. 1528-1539.
- 54.Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe / No authors listed // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 617–621.
55. Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus / B. Moreno, A.P. de Faria, A.M.V. Ritter et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2018. – Vol. 20, N 5. – P. 910-917.
- 56.HbA1c levels as predictors of ablation outcome in type 2 diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation / Z.H. Lu, N. Liu, R. Bai et al. // *Herz.* – 2015. – Vol. 40, Suppl. 2. – P. 130-136.
- 57.Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes / Y.C. Chen, N.H. Pan, C.C. Cheng et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 20, N 9. – P. 1039–1045.
- 58.Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study / M.K. Rutter, H. Parise, E.J. Benjamin et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 448–454.
- 59.Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Naccarelli, H. Varker, J Lin, K.L. Schulman // *Am. J. Cardiol.* – Vol. 104, N 11. – P. 1534-1539.
- 60.Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial / A.V. Schwartz, K.L. Margolis, D.E. Sellmeyer et al. // *Diabetes Care.* - 2012. - Vol. 35, N 7. - P. 1525-1531.

61. Jalife, J. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial brillation / J. Jalife, O. Berenfeld, M. Mansour // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54, N 2. – P. 204–216.
62. Kettering, K. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation : Circumferential pulmonary vein ablation: beneficial effect of an additional linear lesion at the roof of the left atrium on the long-term outcome / K. Kettering, D.H. Yim, F. Gramley // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2017. – Vol. 28, N 3. – P. 328-334.
63. Left Atrial Size and Left Ventricular End-Systolic Dimension Predict the Progression of Paroxysmal Atrial Fibrillation After Catheter Ablation / Y.C. Liao, J.N. Liao, L.W. Lo et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 28, N 1. – P. 23–30.
64. Lehnart, S.E. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart / S.E. Lehnart, L.S. Maier, G. Hasenfuss // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol. 14, N 4. – P. 213-224.
65. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs / P.L. Rensma, M.A. Allesie, W.J. Lammers et al. // *Circ. Res.* – 1988. – Vol. 62. – P. 395–410.
66. Lewis, T. The Mechanism and graphical registration of the heart beat / T. Lewis. – 3-rd ed. – London : Shaw and Sons, 1925. – 498 p.
67. Linalyl acetate restores endothelial dysfunction and hemodynamic alterations in diabetic rats exposed to chronic immobilization stress / Y.K. Shin, Y.S. Hsieh, S. Kwon et al. // *J. Appl Physiol.* (1985). – 2018. – Vol. 124, N 5. – P. 1274-1283.
68. Liu, N. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / N. Liu, Y. Ruan, S. Priori // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 51. – P. 23–30.
69. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) / L. Agrawal, N. Azad, G.D. Bahn et al. // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61, N 2. – P. 295-299.
70. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug / AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, N 1. – P. 20–29.

- 71.Mayer, A.G. Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae / A.G. Mayer. – Washington : Carnegie Institution of Washington, 1906. – 80 p.
- 72.Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system / C. Kolb, S. Nürnberger, G. Ndrepepa et al. // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 853–857.
- 73.Moe, G.K. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge / G.K. Moe, J.A. Abildskov // Am. Heart J. –1959. – Vol. 58. – P. 59–70.
- 74.Nattel, S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 1. – P. 62–73.
- 75.Nichols, G.A. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation / G.A. Nichols, K. Reinier, S.S. Chugh // Diabetes Care. - 2009 Vol. 32, N 10. – P. 1851-1856.
- 76.Niggli, E. A guide to sparkology: The taxonomy of elementary cellular Ca<sup>2+</sup> signaling events / E. Niggli, N. Shirokova // Cell Calcium. – 2007. - Vol. 42. - P. 379–387.
- 77.Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links / C.A. Goudis, P. Korantzopoulos, I.V. Ntalas et al. // J. Cardiol. – 2015. – Vol. 66, N 5. – P. 361–369.
- 78.Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax et al. // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.
- 79.Padanilam, B.J. Ablation as first-line therapy for atrial fibrillation: not yet for all / B.J. Padanilam, E.N. Prystowsky // Card. Electrophysiol. Clin. – 2012. – Vol. 3, N 4. – P. 299–304.
- 80.Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation / A. Berruezo, D. Tamborero, L. Mont et al. // Eur. Heart J. - 2007. – Vol. 28, N 7. – P. 836–841.

- 81.Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial.  
Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators / T. Fetsch,  
P. Bauer, R. Engberding et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, N 16. – P. 1385–  
1394.
- 82.Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. observations from a 14-year  
follow-up study / T. Kato, T. Yamashita, K. Sagara et al. // Circ. J. – 2004. – Vol.  
68. – P. 568-572.
- 83.Pulmonary vein isolation alone versus additional linear ablation in patients with  
persistent atrial fibrillation converted to paroxysmal type with antiarrhythmic drug  
therapy: a multicenter, prospective, randomized study [Electronic resource] /  
H.T. Yu, J. Shim, J. Park et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2017. – Vol.  
10, N 6. – URL : <http://circep.ahajournals.org/content/10/6/e004915.long>.
- 84.Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of  
symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial / O.M. Wazni, N.F. Marrouche,  
D.O. Martin et al. // JAMA. – 2005. – Vol. 293, N 21. – P. 2634–2640.
- 85.Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of  
paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial / C.A. Morillo,  
A. Verma, S.J. Connolly et al. // JAMA. – 2014. – Vol. 311, N 7. – P. 692–700.
- 86.Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation:  
report of three cases / M. Haissaguerre, F.I. Marcus, B. Fischer, J. Clementy // J.  
Cardiovasc. Electrophysiol. – 1994. – Vol. 5, N 9. – P. 743-751.
- 87.Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial  
fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study /  
S. Corley, A. Epstein, J. DiMarco et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 109 – P.  
1509-1513.
- 88.RS1860561 SNP [Electronic resource] / EMBI-EBI // [Ensembl.org](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=12:110344936-110345936;v=rs1860561;vdb=variation;vf=1293584#population_freq_EUR). - 2018. - Release 92. - URL :  
[https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=12:110344936-110345936;v=rs1860561;vdb=variation;vf=1293584#population\\_freq\\_EUR](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=12:110344936-110345936;v=rs1860561;vdb=variation;vf=1293584#population_freq_EUR).

- 89.RS3766871 SNP [Electronic resource] / EMBI-EBI // Ensembl.org. - 2018. - Release 92. - URL : [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:237614284-237615284;v=rs3766871;vdb=variation;vf=2447038#population\\_freq\\_EUR](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:237614284-237615284;v=rs3766871;vdb=variation;vf=2447038#population_freq_EUR).
- 90.RS6684209 SNP [Electronic resource] / EMBI-EBI // Ensembl.org. - 2018. - Release 92. - URL : [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:115707491-115708491;v=rs6684209;vdb=variation;vf=3762971#population\\_freq\\_EUR](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:115707491-115708491;v=rs6684209;vdb=variation;vf=3762971#population_freq_EUR).
- 91.Ryanodine receptor-mediated calcium leak drives progressive development of an atrial fibrillation substrate in a transgenic mouse model / N. Li, D. Chiang, S. Wang et al. // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 1276-1285.
92. Safety and efficacy of inpatient initiation of dofetilide versus sotalol for atrial fibrillation [Electronic resource] / B. Yarlagadda, V. Vuddanda, T. Dar et al. // J. Atr. Fibrillation. – 2017. – Vol. 10, N 4. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821637>.
- 93.Shali, S. Interatrial septal pacing to suppress atrial fibrillation in patients with dual chamber pacemakers: A meta-analysis of randomized, controlled trials / S. Shali, Y. Su, J. Ge // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 219. – P. 421-427.
- 94.Somberg, J. Sotalol versus amiodarone in treatment of atrial fibrillation [Electronic resource] / J. Somberg, J. Molnar // J. Atr. Fibrillation. – 2016. – Vol. 8, N 5. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089490>.
- 95.Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Jais, P. Jais, D.C. Shah et al.// N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 339, N 10. – P. 659–666.
- 96.Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling / T.Ht. Haissaguerre, E.E. Wilson, S. Verheule et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291, N 6. – P. H2911–H2923.

97. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure / N.S. Dhalla, H.K. Saini-Chohan, D. Rodriguez-Leyva et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 429–438.
98. Sutko, J.L. Ryanodine receptor  $\text{Ca}^{2+}$  release channels: does diversity in form equal diversity in function? / J.L. Sutko, J.A. Airey // *Physiol. Rev.* – 1996. – Vol. 76, N 4. – P. 1027-1071.
99. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry / P.G. Kirchhof, S. Alam, C.E. Chiang et al. // *Heart.* – 2012. – Vol. 98. – P. 195–201.
100. Targeted gene transfer increases contractility and decreases oxygen cost of contractility in normal rat hearts / S. Sakata, D. Lebeche, N. Sakata et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292, N 5. – P. H2356-H2363.
101. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias / M.A. Lee, R. Weachter, S. Pollak et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, N 11. – P. 1926–1932.
102. The evolving landscape of oral anti-arrhythmic prescriptions for atrial fibrillation in England: 1998-2014 / C. Hayward, H.C. Patel, K. Patel et al. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 2, N 2. – P. 90-94.
103. The framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan, T.J. Wang // *Lancet.* – 2013. – Vol. 383, N 9921. – P. 999–1008.
104. The proportion of asymptomatic recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with a pacemaker for sick sinus syndrome / Y. Osaka, M. Takigawa, A. Takahashi et al. // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* – 2017. – Vol. 17, N 5. – P. 125-131.
105. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome /

- A. Medeiros-Domingo, Z.A. Bhuiyan, D.J. Tester et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. - Vol. 54, N 22. – P. 2066-2074.
106. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 21–28.
  107. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma, N. Litjens, M.H. Lenders et al. // J. Mol. Cell Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 2083–2094.
  108. Trends in outpatient anti-arrhythmic prescriptions for atrial fibrillation and left atrial ablation in Australia: 1997-2016 / I. Khan, H.C. Patel, S. Nanayakkara et al. // Intern. Med. J. – 2018. – Vol. 48, N 4. – P. 427–432.
  109. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology / S.G. Priori, E. Allot, C. Blomstrom-Lundqvist et al. / Eur. Heart. J. - 2003. – Vol. 24. – P. 13-15.
  110. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation / R. Peinado, F. Arribas, J.M. Ormaetxe, X. Badia // Rev. Esp. Cardiol. – 2010. – Vol. 63, N 12. – P. 1402–1409.
  111. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria / T. Kato, T. Yamashita, A. Sekiguchi et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17. – P. 890–894.
  112. Which antiarrhythmic drug to choose after electrical cardioversion: A study on non-valvular atrial fibrillation patients [Electronic resource] / H.B. Gwag, K.J. Chun, J.K. Hwang et al. // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, N 5. – URL : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197352>.
  113. Yokokawa, M. Predictors of recurrence after radiofrequency ablation of persistent atrial fibrillation / M. Yokokawa, H. Oral, A. Chugh // J. Atr. Fibrillation. - 2012. –Vol. 5, N 3. – P. 559.
  114. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection,

procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design / Calkins H, Brugada J, Cappato R, et al. // Europace. - 2012. – Vol. 14, N 4. - P. 528-606.