

# Cardiac arrhythmias

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/cardar>



## FOUNDERS

- North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Eco-Vector

## PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy lane, office 1N,  
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)

WEB: <https://eco-vector.com>

Phone: +7(812)6488367

Federal Supervisory Service on Mass  
Media, Information Technologies and  
Mass Communication (Roskomnadzor)  
ПИ № ФС77-79865

## EDITORIAL

Address:

41 Kirochnaya street, Saint Petersburg,  
191015, Russia

Phone: +7(812)303-50-00

E-mail: [ca@eco-vector.com](mailto:ca@eco-vector.com)

## ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

## OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory  
for all published articles.

## SUBSCRIPTION

For print version:

<https://www.journals.eco-vector.com>

# CARDIAC ARRHYTHMIAS

Volume 1 | Issue 1 | 2021

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Published under the supervision of Eurasian Arrhythmology Association

### Editor-in-chief

**Sergey A. Sayganov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: 0000-0001-8325-1937

### Deputy Editors-in-Chief

**Andrey V. Ardashev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia).

ORCID: 0000-0003-1908-9802

**Viktor A. Snezhitskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Belarus Academy of Sciences (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-1706-1243

### Editorial board

**Leonid L. Bershteyn**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9444-159X

**Sergey G. Kanorskii**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0003-1510-9204

**Natalya P. Mitkovskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-9088-721X

**Aras Puodziukynas**, Professor (Kaunas, Lithuania). ORCID: 0000-0002-1483-5039

**Alexander Kimkov**, Professor (Köln, Germany). ORCID: 0000-0002-1774-938X

### Executive Editor

**Irina L. Urazovskaya**, MD, PhD (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4165-4599

### Editorial Council

**Symbat A. Abzaliyeva**, MD, PhD (Almaty, Kazakhstan).  
ORCID: 0000-0002-2618-1298

**Svetlana A. Alexandrova**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-7795-9709

**Vadim Y. Babokin**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Cheboksary, Russia). ORCID: 0000-0002-2788-8762

**Anna V. Vozdvizhenskaya**, PhD in Linguistics  
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6661-3019

**Grigorii A. Gromyko**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-7942-9795

**Aleksei V. Dudnik**, MD (Irkutsk, Russia).

**Eugeny G. Zhelyakov**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0003-1865-8102

**Elena V. Zaklyazminskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6244-9546

**Irina V. Zotova**, MD, PhD, Assistant Professor  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8309-8231

**Anatoly A. Nechepurenko**, MD, PhD (Astrakhan, Russia).  
ORCID: 0000-0001-5722-9883

**Viktor S. Nikiforov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor  
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7862-0937

**Alexander G. Ovsyannikov**, MD, PhD, Assistant  
Professor (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-0194-3468

**Vera I. Potievskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2459-7273

**Dmitry V. Puzenko**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-2607-3895

**Valery V. Sadovoy**, MD, PhD (Simferopol, Russia).  
ORCID: 0000-0001-5387-0040

**Ilya I. Serebriyskiy** MD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-8762-8831

**Elena A. Sorokina**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0784-3575

**Marina V. Yakovleva**, MD, PhD (Moscow, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/cardar>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

## УЧРЕДИТЕЛИ

- ООО «Эко-Вектор»
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулочек, д. 3, литера А, помещение 1Н  
E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>  
тел.: +7(812)648-83-67

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-79865 от 18.12.2020

## РЕДАКЦИЯ

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41  
Тел.: +7(812)303-50-00  
Факс: +7(812)303-50-35  
E-mail: [ca@eco-vector.com](mailto:ca@eco-vector.com)

## ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:  
<https://journals.eco-vector.com>

## OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

## РЕКЛАМА

Отдел размещения рекламы и репринтов  
Тел.: +7 (495) 308 83 89  
E-mail: [adv@eco-vector.com](mailto:adv@eco-vector.com)

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».  
Редактор: *И.Л. Уразовская*  
Редактор переводческих проектов: *А.А. Богачев*

Формат 60 × 90<sup>1/8</sup>. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 6,75. Тираж 200 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В». 191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.  
Тел.: +7(812)646-33-77.  
Подписано в печать 30.10.2021.  
Заказ 1-9453-lv

© ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 2021

© ООО «Эко-Вектор», 2021

# CARDIAC ARRHYTHMIAS

Том 1 | Выпуск 1 | 2021

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается под эгидой Евразийской аритмологической ассоциации врачей кардиологов и терапевтов

### Главный редактор

**Сергей Анатольевич Сайганов**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия).  
ORCID: 0000-0001-8325-1937

### Заместители главного редактора

**Андрей Вячеславович Ардашев**, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1908-9802  
**Виктор Александрович Снежицкий**, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Беларуси (Гродно, Белоруссия).  
ORCID: 0000-0002-1706-1243

### Редакционная коллегия

**Леонид Львович Берштейн**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9444-159X  
**Сергей Григорьевич Канорский**, д-р мед. наук, проф. (Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0003-1510-9204  
**Наталья Павловна Митьковская**, д-р мед. наук, проф. (Гродно, Белоруссия). ORCID: 0000-0002-9088-721X  
**Арас Лянович Пуоджюкинас**, проф. (Каунас, Литва). ORCID: 0000-0002-1483-5039  
**Александр Вадимович Кимков**, проф. (Кёльн, Германия). ORCID: 0000-0002-1774-938X

### Ответственный секретарь

**Ирина Леонидовна Уразовская**, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4165-4599

### Редакционный совет

**Сымбат Абдулхайровна Абзалиева**, канд. мед. наук (Алматы, Казахстан). ORCID: 0000-0002-2618-1298

**Светлана Александровна Александрова**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7795-9709

**Вадим Егорович Бабокин**, д-р мед. наук (Чебоксары, Россия). ORCID: 0000-0002-2788-8762

**Анна Вячеславовна Воздвиженская**, канд. филол. наук (Санкт-Петербург, Россия).  
ORCID: 0000-0001-6661-3019

**Григорий Алексеевич Громыко**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7942-9795

**Алексей Владимирович Дудник**, (Иркутск, Россия)

**Евгений Геннадиевич Желяков**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1865-8102

**Елена Валерьевна Заклязьминская**, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6244-9546

**Ирина Вячеславовна Зотова**, канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8309-8231

**Анатолий Анатольевич Нечепуренко**, канд. мед. наук (Астрахань, Россия). ORCID: 0000-0001-5722-9883

**Виктор Сергеевич Никифоров**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7862-0937

**Александр Георгиевич Овсянников**, канд. мед. наук, доцент (Курск, Россия). ORCID: 0000-0003-0194-3468

**Вера Исааковна Потиевская**, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2459-7273

**Дмитрий Владимирович Пузенко**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2607-3895

**Валерий Иванович Садовой**, канд. мед. наук (Симферополь, Россия). ORCID: 0000-0001-5387-0040

**Илья Исаакович Серебрянский**, (Москва, Россия).  
ORCID: 0000-0002-8762-8831

**Елена Альбертовна Сорокина**, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0784-3575

**Марина Владимировна Яковлева**, канд. мед. наук (Москва, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/cardar>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

# CONTENTS

---

Editorial note .....	5
----------------------	---

## REVIEWS

*T.L. Barysenka, V.A. Snezhitskiy*

The Role of Hyperuricemia in the Development of Atrial Fibrillation .....	7
---	---

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

*A.A. Nechepurenko, N.N. Ilov, S.S. Durmanov, P.L. Shugaev, A.V. Ivanchenko, I.A. Suchkov, H.A. Bsharat,  
A.M. Lukin, L.M. Medyancheva, V.O. Povarov*

Application of Hemostatic Agent "Haemoblock" for Pocket Hematoma Reduction. Design of the PEGAS Study: a Multicenter Clinical Trial .....	17
--	----

## CASE REPORTS

*V.Yu. Zimina, G.R. Airapetian, Yu.N. Grishkin, S.A. Sayganov*

Late Electrode Sepsis: Clinical Features, Diagnostics and Management. Clinical Cases .....	25
--	----

*F.I. Bitakova, V.E. Gumerova, E.V. Zbyshevskaya, V.Yu. Zimina, T.N. Novikova, R.V. Ratmanov,  
S.A. Saiganov, V.A. Shcherbakova*

Nuances of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation (a Clinical Case) .....	33
---	----

*V.A. Snezhickij, L.V. Kalatsei, M.Ch. Matyukevich, S.N. Grib, E.A. Snezhickaya, G.A. Madekina, Zh.G. Epifanova, E.N. Chernaya*

Clinical Experience of Use of Sacubitril/Valsartan in a Patient with Dilated Cardiomyopathy, Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Ventricular Arrhythmias .....	39
--	----

*E.G. Zhelyakov, A.V. Ardashev, A.A. Kocharian, M.L. Ginsburg, E. Daniels*

Postabaltive Pericarditis in Patient with a Prior History of Rheumatic Disease: a Case Report .....	49
---	----

## СОДЕРЖАНИЕ

От главного редактора ..... 5

### НАУЧНЫЙ ОБЗОР

*Т.Л. Борисенко, В.А. Снежицкий*

Роль гиперурикемии в развитии фибрилляции предсердий ..... 7

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*А.А. Нечепуренко, Н.Н. Илов, С.С. Дурманов, П.Л. Шугаев, А.В. Иванченко, И.А. Сучков, Х.А. Бшарат,*

*А.М. Лукин, Л.М. Медянцева, В.О. Поваров*

Применение препарата “Гемоблок” для снижения риска формирования гематом ложа электрокардиостимулятора.

Протокол многоцентрового клинического исследования ПЕГАС ..... 17

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*В.Ю. Зими́на, Г.Р. Айрапетян, Ю.Н. Гришкин, С.А. Сайганов*

Поздний электродный сепсис: особенности клинического течения, диагностики и ведения.

Клинические случаи ..... 25

*Ф.И. Битакова, В.Е. Гумерова, Е.В. Збышевская, В.Ю. Зими́на, Т.Н. Новикова, Р.В. Ратманов, С.А. Сайганов, В.А. Щербакова*

Нюансы сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

и фибрилляцией предсердий (клинический случай) ..... 33

*В.А. Снежицкий, Л.В. Колоцей, М.Ч. Матюкевич, С.Н. Гриб, Е.А. Снежицкая, Г.А. Мадекина, Ж.Г. Епифанова, Е.Н. Черная*

Опыт использования препарата сакубитрил/валсартан у пациента

с дилатационной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией

выброса и желудочковыми нарушениями ритма ..... 39

*Е.Г. Желяков, А.В. Ардашев, А.А. Кочарян, М.Л. Гинзбург, Е. Даниэльс*

Случай развития перикардита после проведения радиочастотной абляции у пациента

с предшествующим ревматическим анамнезом ..... 49



### ***Dear colleagues!***

The first issue of the journal that was initiated by the Eurasian Arrhythmology Association together with the Mechnikov North-Western State Medical University is now presented to the readers. The publications that focused on the problems of arrhythmias nowadays publish materials for a small target audience of doctors. This journal is intended for a wide range of specialists despite the impression of narrow specialization. This is a distinguishing characteristic of the journal. After all, heart rhythm and conduction disorders can often be manifestations of comorbid pathology.

The contemporary healthcare system cannot be developed without meaningful professional communication. We hope that the journal will become a debate platform for discussions on topical issues of heart diseases and comorbid conditions that are complicated by heart rhythm and conduction disorders. Moreover, we hope that it will help to ensure scientific communication and exchange of ideas and results of our research and contribute to the introduction of new scientific research results into healthcare practice. Currently, the conversational interaction and exchange of scientific knowledge enable arrhythmologists, cardiologists, cardiovascular surgeons, and scientists of other specialties to diversify clinical arrhythmology problems. We are convinced that such a multidisciplinary approach will significantly improve the quality of medical care for patients, not only with cardiac arrhythmias but also with various diseases that are the root cause or contribute to their development.

The journal publishes clinical guidelines, original articles, article reviews, clinical cases, lectures/discussion reports, and notes on the activities of the Eurasian Arrhythmology Association. All articles are subject to double-blind peer review by authoritative scientists and specialists reputable in the field of knowledge of the published article.

The journal is published in Russian and English quarterly, both in electronic and printed versions. All articles are translated by the publisher and are free for the authors of the publication.

On behalf of the editorial board, I proffer you close cooperation. We look forward to receiving articles and reviews from you.

Respectfully yours,  
S.A. Saiganov



### ***Глубокоуважаемые коллеги!***

Инициатива создания журнала принадлежит Евразийской аритмологической ассоциации вместе с Северо-Западным государственным медицинским университетом им. И.И. Мечникова. Сейчас вы знакомитесь с первым номером журнала. На сегодняшний день в изданиях, посвященных проблемам аритмий, публикуют материалы для небольшой целевой аудитории врачей. Этот журнал, несмотря на то, что название создает впечатление об узкой специализации, предназначен для широкого круга специалистов. Это является особенностью журнала. Ведь нарушения ритма и проводимости сердца зачастую бывают проявлениями коморбидной патологии.

Развитие современного здравоохранения невозможно без содержательной профессиональной коммуникации. Мы надеемся, что журнал станет дискуссионной площадкой для обсуждения актуальных вопросов заболеваний сердца и коморбидных состояний, осложненных нарушениями сердечного ритма и проводимости, поможет обеспечить научную коммуникацию, обмен идеями и результатами собственных исследований, а также будет способствовать внедрению новых научных разработок в практику здравоохранения. В настоящее время диалог и обмен научными знаниями аритмологов, кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и ученых других специальностей позволит разносторонне освещать проблемы клинической аритмологии. Уверены, что такой мультидисциплинарный подход позволит в значительной степени улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам не только с аритмиями сердца, но и с тем широким кругом заболеваний, являющихся перво-причиной или способствующих их развитию.

В журнале публикуются клинические рекомендации, оригинальные статьи, обзоры статей, клинические случаи, лекции/доклады дискуссии и заметки о деятельности Евразийской аритмологической ассоциации. Все статьи проходят двойное слепое рецензирование авторитетными учеными, специалистами, имеющими признание в области знаний публикуемой статьи.

Журнал публикуется на русском и английском языках ежеквартально, как в электронном, так и печатном вариантах. Все переводы статей осуществляются издательством и являются для авторов публикации бесплатными.

От имени редколлегии, приглашаю к тесному сотрудничеству. Ждем от вас статей и отзывов.

*С уважением,  
главный редактор С. А. Сайганов*



DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar66609>

# The Role of Hyperuricemia in the Development of Atrial Fibrillation

Tatyana L. Barysenka, Viktor A. Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias. We have discussed the role of hyperuricemia as a predisposing factor for the onset of AF. Numerous clinical and experimental investigators demonstrated the correlation between serum uric acid (SUA) level and arrhythmia development and its complications. The development and progression of AF are connected to a complex of changes in atrial cardiac muscle tissue. The electrical, structural, contractile remodeling, neuro-humoral systems, inflammation, fibrosis, oxidative stress, endothelial dysfunction, activation of NLRP3 inflammasome induced by crystals of monosodium urate (MSU), heat shock proteins (HSP), cytokines – all have a role in the development of this process. Furthermore, the role of xanthine oxidase (XO) is considered in the pathogenesis of AF through activation of systemic inflammation and oxidative stress, preparing that substrate for AF. The overwhelming data suggest a direct pathophysiological role of the increased SUA and XO activity as risk factors for AF. This article offers a comprehensive review of investigations that shows the interrelation between hyperuricemia and the risk of AF.

**Keywords:** atrial fibrillation; uric acid; hyperuricemia; myocardial remodeling; oxidative stress; xanthine oxidase; uric acid transporters; heat shock proteins (HSP); NLRP3 inflammasome; cytokines.

**To cite this article:**

Barysenka TL, Snezhitskiy VA. The role of hyperuricemia in the development of atrial fibrillation. *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):7–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar66609>



DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar66609>

# Роль гиперурикемии в развитии фибрилляции предсердий

Т.Л. Борисенко, В.А. Снежицкий

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Белоруссия

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. В настоящее время обсуждается роль гиперурикемии как одного из предрасполагающих факторов возникновения ФП. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали взаимосвязь повышения уровня мочевой кислоты (МК) относительно развития аритмии и ее осложнений. Развитие и прогрессирование ФП связаны с комплексом изменений ткани миокарда предсердий — электрическим, структурным, сократительным ремоделированием, известна роль нейрогуморальных систем, воспаления, фиброза, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации инфламмосомы NLRP3, индуцированной кристаллами моноурата натрия (МУН), белков теплового шока (HSP), цитокинов в развитии данного процесса. Накопленные данные позволяют предположить существование прямой патофизиологической роли повышенного уровня МК в сыворотке крови и активности ксантинооксидазы с риском ФП. Роль ксантинооксидазы в патогенезе ФП рассматривается через активацию системного воспаления и оксидативного стресса, формируя тем самым субстрат для ФП. Настоящая статья посвящена обзору исследований о взаимосвязи гиперурикемии с риском развития ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; мочевая кислота; гиперурикемия; ремоделирование миокарда; оксидативный стресс; ксантинооксидаза; переносчики уратов; белки теплового шока (HSP); инфламмосома NLRP3; цитокины.

## Как цитировать:

Борисенко Т.Л., Снежицкий В.А. Роль гиперурикемии в развитии фибрилляции предсердий // Cardiac Arrhythmias. 2021. Т. 1, № 1. С. 7–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar66609>

Atrial fibrillation (AF) is a supraventricular tachycardia characterized by uncoordinated electrical atrial activity [1]. This is one of the most widespread heart arrhythmias and causes about 80% of paroxysmal supraventricular tachycardia cases. The occurrence of AF in the general population reaches 2% and continues to increase [2]. AF morbidity is expected to double in the next 50 years. This increase is directly associated with an aging population, an increase of congestive heart failure prevalence, and improvements in diagnostics of this kind of arrhythmia disease [3]. In addition, AF deteriorates a patient's quality of life and increases the risk of lethal cardiovascular complications [4]. AF is prognostically unfavorable because it is followed by a growth of overall mortality and, in particular, cardiovascular mortality. The mortality rate is higher in AF patients than in patients with sinus rhythm. It also can be associated with a large number of thromboembolic complications [5].

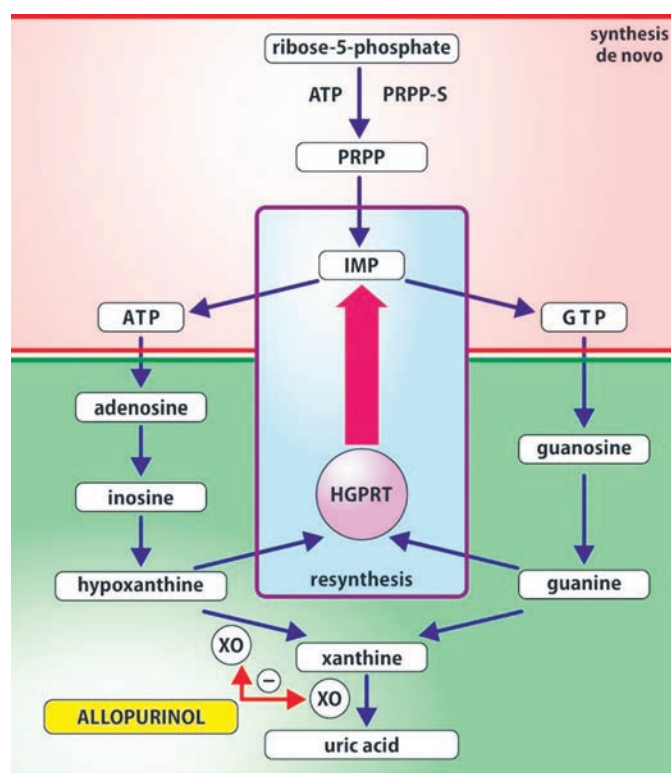
Many epidemiological studies report that hyperuricemia is considered to be a significant AF risk factor as well as age, male sex, inheritance, obesity, hypercholesterolemia, tobacco smoking, strenuous physical activity, arterial hypertension, valvular heart disease, coronary heart disease, heart failure, and diabetes mellitus [6].

The role of uric acid (UA) in developing the most widespread cardiovascular diseases was first reported in the 1950s. Nowadays, the interest in studying purine metabolism and UA as its end-product is increasing. This is

associated with an observable growth of both asymptomatic and clinically manifested hyperuricemia [7–10].

For the last decades, the spread of hyperuricemia has been considerably increasing worldwide. The data show a verifiable growth of hyperuricemia prevalence in the U.S. over the past decade from 19.1% to 21.4% [11]. A meta-analysis published by B. Liu et al. reported that the overall prevalence of hyperuricemia made up 21.6% for males and 8.6% for females, according to 59 Chinese studies sampled for meta-analysis, which were performed over the recent years [12]. It was demonstrated that the risk of hyperuricemia was increased among males in the age above 30 and females in the age above 50. The predominance of hyperuricemia prevalence among males was observed in other studies as well [13]. In the aforementioned Chinese study, it has been revealed that hyperuricemia among males has been found four times more often than among females [12]. Furthermore, a distinct age range of hyperuricemia prevalence: from 14.7% at a young age to 20.5% at the age of 55–64 was observed [14].

Hyperuricemia increases the UA concentration in the blood serum above 360  $\mu\text{mol/L}$  for females and 400  $\mu\text{mol/L}$  for males. However, these values could be subjected to various factors, such as race, sex, regular consumption of certain food products (red meat, seafood, alcohol) [15–17]. 5%–8% of the population has an asymptomatic increase in UA level, and only 5%–20% of them suffer from gout [18]. UA is a weak organic acid generated



**Fig. 1.** De novo purine synthesis. Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase (PRPP-S), adenosine triphosphate (ATP), phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP), inosine monophosphate (IMP), guanosine triphosphate (GTP), hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT), xanthine oxidase (XO).

during the elimination of purine metabolism wastes. The key enzyme is phosphoribosyl pyrophosphate synthetase (PRPP-S). It launches several stages through which inosine monophosphate (IMP) produces adenosine triphosphate (ATP) and guanosine triphosphate (GTP). While performing their functions, ATP and GTP undergo a disintegration process which results in hypoxanthine, produced as a result of ATP degradation, and guanine made as a result of GTP degradation. Thus, they act as UA metabolic predecessors. These nitrogenous bases are oxidizing to xanthine, which in turn undergo oxidative transformation to the UA. The critical enzyme at this stage is the enzyme of xanthine oxidase (XO) (Fig. 1) [6].

Recent studies have confirmed a XO activity in the human heart (MacGowan et al., 1995) [19] and its allocation in microvascular endothelial cells, macrophages, and mast cells. The highest activity of XO becomes apparent in the endothelium. Endothelial XO plays a crucial role in vascular oxidative stress, which contributes to the development of AF [20]. The accumulated data allow us to propose a direct pathophysiological role of the increased UA concentration in the blood serum and XO activity with a risk of AF [21].

Ischemia and cellular damage facilitate to accumulation of xanthine, creating a substrate for XO. This enzyme participates in the purine degradation of the UA that is a source of superoxide radicals. This enzyme uses molecular oxygen as an electron acceptor and leads to the superoxide anion free radicals, thus contributing to oxidative stress. Superoxide anion can create hydrogen peroxide through the activity of superoxide dismutase, if Ferrum is present, it is a hydroxyl radical.

Moreover, the superoxide anion interacts with nitric oxide (NO) and composes a toxic molecule of peroxynitrite. Together, hydroxyl radicals and peroxynitrite induce cellular reactions ranging from subtle changes of cell functions to severe oxidative damage to affected macromolecules, leading to necrosis and apoptosis. Thus, XO is an inductor of oxidative stress, and emerging free radicals directly damage cardiomyocytes [20].

The development and progression of AF are connected to a complex of changes in atrial cardiac muscle tissue: electrical, structural, contractile remodeling, including secondary cardiovascular alterations in the left atrium due to remodeling of the left ventricle as a result of a pressure overload [22].

Structural remodeling during AF is characterized by atrial dilation and fibrosis, massive connective tissue accumulation, and individual myocytes' disruption. Fibrosis is a substrate of the micro-reentry mechanism, the circular movement of the excitation wave in the atrial cardiac muscle [23].

The electrophysiological mechanism of AF consists of electrical remodeling and abnormal automaticity, characterized by reduction of the cardiac action potential duration and effective refractory period. The autonomic dysfunction and the direct tachycardia influence on functions

of ion channels are determined as possible sources of changes in atrial electrophysiological properties. Atrial automaticity can be associated with dysregulation of the intracellular  $Ca^{2+}$  concentration. Dysregulation of  $Ca^{2+}$  causes its release from the sarcoplasmic reticulum (SR) during the diastole periods and increases inward currents in cell membrane due to  $Na^+/Ca^{2+}$  exchange activation, which in turn induce afterdepolarization associated with triggered activity, thus facilitating aggravation of AF [24]. In addition, automaticity through triggered activity in the pulmonary veins (PV) becomes a trigger to AF, supporting the reentry mechanism at the boundaries between PV and the atrium [25]. As well as ischemia, fast atrial contraction can lead to a shortening of the refractory period due to high-energy phosphate depletion and activation of ATP-sensitive  $K^+$  channels, as well as to  $Ca^{2+}$  atrial cardiac muscle overload [26]. Furthermore, decreasing  $Na^+$  currents and transient outward potassium current ( $I_{to}$ ) reduces the refractory period and decreases cardiac conduction [27]. Together, these mechanisms facilitate the generation of multiple excitation waves in the atria, frequent activation of the atria, and refractory dispersion [28].

The role of neurohumoral systems, in particular, renin-angiotensin-aldosterone system, inflammation, fibrosis oxidative stress, and endothelial dysfunction (for example, through a decrease of the NO production by endothelium), activation of the NLRP3 inflammasome, induced by monosodium urate (MSU) crystals, was revealed in the development of that process [26].

The link between hyperuricemia and changes in cardiac structure was examined in mice. The increase of the UA was followed by increased XO activity in cardiac tissue, which caused cardiomyocyte hypertrophy, myocardial oxidative stress, interstitial fibrosis, and disturbance of diastole relaxation due to activation of S6 kinase beta-1, profibrotic TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 signaling. These results improved after the allopurinol administration. Thus, XO may facilitate an aggravation of AF. However, no prospective clinical studies have yet been performed to test the possibility of xanthine oxidase inhibitor's ability to prevent a genesis of AF [29].

Mouse cardiomyocytes were found to express at least 4 UA transporters (UAT): URATv1/GLUT9, ABCG2, MRP4, and MCT9. According to Maharani et al., urate transporters help activate a protein in voltage-dependent Kv1.5 potassium channels. This results in an inducement of ultrarapid delayed rectifier current ( $I_{Kur}$ ) with the decrease of atrial action potential and, in this way, influencing the development of arrhythmogenic substrate [30].

The inhibition of the UA-influx by a UAT with benzbromarone attenuated the enhancement of Kv1.5 protein expression by decreasing intracellular UA. In contrast, inhibition of ABCG2, the UA-efflux transporter, accelerated an expression of Kv1.5 protein. Accumulated intracellular UA induced cellular damage due to oxidative stress. Blocking the enhanced Kv1.5 protein expression was abolished by the *N*-acetylcysteine antioxidant and apocynin, the inhibitor

of NADPH oxidase. This makes it possible to assume that antioxidants may be a new therapeutical approach in the AF treatment in patients with hyperuricemia [30].

One of the promising approaches in modern-day cardiology is the study of the impact of heat shock proteins (HSP) on the state of the cardiovascular system. HSP is synthesized in all nucleus cells, and its expression is increased during any stressful exposure (inflammation, hypoxia, intoxication). In stressful conditions, heat shock protein 70 (Hsp70) prevents the protein misfolding and the Kv1.5 protein aggregation, which expression is regulated by heat shock factor 1 (HSF1). HSF1 activation and Hsp70 associated increase are crucial factors that help cells overcome stress and reduce the risk of damage [29]. Taufiq et al. researched a UA inducement mechanism for boosting a Kv1.5 expression and revealed how intracellular accumulation of the UA facilitates HSF1 activation and Hsp70 increase. HSF1 is activated by oxidative stress, and HSF1 activation increases HSP expression. It has been proved that an inducement of HSP synthesis could be observed during hyperuricemia [31].

According to various experimental, epidemiological, and cohort observational studies, inflammation plays a vital role in the AF onset and preservation [32, 33]. AF is associated with an elevation of several inflammatory markers in the blood plasma, such as interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and C-reactive protein (CRP). NLRP3 inflammasome is a multi-protein complex, which consists of NLRP3, ASC, and procaspase-1 enzymes. In addition, NLRP3 inflammasome launches the production of bioactive caspase-1, which contributes to the maturation of active IL-1 $\beta$  and IL-18 [34]. Macrophages and myoblasts release these cytokines as components of the inflammatory response [35].

An increased UA level (more than 400  $\mu\text{mol/L}$ ) in the blood serum induces the concretion of monosodium urate (MSU) crystals and directly activates the NLRP3 inflammasome. MSU utilizes caspase-1 by activating the NLRP3 inflammasome, resulting in IL-1 $\beta$  and IL-18 output in the human monocytic cell line (THP1). In an inflammasome-deficient mice model, neutrophil influx induced by MSU was markedly impaired. Moreover, colchicine, the medicine used to prevent the first stage of gout inflammation, can block IL-1 $\beta$  maturation caused by MSU. NLRP3 inflammasome activity was increased in atrial cardiomyocytes of patients with paroxysmal and permanent AF. In addition, NLRP3 and caspase-1 levels in the right atrium were increased in patients with permanent AF [36].

An AF inducement has been demonstrated in a knock-in mouse model, which constantly expressed active NLRP3. MCC950, a selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome, interrupts the NLRP3 inflammasome complex assembly and suppresses AF induction. The activation of the NLRP3 inflammasome, specific to cardiomyocytes, induces electrical and structural remodeling of atria, exhibiting abnormal release of Ca<sup>2+</sup> from the SR, efficient contraction of the atrial effective refractory period, and atrial enlargement. On the contrary,

NLRP3 knockdown suppressed the AF induction and restored the normal levels of mRNA, Ryr2, Kcna5, Girk1, and Girk4. This data demonstrates that MSU activates the NLRP3 inflammasome, associated with AF pathophysiology [37].

CRP and TNF- $\alpha$  proinflammatory cytokines participate in cellular signal activation and are associated with fibrosis, apoptosis, and hypertrophy. The level of TNF- $\alpha$ , an inflammatory mediator, was considerably increased in patients with a history of diastolic heart failure (DHF) and AF in a cohort of patients with DHF [37]. TNF- $\alpha$  changed the expression or distribution of connexin 40 and connexin 43 and directly changed the Ca<sup>2+</sup> processing in cardiomyocytes [38]. Also, it has been revealed that TNF- $\alpha$  increases the apoptosis of cardiomyocytes and myolysis. This leads to the dilation of atria and conduction heterogeneity [39]. The level of circulating CRP is higher in patients with a history of AF than in patients without AF. For patients with permanent AF, the CRP level is higher compared to patients with paroxysmal AF [40].

Performed experimental and clinical studies prove the negative effect of proinflammatory cytokines on AF aggravation. The study showed that mice with increased TNF- $\alpha$  expression had an increased risk of AF aggravation. Furthermore, the influence of proinflammatory cytokines on AF aggravation was estimated in an experiment in dogs. It was concluded that the growth of IL and TNF- $\alpha$  concentrations in plasma significantly increases the risk of AF aggravation and prescription of infliximab, a TNF- $\alpha$  inhibitor, prevents the onset of arrhythmia [4].

Data collected for the last several years indicate that most cases of hyperuricemia associated with gout are more likely connected with acid underexcretion than overproduction. In total, 300–600 mg (1.8–3.6 mmol) of the UA is excreted in 24 hours. Approximately 95% of the UA is excreted in urine as a result of glomerular filtration. However, almost all UA later undergo subsequent reabsorption of underexposed urate transporters (URAT-1) and organic anion transporters in proximal tubules. After that, it is again secreted in the distal tubules in urine, and later 80 % of the acid is completely reabsorbed into the blood, and 20 % is excreted in the urine. An increase in the UA level in the blood serum influences endothelial cells and vascular smooth muscles, resulting in microvascular kidney damage. As a result, kidneys may have a crucial role in the UA inadequate excretion and thus become a reason for hyperuricemia [6].

Hyperuricemia is significantly associated with AF. In addition, the results of numerous clinical and experimental studies demonstrated an interlink between an increase of UA and the development of arrhythmia with complications [41].

A retrospective study of 49,292 medical records, completed by Japanese scientists Kuwabara M. et al. in 2016 revealed that hyperuricemia is a significant independent and competing risk factor of AF in a healthy person, as well as old age, male sex, high body mass index, low FEV1/FVC ratio, and increased hemoglobin levels [42].

Lots of studies have found a positive correlation between the UA concentration and AF. For example, a prospective cohort study of 123,238 Chinese patients enrolled in the study from 2006 to 2014 showed that high UA concentration and its increase with time was associated with an increased risk of AF. Furthermore, in another cohort study, gout resulting from hyperuricemia was associated with a moderately increased risk of AF [1].

According to the meta-analysis of clinical studies performed by Chinese scientists Chun-Hong Zhang et al. in 2015, the UA increased level in the blood serum was associated with the risk of paroxysmal and persistent AF occurrence in the general population and also in patients subjected to coronary artery bypass surgery. This connection can be explained by the influence of oxidative stress and activation of the systemic inflammatory response [43].

A study of 140 patients, performed by Deshko M.S. et al. in 2015, demonstrated the connection of the higher level of UA in the blood serum in patients with permanent AF, regardless of whether they have AHT and/or CAD, compared with those without arrhythmia. Furthermore, an increase of XO activity facilitated the increase in the UA level, xanthine dehydrogenase conversion in XO (boosting the velocity of synthesis), adenosine triphosphate degradation to adenosine and hypoxanthine (boosting the quantity of substrate), and

also a competitive decrease of the UA excretion in the kidney proximal tubules due to lactic acid increased production [44, 45]. A high level of UA may be an AF predictor. This is confirmed by a large-scale cohort study of 6,308 people in the general population of Norway (Nyrnes A. et al., 2014) [46].

To this date, the treatment of AF appears to be one of the most significant challenges for public health. The results of numerous clinical and experimental studies demonstrated the prognostic significance of the UA level increase to the development of arrhythmia and its complications. Hence, it is necessary to focus on monitoring the UA level in the blood serum in rheumatic patients and decreasing cardiovascular and kidney disease risks. Furthermore, assessing the patient's clinical status and understanding of subtle mechanisms of arrhythmogenesis make it possible to discuss specific treatment courses aligned with a current view of precision medicine.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study was conducted on an initiative basis.

**Conflicts of interest.** The author reports no conflicts of interest which may affect the study results or their interpretation.

## REFERENCES

1. Taufiq F, Li P, Miake J, Hisatome I. Hyperuricemia as a risk factor for atrial fibrillation due to soluble and crystalized uric acid. *Circ Rep*. 2019;1(11):469–473. DOI: 10.1253/circrep.CR-19-0088
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746–2751. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd28027462751
3. Zozulya IS, Gandzha TI, Suprun AO, Olefirenko AS. Provision of emergency medical care for atrial fibrillation. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*. 2016;3–4:60–61. (In Russ.).
4. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):109–114. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-109-114
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
6. Zhernakova Yu. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease - what's new? *Medical Alphabet*. 2020;(13):5–11. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11
7. Bilchenko A. Hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality. *Korrekcija giperurikemii kak faktora riska serdechno-sosudistoj zabolevaemosti i smertnosti // Novosti mediciny i farmacii*. 2011;5(389):53–58. (In Russ.).
8. Donskov A, Balkarov I, Dadina Z, et al. Urate kidney damage and metabolic changes in patients with arterial hypertension. *Terapevticheskij Arkhiv*. 1999;(6):53–56. (In Russ.).
9. Becker JF, Schumacher HR Jr, Wortmann RL. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450–2461. DOI: 10.1056/NEJMoa050373
10. France LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP). *J Hypertens*. 2000;18(8):1149–1154. DOI: 10.1097/00004872-200018080-00021
11. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. *The National Health and Nutrition*



- Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–3141. DOI: 10.1002/art.30520
12. Liu B, Wang T, Zhao HN, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832
13. Qiu L, Cheng X, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health.* 2013;13:664. DOI: 10.1186/1471-2458-13-664
14. Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of the ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):153–159. (In Russ.).
15. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;213:4–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.110
16. Hou L, Zhang M, Han W, et al. Influence of salt intake on association of blood uric acid with hypertension and related cardiovascular risk. *PLoS One.* 2016;11(4):e0150451. DOI: 10.1371/journal.pone.0150451
17. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, et al. Impact of serum uric acid levels on coronary plaque stability evaluated using integrated backscatter intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(8):932–939. DOI: 10.5551/jat.33951
18. Bepalova I, Kalyuzhin V, Medyantsev Yu. Asymptomatic hyperuricemia as a metabolic syndrome component. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2012;11(3):14–17. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-14-17
19. MacGowan S, Regan M, Malone C, et al. Superoxide radical and xanthine oxidoreductase activity in the human heart during cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(5):1289–1293. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00616-S
20. Korantzopoulos P, Letsas K, Liu T. Xanthine oxidase and uric acid in atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2012;3:150. DOI: 10.3389/fphys.2012.00150
21. Letsas K, Korantzopoulos P, Filippatos G, et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol.* 2010;51(3):209–213.
22. Yatskevich ES, Snezhitskiy VA. The influence of aldosterone and its antagonists on myocardial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Journal of Grodno State Medical University.* 2012;(4(40)):5–9. (In Russ.).
23. Delcayre C, Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34(12):1577–1584. DOI: 10.1006/jmcc.2002.2088
24. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
25. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: Relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(10):1067–1075. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.00909.x
26. Zholbaeva A, Tabina A, Goluhova E. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: “ideal” marker searching. *Creative Cardiology.* 2015;(2):40–53. (In Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04
27. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112(24):3697–3706. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575332
28. Snezhitskiy V. Electrophysiological atrial and sinus nodal remodeling phenomenon: mechanisms of development and pathogenesis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2004;82(11):10–14. (In Russ.).
29. Jia G, Habibi J, Bostick BP, et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. *Hypertension.* 2015;65(3):531–539. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04737
30. Maharani N, Ting YK, Cheng J, et al. Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes. *Circ J.* 2015;79(12):2659–2668. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0416
31. Niforou K, Cheimonidou C, Trougakos IP. Molecular chaperones and proteostasis regulation during redox imbalance. *Redox Biol.* 2014;2:323–332. DOI: 10.1016/j.redox.2014.01.017
32. Giannopoulos G, Cleman MW, Deftereos S. Inflammation fueling atrial fibrillation substrate: Seeking ways to “cool” the heart. *Med Chem.* 2014;10(7):663–671. DOI: 10.2174/1573406410666140318110100
33. Bubeshka DA, Snezhitskiy VA, Shulika VR. Biomarkers of inflammation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction. *Medical News.* 2017;(4):69–72. (In Russ.)
34. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Taming the inflammasome. *Nat Med.* 2015;21(3):213–215. DOI: 10.1038/nm.3808
35. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: Postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96(10):3542–3548. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3542
36. Yao C, Veleva T, Scott LJ, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation.* 2018;138(20):2227–2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202
37. Putko BN, Wang Z, Lo J, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: Evidence for a divergence in pathophysiology. *PLoS One.* 2014;9(6):e99495. DOI: 10.1371/journal.pone.0099495
38. Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J.* 2013;77(5):1171–1179. DOI: 10.1253/circj.cj-12-1155
39. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):230–243. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2
40. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory

mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760

41. Chen Y, Xia Y, Han X, et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: A cross-sectional community-based study in China. *BMJ Open*. 2017;7(12):e019037. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019037

42. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;231:137–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268

43. Zhang CH, Huang DS, Shen D. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(4):1589–1595. DOI: 10.1159/000443099

44. Deshko M, Snezhitskiy V, Madekina G, et al. Prognostic value of hyperuricemia in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology*. 2015;55(10):52–57. (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2015.10.52-57

45. Kepurko TL, Snezhitskiy VA. Hyperuricemia as a risk factor for atrial fibrillation progression. *Cardiology in Belarus*. 2018;10(1):125–132.

46. Nytnes A, Toft I, Njølstad I. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women—the Tromsø Study. *Europace*. 2014;16(3):320–326. DOI: 10.1093/europace/eut260

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taufiq F., Li P., Miake J., Hisatome I. Hyperuricemia as a risk factor for atrial fibrillation due to soluble and crystalized uric acid // *Circ. Rep.* 2019. Vol. 1, No. 11. P. 469–473. DOI: 10.1253/circrep.CR-19-00882.

2. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, No. 35. P. 2746–2751. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs2803.

3. Зозуля И.С., Ганджа Т.И., Супрун А.О., Олефиренко А.С. Оказание неотложной медицинской помощи при фибрилляции предсердий // *Медицина неотложных состояний*. 2016. Т. 3–4. С. 60–61.

4. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019. Т. 18, № 4. С. 109–114. DOI: 10.15829/1728880020194109114

5. Camm A.J, Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33, No. 21. P. 2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253

6. Жернакова Ю.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний — что нового? // *Медицинский алфавит*. 2020. № 13. С. 5–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11

7. Бильченко А.В. Коррекция гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // *Новости медицины и фармации*. 2011. № 5(389). С. 53–58.

8. Донсков А.С., Балкаров И.М., Дадина З.М. и др. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертензией // *Терапевтический Архив*. 1999. № 6. С. 53–56.

9. Becker J.F., Schumacher H.R.Jr., Wortmann R.L. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, No. 23. P. 2450–2461. DOI: 10.1056/NEJMoa050373

10. France L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP) // *J. Hypertens.* 2000. Vol. 18, No. 8. P. 1149–1154. DOI: 10.1097/00004872-200018080-00021

11. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis. Rheum.* 2011. Vol. 63, No. 10. P. 3136–3141. DOI: 10.1002/art.30520

12. Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis // *BMC Public Health*. 2011. Vol. 11. P. 832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832

13. Qiu L., Cheng X.Q., Wu J. et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces // *BMC Public health*. 2013. Vol. 13. P. 664. DOI: 10.1186/1471-2458-13-664

14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014. Т. 10, No. 2. С. 153–159.

15. Wu A.H., Gladden J.D., Ahmed M. et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 213. P. 4–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.110

16. Hou L., Zhang M., Han W. et al. Influence of salt intake on association of blood uric acid with hypertension and related cardiovascular risk // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 4. P. e0150451. DOI: 10.1371/journal.pone.0150451

17. Ando K., Takahashi H., Watanabe T. et al. Impact of serum uric acid levels on coronary plaque stability evaluated using integrated



- backscatter intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease // *J. Atheroscler. Thromb.* 2016. Vol. 23, No. 8. P. 932–939. DOI: 10.5551/jat.33951
18. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцеv Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома // *Бюллетень сибирской медицины.* 2012. Т. 11, № 3. С. 14–17. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-14-17
19. MacGowan S., Regan M., Malone C. et al. Superoxide radical and xanthine oxidoreductase activity in the human heart during cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. Vol. 60, No. 5. P. 1289–1293. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00616-S
20. Korantzopoulos P., Letsas K., Liu T. Xanthine oxidase and uric acid in atrial fibrillation // *Front. Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 150. DOI: 10.3389/fphys.2012.00150
21. Letsas K., Korantzopoulos P., Filippatos G. et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation // *Hellenic J. Cardiol.* 2010. Vol. 51, No.3. P. 209–213.
22. Яцкевич Е.С., Снежицкий В.А. Влияние альдостерона и его антагонистов на ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2012. № 4(40). С. 5–9.
23. Delcayre C., Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. The role of aldosterone // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002. Vol. 34, No. 12. P. 1577–1584. DOI: 10.1006/jmcc.2002.2088
24. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91, No. 1. P. 265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
25. Patterson E., Jackman W.M., Beckman K.J. et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: Relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007. Vol. 18, No. 10. P. 1067–1075. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.00909.x
26. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера // *Креативная кардиология.* 2015. № 2. С. 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04
27. Dobrev D., Friedrich A., Voigt N. et al. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation // *Circulation.* 2005. Vol. 112, No. 24. P. 3697–3706. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575332
28. Снежицкий В.А. Феномен электрофизиологического ремоделирования предсердий и синусового узла: механизмы развития и патогенез // *Клиническая медицина.* 2004. Т. 82, № 11. С. 10–14.
29. Jia G., Habibi J., Bostick B.P. et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet // *Hypertension.* 2015. Vol. 65, No. 3. P. 531–539. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04737
30. Maharani N., Ting Y.K., Cheng J. et al. Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes // *Circ. J.* 2015. Vol. 79, No. 12. P. 2659–2668. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0416
31. Niforou K., Cheimonidou C., Trougakos I.P. Molecular chaperones and proteostasis regulation during redox imbalance // *Redox. Biol.* 2014. Vol. 2. P. 323–332. DOI: 10.1016/j.redox.2014.01.017
32. Giannopoulos G., Cleman M.W., Deftereos S. Inflammation fueling atrial fibrillation substrate: Seeking ways to “cool” the heart // *Med. Chem.* 2014. Vol. 10, No. 7. P. 663–671. DOI: 10.2174/1573406410666140318110100
33. Бубешка Д.А., Снежицкий В.А., Шулика В.Р. Биомаркеры воспаления у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и систолической дисфункцией левого желудочка // *Медицинские новости.* 2017. № 4. С. 69–72.
34. Levy M., Thaiss C.A., Elinav E. Taming the inflammasome // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, No. 3. P. 213–215. DOI: 10.1038/nm.3808
35. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P. et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: Postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia // *Circulation.* 1997. Vol. 96, No. 10. P. 3542–3548. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3542
36. Yao C., Veleva T., Scott L.D. Jr. et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation // *Circulation.* 2018. Vol. 138, No. 20. P. 2227–2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202
37. Putko B.N., Wang Z., Lo J. et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: Evidence for a divergence in pathophysiology // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 6. P. e99495. DOI: 10.1371/journal.pone.0099495
38. Liew R., Khairunnisa K., Gu Y. et al. Role of tumor necrosis factor-α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate // *Circ. J.* 2013. Vol. 77, No. 5. P. 1171–1179. DOI: 10.1253/circj.cj-12-1155
39. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J., Chen S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation // *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12, No. 4. P. 230–243. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2
40. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation.* 2001. Vol. 104, No. 24. P. 2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760
41. Chen Y., Xia Y., Han X. et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: A cross-sectional community-based study in China // *BMJ Open.* 2017. Vol. 7, No. 12. P. e019037. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019037
42. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S. et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 231. P. 137–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268
43. Zhang C.H., Huang D.S., Shen D. et al. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk // *Cell. Physiol. Biochem.* 2016. N. 38, No. 4. P. 1589–1595. DOI: 10.1159/000443099

**44.** Дешко М.С., Снежицкий В.А., Мадекина Г.А. и др. Прогностическое значение гиперурикемии у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса // Кардиология. 2015. Т. 55, № 10. С. 52–57. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.52-57

**45.** Кепурко Т.Л., Снежицкий В.А. Гиперурикемия как фактор риска развития фибрилляции предсердий // Кардиология в Беларуси. 2018. Т. 10, № 1. С. 125–132.

**46.** Nyrrnes A., Toft I., Njølstad I. et al. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women—the Tromsø Study // Europace. 2014. Vol. 16, No. 3. P. 320–326. DOI: 10.1093/europace/eut260

## AUTHORS INFO

\***Tatyana L. Barysenka**, Assistant of the Department of Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;  
e-mail: t.kepourko@gmail.com  
SPIN code: 9280-0169

**Viktor A. Snezhitskiy**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: vsnezh@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1706-1243;  
SPIN code: 1697-0116

## ОБ АВТОРАХ

\***Татьяна Леоновна Борисенко**, ассистент кафедры Гродненского государственного медицинского университета, Гродно, Белоруссия; e-mail: t.kepourko@gmail.com;  
SPIN-код: 9280-0169

**Виктор Александрович Снежицкий**, д-р мед. наук, профессор; e-mail: vsnezh@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1706-1243;  
SPIN-код: 1697-0116

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar70497>

# Применение препарата “Гемоблок” для снижения риска формирования гематом ложа электрокардиостимулятора. Протокол многоцентрового клинического исследования ПЕГАС

А.А. Нечепуренко<sup>1</sup>, Н.Н. Илов<sup>2</sup>, С.С. Дурманов<sup>3</sup>, П.Л. Шугаев<sup>4</sup>, А.В. Иванченко<sup>5</sup>,  
И.А. Сучков<sup>6</sup>, Х.А. Бшарат<sup>7</sup>, А.М. Лукин<sup>8</sup>, Л.М. Медянцева<sup>1</sup>, В.О. Поваров<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия;

<sup>2</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия;

<sup>3</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, Россия;

<sup>4</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Челябинск, Россия;

<sup>5</sup> Федеральный центр высоких медицинских технологий, Калининград, Россия;

<sup>6</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия;

<sup>7</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Хабаровск, Россия;

<sup>8</sup> Московский областной научно-исследовательский институт крови, Москва, Россия;

<sup>9</sup> Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

Гематома ложа — известное осложнение процедуры имплантации электрокардиостимулятора, приводящее к увеличению продолжительности нахождения в стационаре и, в некоторых случаях, к проведению хирургической ревизии ложа электрокардиостимулятора. Частота гематом ложа, по мнению разных авторов, составляет 2–7 % и зависит от ряда факторов, в том числе от необходимости приема антитромботической терапии. В данной статье представлен анонс стартовавшего многоцентрового проспективного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по изучению безопасности применения отечественного гемостатического препарата «Гемоблок» при имплантации электрокардиостимулятора и его эффективности в профилактике формирования гематомы ложа у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты.

**Ключевые слова:** гематома ложа электрокардиостимулятора; оральные антикоагулянты; гемоблок.

## Как цитировать:

Нечепуренко А.А., Илов Н.Н., Дурманов С.С., Шугаев П.Л., Иванченко А.В., Сучков И.А., Бшарат Х.А., Лукин А.М., Медянцева Л.М., Поваров В.О. Применение препарата “Гемоблок” для снижения риска формирования гематом ложа электрокардиостимулятора. Протокол многоцентрового клинического исследования ПЕГАС // Cardiac Arrhythmias. 2021. Т. 1, № 1. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar70497>

Received: 12.05.2021

Accepted: 15.06.2021

Published: 20.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar70497>

# Application of Hemostatic Agent “Haemoblock” for Pocket Hematoma Reduction. Design of the PEGAS study: a Multicenter Clinical Trial

Anatoly A. Nechepurenko<sup>1</sup>, Nikolay N. Ilov<sup>2</sup>, Sergei S. Durmanov<sup>3</sup>, Pavel L. Shugaev<sup>4</sup>, Andrey V. Ivanchenko<sup>5</sup>, Igor A. Suchkov<sup>6</sup>, Khosni A. Bsharat<sup>7</sup>, Andrey M. Lukin<sup>8</sup>, Lyudmila M. Medyancheva<sup>1</sup>, Vladislav O. Povarov<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia;

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

<sup>3</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia;

<sup>4</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk, Russia;

<sup>5</sup> Federal Center for High Medical Technologies, Kaliningrad, Russia;

<sup>6</sup> Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

<sup>7</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, Khabarovsk, Russia;

<sup>8</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute of Blood, Moscow, Russia;

<sup>9</sup> Ryazan State Cardiological Dispensary, Ryazan, Russia

Pocket hematoma is a common complication of pacemaker implantations which prolongs hospitalization and may demand surgical revision in some cases. According to the data from different researchers pocket hematoma rate varies from 2 to 7%. It depends on number of factors including a need for anticoagulation therapy. We present a review of design of multicenter clinical trial evaluating safety and efficacy of application of hemostatic agent “Haemoblock” for pocket hematoma reduction in patients taking oral anticoagulants.

**Keywords:** Pacemaker pocket hematoma; oral anticoagulants; haemoblock.

## To cite this article:

Nechepurenko AA, Ilov NN, Durmanov SS, Shugaev PL, Ivanchenko AV, Suchkov IA, Bsharat KhA, Lukin AM, Medyancheva LM, Povarov VO. Application of hemostatic agent “Haemoblock” for pocket hematoma reduction. Design of the pegas study: a multicenter clinical trial. *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar70497>

## ВВЕДЕНИЕ

Гематома ложа (ГЛ) известное осложнение процедуры имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), встречающееся, по мнению разных авторов, в 2–7 % случаев [1, 2]. Клинически ГЛ проявляется ощущением локального дискомфорта и даже боли, что связано с инфильтрацией подкожной клетчатки [3]. Это осложнение может потребовать проведения хирургических ревизий [2], что повышает риск инфицирования эндокардиальной системы [4], увеличивает продолжительность пребывания в стационаре [5]. В связи с этим поиск способов профилактики кровотечения из ложа ЭКС представляет большой практический интерес.

По данным М.В. Bernard и соавт. [6], до 50 % пациентов, подвергающихся имплантации антиаритмических устройств, имеют показания для получения антитромботической терапии, существенно повышающей риск формирования у них ГЛ ЭКС. Некоторые авторы предлагают проводить полную или частичную отмену этих препаратов перед операцией и в раннем послеоперационном периоде. На наш взгляд, такой подход в большинстве случаев несет потенциальную опасность для здоровья пациентов, особенно, которым ранее была проведена хирургическая коррекция клапанной недостаточности и/или которые подверглись чрескожным эндоваскулярным вмешательствам. Стратегия продолжения приема пероральных антикоагулянтов (ОАК) без перерыва или перехода на мост-терапию перед имплантацией продемонстрировала свою состоятельность и безопасность [7]. Между тем пациенты, принимающие ОАК, составляют когорту высокого риска формирования послеоперационной ГЛ [8] и требуют особой осторожности в плане этого осложнения и, возможно, особенной гемостатической тактики ведения.

Использование местных гемостатических препаратов — одно из перспективных направлений по повышению эффективности интраоперационного гемостаза. Цель всех применяемых и известных в настоящее время местных гемостатических средств состоит в имитации специфических этапов естественного гемостаза и их ускорении или в быстром формировании фибринового сгустка в обход этих этапов [9].

Одним из таких агентов является отечественный препарат «Гемоблок», который реализует свой гемостатический эффект за счет образования сгустка с белками плазмы крови (главным образом, с альбумином). На первом этапе действия препарата первичным организатором устойчивой пленки становится полиакриловый матричный комплекс, содержащий в ячейках молекулы альбумина. На следующем этапе ионы серебра восстанавливаются молекулами альбумина, образуя устойчивый комплекс: полиакрилат-анионы образуют прочную связь с положительно заряженными молекулами белка. Такая структура упаковывается в несколько микрослоев, создавая

прочную полиметакрилатную пленку на поверхности раны. В дальнейшем поверхностная структура замещается фибрином, а полиакрилатная матрица плазмолизируется в течение суток [10].

Опыт использования местных гемостатических препаратов для профилактики ГЛ имплантированных устройств ограничен относительно небольшими зарубежными исследованиями, показывающими противоречивые результаты [11, 12]. Отечественный препарат «Гемоблок» уже показал свой гемостатический потенциал в общей хирургической практике [13], ортопедии [14], при эндоскопических вмешательствах [13]. Возможности «Гемоблока» в профилактике гематом ложа ЭКС не изучены, но могут оказаться востребованными. Исходя из этого, мы подготовили и начали исследование, ставящее своей целью оценку безопасности применения гемостатического препарата «Гемоблок» при имплантации ЭКС и изучение его эффективности в профилактике формирования ГЛ ЭКС у пациентов, принимающих ОАК.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, правилами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP) и законодательством Российской Федерации. Протокол клинического исследования был рассмотрен и одобрен на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол № 18 от 25.08.2020).

### Участники и планируемый объем выборки

В данное многоцентровое проспективное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование будут входить пациенты в возрасте 40–85 лет с показаниями для имплантации одно- или двухкамерного ЭКС, принимающие ОАК на протяжении не менее 7 дней перед операцией и не менее 7 дней в раннем послеоперационном периоде. В исследование не будут включаться пациенты с гипоальбуминемией, тяжелой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление  $\geq 200$  мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление  $\geq 110$  мм рт. ст.), нестабильными формами ишемической болезни сердца, выраженными хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 40 мл/мин), сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка менее 35 %), уровнем гемоглобина менее 90 г/л; имеющие верифицированные нарушения в одном из звеньев гемостаза (тромбоцитопения, аномальные значения протромбинового индекса, фибриногена, международное нормализованное отношение выше 3,0). В качестве дополнительных критериев исключения выступают необходимость приема двух и более анти тромботических препаратов, наличие у больных известных противопоказаний к назначению исследуемого препарата, период

беременности и кормления грудью, участие в другом исследовании.

Исходя из расчета оптимального размера выборки, требуемой для проверки гипотезы (мощность исследования 80 %, уровень значимости 0,05), предполагается включить в исследование не менее 200 пациентов.

### Рандомизация

После подписания информированного согласия пациенты будут подвергнуты централизованной рандомизации с использованием генератора случайных чисел. Согласно результатам рандомизации будут сформированы группа контроля и основная группа.

### Имплантация электрокардиостимулятора

Перед операцией пациенту проводится профилактика инфекционных осложнений, путем введения антибактериального препарата, согласно принятой в каждой клинике схеме, не менее чем за 30 мин перед вмешательством.

Выбор режима стимуляции ЭКС VVI(R) или DDD(R) проводят согласно клиническим рекомендациям ВОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств [15]. Операцию проводят под местной анестезией. ЭКС имплантируют по общепринятой методике под кожу в левой или правой подключичной области. Выбор расположения ложа ЭКС определяется хирургом индивидуально. Предпочтительным является формирование ложа в подкожной клетчатке без повреждения фасции большой грудной мышцы. В сформированное ложе помещают марлевую салфетку, пропитанную 15 мл Гемоблока (основная группа) или 0,9 % раствором NaCl (группа контроля). Салфетку удаляют непосредственно перед погружением в ложе ЭКС.

Выбор венозного доступа и системы фиксации электрода (с активной или пассивной фиксацией) определяется хирургом индивидуально. Во время операции активно используется электрокоагулятор. Перед ушиванием ложа



Рис. 1. Дизайн исследования. ЭКС — электрокардиостимулятор



орошают 5 мл раствора Гемоблока без последующего смывания. При наличии диффузной кровоточивости, которая, по мнению хирурга, может привести к формированию гематомы ложа ЭКС, устанавливают перчаточный дренаж. Во всех случаях после имплантации назначается постельный режим в соответствии с принятыми в клинике стандартами ведения пациентов, но не менее 3 ч [16]. По возвращении пациента в палату, на рану накладывается холод с грузом на 60 мин.

### **Ведение пациентов в раннем послеоперационном периоде**

Дизайн исследования не предусматривает проведения мост-терапии или отказа от ОАК до и после имплантации ЭКС. Запрещается назначение гемостатической терапии в первые двое суток после имплантации ЭКС. На третьи сутки после имплантации допускается назначение аминокaproновой кислоты 100 мл внутривенно капельно, и/или р-ра транексамовой кислоты 5 мл внутривенно струйно медленно. При выраженной кровоточивости из ложа ЭКС и необходимости сохранения дренажа антибиотикотерапию продолжают до момента удаления перчаточного дренажа. При необходимости в первые двое суток после имплантации допускается дренирование ложа ЭКС в условиях перевязочного кабинета. Всем пациентам на 3–5-е сутки проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей с верификацией наличия жидкости (крови) в ложе ЭКС, подсчета объема накопленной жидкости. Период наблюдения за пациентами составит  $30 \pm 2$  дня после имплантации ЭКС (см. рисунок).

### **Исследуемые показатели**

Первичная конечная точка: наличие свободной жидкости (крови) в ложе ЭКС в раннем послеоперационном периоде, диагностированном на УЗИ мягких тканей. Наличие гематомы (жидкости) в ложе до выполнения УЗИ может быть верифицировано после осмотра оперирующим хирургом, обнаружения пальпируемой инфильтрации, сглаживающей контур ЭКС, наличия эффекта флюктуации.

Вторичные конечные точки: интраоперационная установка перчаточного дренажа, продолжительность нахождения перчаточного дренажа, необходимость послеоперационного дренирования ложа ЭКС, имбибция мягких тканей на стороне имплантации ЭКС, превышение средней продолжительности койко-дней, мозговой инсульт, транзиторные ишемические атаки, кровотечения, перикардит, тампонада сердца, инфекционные осложнения.

### **Методы исследования**

Пациенты будут подвергнуты общеклинической диагностике согласно нозологическому стандарту. Обязательными компонентами обследования являются диагностика патологии гемостаза (общий анализ

крови с подсчетом тромбоцитов, протромбиновый индекс, фибриноген, международное нормализованное отношение), определение содержания альбумина в крови, верификация статуса почечной недостаточности (клиренс креатинина) и сердечной недостаточности (эхокардиоскопия с измерением фракции выброса левого желудочка по методу Симпсона), УЗИ мягких тканей в области ложа ЭКС.

Материалы исследования будут подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Планируется накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводить в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010, а статистический анализ осуществлять с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Для оценки влияния исследуемого препарата на конечные точки будет рассчитываться показатель отношения шансов (Odds Ratio, OR), планируется провести корреляционный анализ.

## **СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Исследование прошло регистрацию в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (NCT04559646). Стартовал набор пациентов, первая рандомизация прошла 28.09.2020. Планируется, что к концу 2021 г. будет полностью сформирована исследовательская база, а в I квартале 2022 г. будут представлены первые результаты.

Ожидается, что применение гемостатического препарата «Гемоблок» во время имплантации ЭКС снизит риск формирования ГЛ у больных, принимающих ОАК.

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

Спонсором исследования является автономная некоммерческая организация «Московский областной научно-исследовательский институт крови», предоставившая препарат «Гемоблок» в исследовательские центры на безвозмездной основе. Получение дополнительного финансового вознаграждения участникам исследования не предусмотрено.

Авторы получили согласие пациента на публикацию медицинских данных.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ilov N, Nechepurenko A, Abdulkadyrov A. et al. Arguments to apply epinephrine for pocket hematoma reduction. The MAITRE Study // *J. Atr. Fibrillation*. 2016. Vol. 9, No. 1. P. 1391. DOI: 10.4022/jafib.1391
2. Notaristefano F, Angeli F, Verdecchia P. et al. Device-Pocket hematoma after cardiac implantable electronic devices // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2020. Vol. 13, No. 4. P. 361–363. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008372
3. De Sensi F, Miracapillo G, Cresti A. et al. Pocket hematoma: a call for definition // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015. Vol. 38, No. 8. P. 909–913. DOI: 10.1111/pace.12665
4. Essebag V, Verma A, Healey J.S. et al. Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67, No. 11. P. 1300–1308. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.009
5. Sridhar A.R.M., Yarlagadda V., Yeruva M.R. et al. Impact of haematoma after pacemaker and CRT device implantation on hospitalization costs, length of stay, and mortality: A population-based study // *Europace*. 2015. Vol. 17, No. 10. P. 1548–1554. DOI: 10.1093/europace/euv075
6. Essebag V., Healey J.S., Joza J. et al. Effect of direct oral anticoagulants, warfarin, and antiplatelet agents on risk of device pocket hematoma: Combined analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2 // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019. Vol. 12, No. 10. P. e007545. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007545
7. Birnie D.H., Healey J.S., Wells G.A. et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery with-out Interruption of Anticoagulation // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368, No. 22. P. 2084–2093. DOI: 10.1056/nejmoa1302946
8. Sridhar A.R.M., Yarlagadda V., Kanmanthareddy A. et al. Incidence, predictors and outcomes of hematoma after ICD implantation: An analysis of a nationwide database of 85,276 patients // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2016. Vol. 16, No. 15. P. 159–164. DOI: 10.1016/j.ipej.2016.10.005
9. Луцевич О.Э. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии // *Московский хирургический журнал*. 2016. № 3(49). С. 12–20.
10. Терещенко С.Г., Плоткин А.В., Мечева Л.В. Внутриорганный гемостатический препарат «Гемоблок» для профилактики и остановки кровотечений при эндоскопическом удалении полипов желудка // *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2019. Т. 8, № 1. С. 30–34. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-30-34
11. Tscholl V., Spann F., Moses J. et al. Prospective randomized study evaluating the effects of PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System) application in patients with high bleeding risk undergoing cardiac rhythm device implantation // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 248. P. 84–91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.038
12. Reynbakh O., Akhrass P., Souvaliotis N. et al. Use of MPH hemostatic powder for electrophysiology device implantation reduces postoperative rates of pocket hematoma and infection // *Curr. Med. Res. Opinion*. 2018. Vol. 34, No. 10. P. 1861–1867. DOI: 10.1080/03007995.2018.1476847
13. Деговцов Е.Н., Колядко П.В., Колядко В.П., Сатинов А.В. Первые результаты рандомизированного контролируемого исследования применения гемоблока у пациентов с большими вентральными послеоперационными грыжами // *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2019. Т. 8, № 4. С. 430–436. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-430-436
14. Колесов С.В., Гринь А.А., Слияков Л.Ю. и др. Эффективность использования серебряной соли полиакриловой кислоты при декомпрессионно-стабилизирующих операциях на поясничном отделе позвоночника с захватом 1–3 сегментов // *Хирургия позвоночника*. 2019. Т. 16, № 2. С. 73–80. DOI: 10.14531/ss2019.2.73–80
15. Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, 2017.
16. Макарова Н.В., Дурманов С.С., Козлов А.В. и др. Влияет ли ранняя активизация пациентов после имплантации электрокардиостимуляторов на частоту послеоперационных осложнений? // *Вестник аритмологии*. 2013. № 74. С. 40–44.

## REFERENCES

1. Ilov N, Nechepurenko A, Abdulkadyrov A, et al. Arguments to apply epinephrine for pocket hematoma reduction. The MAITRE Study. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(1):1391. DOI: 10.4022/jafib.1391
2. Notaristefano F, Angeli F, Verdecchia P, et al. Device-pocket hematoma after cardiac implantable electronic devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):361–363. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008372
3. De Sensi F, Miracapillo G, Cresti A, et al. Pocket hematoma: a call for definition. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(8):909–913. DOI: 10.1111/pace.12665
4. Essebag V, Verma A, Healey JS, et al. Clinically significant pocket hematoma increases long-term risk of device infection: BRUISE CONTROL INFECTION study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1300–1308. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.009
5. Sridhar ARM, Yarlagadda V, Yeruva MR, et al. Impact of haematoma after pacemaker and CRT device implantation on hospitalization costs, length of stay, and mortality: A population-based study. *Europace*. 2015;17(10):1548–1554. DOI: 10.1093/europace/euv075

6. Essebag V, Healey JS, Joza J, et al. Effect of direct oral anticoagulants, warfarin, and antiplatelet agents on risk of device pocket hematoma: Combined analysis of BRUISE CONTROL 1 and 2. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(10):e007545. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007545
7. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Inter-ruption of Anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2084–2093. DOI: 10.1056/nejmoa1302946
8. Sridhar ARM, Yarlagadda V, Kanmanthareddy A, et al. Incidence, predictors and outcomes of hematoma after ICD implantation: An analysis of a nationwide database of 85,276 patients. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2016;16(15):159–164. DOI: 10.1016/j.jipej.2016.10.005
9. Lucevich O.Eh. Peculiarities of application of local hemostatic materials in surgery. *Moscow Surgical Journal.* 2016;(3(49)):12–20. (In Russ.).
10. Tereshchenko SG, Plotkin AV, Mecheva LV. Intraorgan use of Hemoblock for prevention and arrest of bleedings in endoscopic excision of gastric polyps. *Russian Sklifosovsky Journal. Emergency Medical Care.* 2019;8(1):30–34. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-30-34
11. Tscholl V, Spann F, Moses J, et al. Prospective randomized study evaluating the effects of PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System) application in patients with high bleeding risk undergoing cardiac rhythm device implantation. *Int J Cardiol.* 2017;248:84–91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.038
12. Reynbakh O, Akhrass P, Souvaliotis N, et al. Use of MPH hemostatic powder for electrophysiology device implantation reduces postoperative rates of pocket hematoma and infection. *Curr Med Res Opinion.* 2018;34(10):1861–1867. DOI: 10.1080/03007995.2018.1476847
13. Degovtsov EN, Kolyadko PV, Kolyadko VP, Satinov AV. first results of a randomized controlled trial of hemoblock in patients with large incisional hernias. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2019;8(4):430–436. (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-430-436
14. Kolesov SV, Grin AA, Slinyakov LY, et al. Efficiency of using polyacrylic acid silver salt in decompression and stabilization surgery on the lumbar spine involving 1 to 3 segments. *Spine Surgery.* 2019;16(2):73–80. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2019.2.73–80
15. Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for the use of electrophysiological study, catheter ablation and implantable cardiac electronic devices. Moscow, 2017. (In Russ.).
16. Makarova NV, Durmanov SS, Kozlov AV, et al. Does early activation of patients after pacemaker implantation affect the rate of postintervention complications? *Journal of Arrhythmology.* 2013;(74):40–44. (In Russ.).

## ОБ АВТОРАХ

\*Анатолий Анатольевич Нечепуренко, кандидат медицинских наук; e-mail: vestik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5722-9883; SPIN-код: 5582-8428;

Николай Николаевич Илов, кандидат медицинских наук; e-mail: nikolay.ilov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1294-9646; SPIN-код: 7426-3796;

Сергей Семенович Дурманов, кандидат медицинских наук; e-mail: ssd58@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4973-510X; SPIN-код: 9588-3337;

Павел Леонидович Шугаев, кандидат медицинских наук; e-mail: doc.shugaev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5055-6838; SPIN-код: 7293-8980

Андрей Владимирович Иванченко, e-mail: ivancha74@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-5501-4926

Игорь Александрович Сучков, доктор медицинских наук; e-mail: suchkov\_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1292-5452; SPIN-код: 6473-8662

Хосни Ахмад Бшарат, кандидат медицинских наук; e-mail: hosni@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1366-9294; SPIN-код: 1374-8371

Андрей Михайлович Лукин, e-mail: look7in@yandex.ru; SPIN-код: 4234-0200

## AUTHORS INFORMATION

\*Anatoly A. Nечepurenko, candidate of medical sciences; e-mail: vestik@mail.ru ORCID: 0000-0001-5722-9883; SPIN code: 5582-8428

Nikolay N. Ilov, candidate of medical sciences; e-mail: nikolay.ilov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1294-9646; SPIN code: 7426-3796

Sergei S. Durmanov, candidate of medical sciences; e-mail: ssd58@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4973-510X; SPIN code: 9588-3337

Pavel L. Shugaev, candidate of medical sciences; e-mail: doc.shugaev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5055-6838; SPIN code: 7293-8980

Andrey V. Ivanchenko, e-mail: ivancha74@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-5501-4926

Igor' A. Suchkov, doctor of medical sciences; e-mail: suchkov\_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1292-5452; SPIN code: 6473-8662

Khosni A. Bsharat, candidate of medical sciences; e-mail: hosni@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1366-9294; SPIN code: 7293-89801374-8371

Andrey M. Lukin, e-mail: look7in@yandex.ru; SPIN code: 4234-0200

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Людмила Геннадиевна Медянцева**, кандидат медицинских наук; e-mail: medastra@rambler.ru;  
ORCID: 0000-0002-8485-6636; SPIN-код: 5010-7870;

**Владислав Олегович Поваров**, кандидат медицинских наук; e-mail: povarov.vladislav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8810-9518;  
SPIN-код: 2873-1391;

**Lyudmila G. Medyanceva**, candidate of medical sciences; e-mail: medastra@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8485-6636;  
SPIN code: 5010-7870

**Vladislav O. Povarov**, candidate of medical sciences; e-mail: povarov.vladislav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8810-9518;  
SPIN code: 2873-1391

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71367>

# Поздний электродный сепсис: особенности клинического течения, диагностики и ведения. Клинические случаи

В.Ю. Зимина<sup>1</sup>, Г.Р. Айрапетян<sup>2</sup>, Ю.Н. Гришкин<sup>1</sup>, С.А. Сайганов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия

Диагностика и лечение пациентов с инфекцией имплантированных в сердце устройств в клинической практике сопряжены с существенными трудностями, поскольку отличительными особенностями электродного сепсиса считаются крайне низкая информативность критериев Duke, склонность заболевания длительно протекать в виде ряда клинических масок, в том числе септического синдрома. Важным практическим аспектом ведения пациентов с имплантированными в сердце устройствами остается выработка эффективной стратегии профилактики позднего электродного сепсиса (возникающего через год и более после имплантации устройства). В статье приведено описание двух случаев типичного течения позднего рецидивирующего одонтогенного инфекционного эндокардита имплантированного в сердце устройства.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит; электродный сепсис; инфекция имплантированных в сердце устройств.

#### Как цитировать:

Зимина В.Ю., Айрапетян Г.Р., Гришкин Ю.Н., Сайганов С.А. Поздний электродный сепсис: особенности клинического течения, диагностики и ведения. Клинические случаи // Cardiac Arrhythmias. 2021. Т. 1, № 1. С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71367>

Received: 08.06.2021

Accepted: 15.07.2021

Published: 20.08.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71367>

## Late Electrode Sepsis: Clinical Features, Diagnostics and Management. Clinical Cases

Vera Yu. Zimina<sup>1</sup>, Gevorg R. Airapetian<sup>2</sup>, Yuri N. Grishkin<sup>1</sup>, Sergey A. Sayganov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pokrovskaya Hospital of Saint Petersburg, Russia

In clinical practice diagnostics and treatment of infection of cardiac implantable electronic devices (CIEDs) is connected with significant difficulties, because distinctive features of electrode sepsis are extremely low information content of Duke criteria, disease propensity for a long flow in various clinical forms as well as in the form of a septic syndrome. An important practical issue in management of patients with CIEDs remains working out of effective strategies to prevent occurrence of late electrode sepsis (arising in a year or more after implantation of the device). The article describes two cases of typical course of late recurrent infection of the CIEDs.

**Keywords:** infective endocarditis; electrode sepsis; infection of cardiac implantable electronic devices.

**To cite this article:**

Zimina VYu, Airapetian GR, Grishkin YN, Sayganov SA. Late electrode sepsis: clinical features, diagnostics and management. Clinical cases. *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):25–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71367>

Рукопись получена: 08.06.2021

Рукопись одобрена: 15.07.2021

Опубликована: 20.08.2021

## Условные обозначения

АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада  
 ИИСУ — инфекция имплантированного в сердце устройства  
 ИСУ — имплантированное в сердце устройство  
 ИЭ — инфекционный эндокардит  
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография  
 ОПТГ — ортопантомограмма  
 ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор  
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
 СРБ — С-реактивный белок  
 ТК — трехстворчатый клапан  
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
 ЭКС — электрокардиостимулятор  
 ЭС — электродный сепсис  
 Эхо-КГ — эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

Современную кардиологию трудно представить без возможности имплантации таких внутрисердечных устройств, как постоянные электрокардиостимуляторы (ПЭКС), устройства для ресинхронизирующей терапии, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. Между тем по мере увеличения количества имплантированных устройств растет и число случаев их инфицирования [1]. В настоящее время накоплен достаточный клинический материал, демонстрирующий очевидные особенности течения этой разновидности инфекционного эндокардита (ИЭ), ведущие к поздней диагностике, распространению инфекции на трехстворчатый клапан (ТК) и в итоге, к неблагоприятному прогнозу. Частота гнойных осложнений после имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС) составляет от 0,6 до 5,7 %, а смертность от 0,13 % при локальном гнойно-воспалительном процессе до 19,9 % при бактериальном эндокардите и сепсисе [2].

За рубежом прочно вошел в практику специальный термин — электродный сепсис (ЭС), точно отражающий основные особенности течения инфекции имплантированного в сердце устройства (ИИСУ) — преобладание симптомов системного воспаления и отсутствие признаков поражения сердца в течение продолжительного времени.

Приводим два типичных случая течения ИИСУ, иллюстрирующие сложности диагностики и лечения данного заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент А., 27 лет. В возрасте 15 лет ему был имплантирован двухкамерный ЭКС по поводу врожденной (как она была расценена на тот момент) субтотальной АВ-блокады. Спустя семь лет блок питания ЭКС был заменен ввиду истощения батареи. Еще через пять лет, в сентябре 2018 г. пациента стали беспокоить эпизоды выраженного «ночного потоотделения» и подъемы температуры тела до 40–41 °С. Инвазивные вмешательства, заболевания или иные

состояния, способные сопровождаться бактериемией, в течение последних 6 мес. он отрицал.

Пациент был обследован в стационаре (с 27.09.18 по 11.10.18), и по данным рентгенографии легких был установлен диагноз внебольничной левосторонней нижнедолевой пневмонии. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких не выполняли. В анализах крови — лейкоцитоз, сдвиг влево, 10-кратное повышение СРБ, в посевах крови был обнаружен *Staphylococcus haemolyticus*. По данным трансторакальной Эхо-КГ патологии выявлено не было. Пациенту был проведен 12-дневный курс цефтриаксона и левофлоксацина с положительной динамикой клинических, инструментальных и лабораторных данных: в течение недели перед выпиской лихорадка отсутствовала, пневматизация легких по данным контрольной рентгенограммы восстановилась полностью, уровень лейкоцитов и СРБ нормализовался. Контрольный посев крови не проводили. Тем не менее всего через неделю после выписки ввиду возобновления лихорадки пациент был вновь госпитализирован. Опять наблюдался лейкоцитоз, сдвиг влево, прокальцитонин превышал нормальные значения в 150 раз. В посевах крови на этот раз был выделен *Staphylococcus aureus* (19.10.2018). На четвертый день госпитализации при Эхо-КГ на одном из электродов ПЭКС была впервые выявлена вегетация. На основании полученных данных был диагностирован острый ИЭ, ассоциированный с имплантированным ПЭКС. Общая продолжительность терапии антибиотиками составила 25 дней. К сожалению, подробной информации о применявшихся антибиотиках в выписных эпикризах не было. С целью выяснения первичного источника инфекции был осмотрен стоматологом. На ортопантомограмме (ОПТГ) были выявлены множественные гранулемы верхней и нижней челюстей. Имелись признаки периодонтита 15, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 26, 27, 37, 45, 46-го зубов; признаки хронического пульпита 24, 25, 38, 35, 34, 33, 43, 44-го (рис. 1). Выяснилось, что сам пациент состоянию ротовой полости особого значения не придавал и стоматолога в последние годы не посещал. Учитывая большой объем поражения, была начата поэтапная санация ротовой полости. К моменту выписки (13.11.2018) какие-либо симптомы отсутствовали, нормализовался клинический анализ крови и показатели

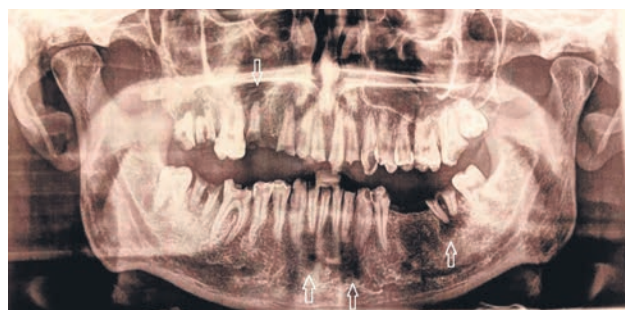


Рис. 1. Ортопантомограмма пациента А. Стрелками обозначены множественные гранулемы корней зубов верхней и нижней челюстей

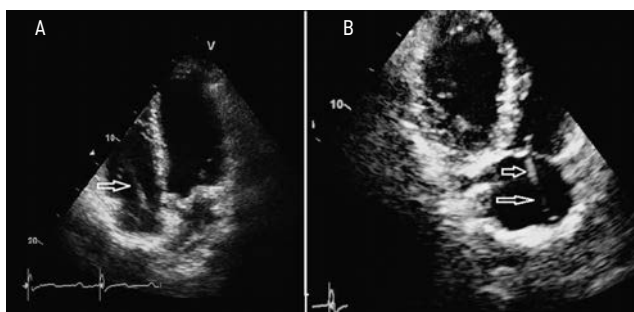


прокальцитонина. Контрольный посев показал отсутствие роста микрофлоры, при контрольный трансторакальной Эхо-КГ достоверных вегетаций в области электродов выявлено не было. Показания к оперативному лечению ИЗ сформулированы не были.

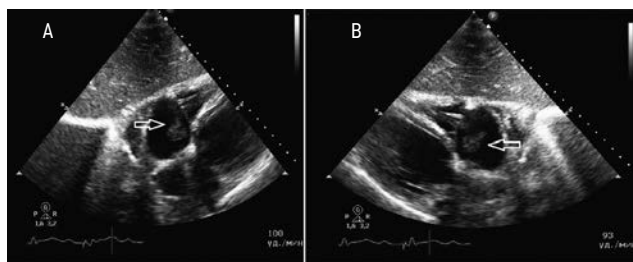
Спустя месяц после выписки вновь рецидивировала лихорадка, причем на этот раз помимо уже перечисленных ранее симптомов отмечалась гиперемия и болезненность в области ложа стимулятора. В начале декабря 2018 г. пациент был госпитализирован с диагнозом: «Абсцесс ложа стимулятора». При контрольных трансторакальной Эхо-КГ и чреспищеводной Эхо-КГ достоверных вегетаций в проекции электродов, клапанов и свободного эндокарда выявлено не было. Отмечалось лишь неравномерное уплотнение и утолщение некоторых участков электрода (рис. 2). В посевах крови был вновь выделен *S. aureus*. Проведена терапия — ванкомицином (1 г) с гентамицином (80 мг) в течение 25 дней. После санации абсцесса и на фоне антибактериальной терапии вновь был отмечен регресс всех симптомов, с полной нормализацией показателей крови.

Диагноз при выписке (28.12.2018): «Подострый инфекционный одонтогенный эндокардит с образованием абсцесса ложа стимулятора».

Санация ротовой полости сопровождалась стандартной антибиотикотерапией: в день выполнения стоматологического вмешательства пациент получал внутрь однократно



**Рис. 2.** Эхокардиограммы пациента А.: А — четырехкамерное верхушечное сечение; В — верхушечное модифицированное трехкамерное сечение (через приточные отделы правого желудочка). Стрелками обозначены неравномерное уплотнение и утолщение участков электрода, расположенного в правых камерах сердца. Достоверные образования в проекции электродов не определяются



**Рис. 3.** Эхокардиограмма пациента А., 04.2019 г. А — четырехкамерное верхушечное сечение; В — трехкамерное субкостальное модифицированное сечение. Стрелками обозначена крупная рыхлая вегетация, расположенная на электроде вблизи структур ТК

амоксциллин в дозе 2 г внутрь, либо клиндамицин в дозе 600 мг. Кроме того, в связи с рецидивирующей лихорадкой повторялись курсы внутривенного введения гентамицина. Каждый курс сопровождался быстрой нормализацией клинического состояния, нормализацией температуры и лабораторных показателей. В повторных посевах крови рост отсутствовал, достоверные вегетации на электродах отсутствовали. Хирургический этап лечения данного пациента откладывался до полной санации полости рта. Более того, мнения вовлеченных врачей относительно необходимости оперативного лечения были отнюдь не однозначными. Санация, включающая поэтапное удаление инфицированных зубов, заняла значительное время.

К апрелю 2019 г. состояние пациента резко ухудшилось: к фебрильным подъемам температуры добавились потеря в весе (–8 кг), увеличение печени и селезенки, выраженная слабость, тенденция к артериальной гипотензии (90–80/60–55 мм рт. ст.), анемия тяжелой степени, при Rg легких была вновь выявлена пневмоническая инфильтрация. В анализах крови было выявлено нарастание анемии, тромбоцитоз, лейкоцитоз, увеличение СОЭ в 4,2 раза. В посевах крови отмечен рост *Staphylococcus epidermidis*. При Эхо-КГ были выявлены крупные рыхлые вегетации на электродах в непосредственной близости от ТК (рис. 3), однако достоверных признаков о вовлечении ТК в инфекционный процесс выявлено не было. Именно в эту госпитализацию на фоне массивной антибиотикотерапии была экстренно завершена санация полости рта и 07.05.2019, спустя 7,5 мес. от манифестации заболевания, в ходе открытого хирургического вмешательства была полностью удалена система постоянной электрокардиостимуляции и проведена санация камер сердца в условиях искусственного кровообращения и холодной кардиopleгии. На обоих электродах были обнаружены множественные вегетации, как обычные — крупные образования на «ножке», фиксированные к электродам, так и вегетации по типу «муфты» (рис. 4). В ходе хирургической ревизии была выявлена вегетация на передней створке ТК, что повлекло необходимость выполнения частичной резекции и шовной пластики передней створки ТК. Показаний к реимплантации ПЭКС, к счастью, не было, поскольку в предоперационном периоде оказалось, что пациент находится преимущественно на синусовом ритме, признаки АВ-блокады (как субтотальной, так и полной) отсутствовали. Ранний послеоперационный период осложнился двумя эпизодами желудочковой тахикардии на 2-й и 4-й день после операции с исходом в фибрилляцию желудочков и внезапной смертью. Реанимационные мероприятия были успешны.

В послеоперационном периоде пациент получал антибактериальную терапию (меропенем в дозе 1 г, ванкомицин в дозе 1 г) в течение 6 нед. При динамическом наблюдении пациента в течение следующего года жалобы отсутствовали, температура сохранялась нормальной, лабораторные маркеры воспаления отсутствовали.

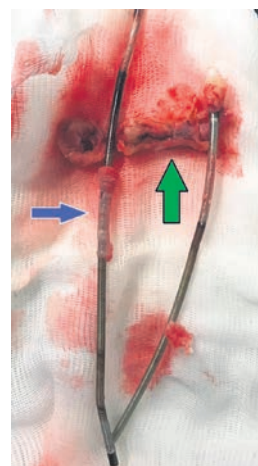


## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

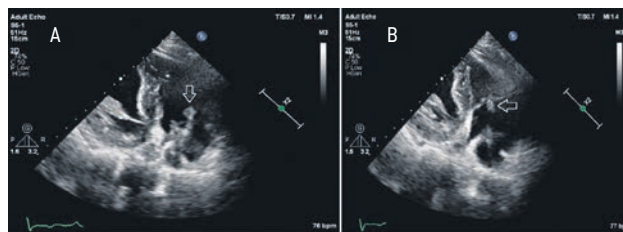
Пациентка Б., 64 года. Страдает сахарным диабетом. В 2015 г. развилась полная АВ-блокада, осложнившаяся приступами Морганьи – Адамса – Стокса, в связи с чем был имплантирован двухкамерный ПЭКС. Иных инвазивных вмешательств, травм или инфекционных заболеваний не было. С осени 2017 г. пациентка периодически (1 раз в неделю) стала отмечать приступы озноба и выраженного «ночного» потоотделения, а также снижение массы тела. С декабря 2018 г. появились необъяснимые внезапные подъемы температуры до 38,5 °С. Со слов пациентки, участковым терапевтом была диагностирована ангина и был проведен курс терапии антибиотиками с положительным эффектом. В течение следующих двух месяцев самочувствие оставалось удовлетворительным.

В марте 2019 г. возобновились лихорадка и ночная потливость, в связи с чем пациентка была госпитализирована с диагнозом: «ОРВИ, острый бронхит». В лабораторных данных отмечались лейкоцитоз, двукратное увеличение СОЭ, 12-кратное превышение СРБ. Посевы крови не проводились. Rg легких — без патологии. В течении 17 дней получала лечение: цефтриаксон в дозе 2 г, левофлоксацин в дозе 500 мг, метронидазол в дозе 500 мг. К моменту выписки клиническое состояние и лабораторные изменения вернулись к норме. В течении следующих 4 мес. после выписки пациентка чувствовала себя хорошо. Однако в середине июля 2019 г. вновь возобновились лихорадка и приступы ночной потливости. К началу августа 2019 г. к общим симптомам воспаления вновь присоединилась одышка, в связи с чем пациентка была вновь госпитализирована. В лабораторных анализах имели место лейкоцитоз, повышение СРБ в 55 раз, анемия легкой степени тяжести. В посевах крови был выделен *S. epidermidis*. На ОПТГ выявлены признаки хронического периодонтита 26, 43, 47-го зубов. При контрастной МСКТ легких у пациентки была выявлена эмболическая, деструктивная левосторонняя нижнедолевая пневмония, осложненная абсцессом, а также множественные тромбы сегментарных ветвей легочной артерии с двух сторон. находка при трансторакальной Эхо-КГ вначале была расценена как вегетация в проекции ТК, правда в дальнейшем при чреспищеводной Эхо-КГ были достоверно выявлены классические вегетации на предсердном и желудочковом электродах ПЭКС (рис. 5), а также локальные неравномерные утолщения и экзогенность фрагментов электродов, расцененные как вегетация по типу «муфты» (рис. 6). Достоверных признаков поражения ТК выявлено не было. Продолжительность антибактериальной терапии, учитывающей посев крови и включающей доксициклин в дозе 100 мг 2 раза/сутки и ципрофлоксацин в дозе 200 мг 2 раза/сутки, составила 6,5 нед. На фоне антибактериальной терапии была отмечена быстрая положительная клиническая динамика — проявления дыхательной недостаточности исчезли, температура и лабораторные изменения нормализовались.

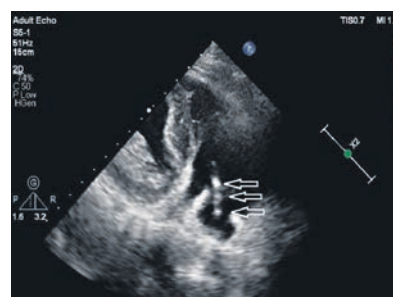
Тем не менее даже после 6,5-недельного курса антибактериальной терапии по данным Эхо-КГ и чреспищеводной ЭхоКГ сохранялись вегетации на внутрисердечных электродах в непосредственной близости от створок ТК. На всех ЭКГ определялась Р-зависимая стимуляция желудочков. При плановом программировании ПЭКС зависимость пациента от стимулятора была подтверждена.



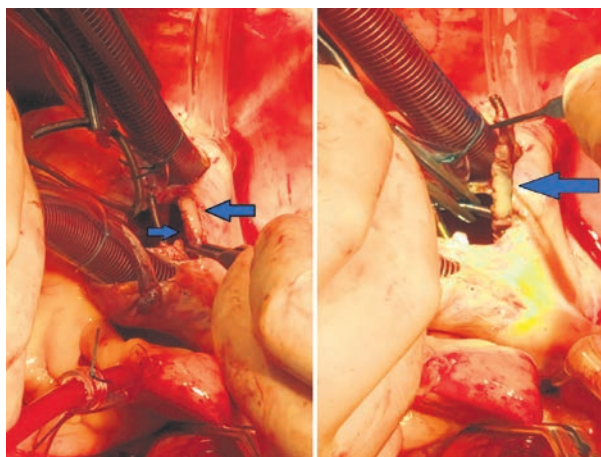
**Рис. 4.** Послеоперационная фотография: фрагменты удаленных электродов. Представлены два типа вегетаций, фиксированных на электродах: классические гигантские вегетации, достигающие в длину 5,5 см (зеленая стрелка); вегетация, оплетающая электрод наподобие «муфты» или «чулка» (синяя стрелка)



**Рис. 5.** Эхокардиограмма пациентки Б. Модифицированное трехкамерное верхушечное сечение: А — диастола, трикуспидальный клапан открыт; В — систола, трикуспидальный клапан закрыт. Стрелкой обозначена рыхлая вегетация, фиксированная на желудочковом электроде вблизи трикуспидального клапана. Образование фиксировано к электроду; створки собственного трикуспидального клапана выглядят интактными



**Рис. 6.** Эхокардиограмма пациентки Б. Модифицированное трехкамерное верхушечное сечение. Стрелками обозначено неравномерное утолщение и экзогенность участка желудочкового электрода, расположенного выше створок трикуспидального клапана. Данная картина была расценена как вероятная вегетация по типу «муфты»



**Рис. 7.** Интраоперационные фотографии. Массивные вегетации по типу «муфты» на внутрисердечных фрагментах электродов (синие стрелки)

10.10.2019, спустя 11 мес. после начала заболевания, была выполнена экстракция эндокардиальной системы ПЭКС и реимплантация ПЭКС в эпикардиальную позицию в условиях искусственного кровообращения. Интраоперационно было подтверждено наличие массивных вегетаций на электродах по типу муфты (рис. 7), а также была обнаружена вегетация на ТК, что потребовало ее удаления и пластики ТК по Де-Вега.

В послеоперационном периоде пациентке был проведен двух недельный курс антибиотикотерапии ванкомицином по 2 г/сутки. В течение следующих 6 мес. состояние пациентки оставалось стабильным, какие-либо жалобы, маркеры воспаления отсутствовали, температура тела не повышалась.

## ОБСУЖДЕНИЕ СЛУЧАЕВ

Известно, что ИЗ часто развивается вследствие бактериемии, причину которой удается выявить при сборе анамнеза: инвазивные процедуры (стоматологические, урологические, гинекологические) или очевидные сопутствующие инфекционные заболевания. Между тем нередко упускается из виду, что причиной бактериемии может стать спонтанная активизация хронических очагов инфекции. В частности, наиболее частыми источниками микрофлоры, вызывающей развитие инфекционного эндокардита, являются одонтогенные очаги.

При изучении роли хронической очаговой инфекции полости рта в развитии инфекционного эндокардита установлено, что очаги стоматогенной инфекции были выявлены в 93,7 % случаев, причем в 70,9 % данные очаги были хроническими. Непосредственной же причиной развития инфекционного эндокардита эти очаги были признаны в 22,2 % случаев [4]. В исследовании С.Н. Крутова (2010) была выявлена прямая корреляция между микробной ДНК десневой борозды и ДНК возбудителя ИЗ из вегетаций [5].

Важным аспектом предоперационной подготовки любой кардиохирургической операции (включая имплантации внутрисердечных устройств) является санация хронических очагов инфекции полости рта минимум за 2 нед. до вмешательства, что значительно уменьшает риск развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Это правило строго соблюдается при выполнении больших кардиохирургических вмешательств, таких как имплантация клапанных протезов или сосудистых графтов. К сожалению, складывается впечатление, что в отношении имплантации эндоваскулярных и внутрисердечных устройств это правило выполняется далеко не всегда.

Продолжительное время основными проявлениями болезни может оставаться септический синдром, течение которого в наши дни изменилось и не всегда отвечает прежним представлениям. Во многих случаях современный септический синдром отличается хроническим или подострым течением, под одной или несколькими масками, последовательно сменяющимися друг друга или устойчиво между собой сочетающимися. Типичными масками ИЗ внутрисердечного устройства являются ревматологический синдром, местная инфекция ложа устройства и респираторный синдром. Последовательно рассмотрим каждую из этих масок.

Ревматологический синдром включает в себя лихорадку, ночные поты, артралгии, необъяснимую потерю массы тела, полисерозиты, умеренное увеличение печени и селезенки, изменения мочевого осадка.

У молодых людей и людей среднего возраста типично фебрильное повышение температуры, тогда как у людей пожилых и ослабленных высокая лихорадка часто отсутствует, уступая место продолжительному субфебрилитету. Устойчивым проявлением септического синдрома у таких пациентов может быть лишь изменение суточной температуры тела более чем на один градус. Аномальной температуре, как правило, сопутствуют профузные ночные поты. Со временем пациенты начинают отмечать потерю массы тела. При выполнении инструментальных исследований могут обнаруживаться проявления полисерозита в виде незначительного гидроторакса и гидроперикарда. Для септического синдрома также характерно присоединение нефрита. У пациентов, отягощенных множественными сопутствующими заболеваниями, такие находки обычно трактуются как проявления хронической патологии.

**Локальная инфекция ложа внутрисердечного устройства.** Данный процесс часто воспринимается как местная и потенциально излечимая инфекция. Это убеждение подкрепляется тем, что на фоне терапии обычно все местные симптомы подвергаются быстрому регрессу, создавая иллюзию выздоровления. Между тем необходимо заметить, что инфицирование кармана устройства называть локальной инфекцией можно лишь весьма условно, поскольку в подавляющем большинстве

случаев местного воспаления в области ложа устройства инфекция в конечном итоге распространяется и на внутрисердечные электроды. Так, в исследовании D. Klug и соавт. (2007) продемонстрировано, что у пациентов с изолированной инфекцией ложа стимулятора и отсутствием очевидных проявлений генерализованной инфекции посева с интраваскулярных сегментов электродов были положительны в 72 % случаев [6]. Таким образом, любой инфекционный процесс в области внесердечных элементов устройства потенциально является проявлением ИИСУ и должен быть поводом для удаления всей системы (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

**Респираторный синдром.** Один из наиболее ранних и типичных осложнений электродного сепсиса — инфаркт-пневмония, проявления которой широко разнятся: от бессимптомного течения до клинически тяжело протекающих пневмоний. Источником эмболии являются свежие вегетации, сформировавшиеся на электродах, которые лоцируются в правых камерах сердца. Поскольку до последнего времени основным методом диагностики внебольничных пневмоний оставалась Rg грудной клетки, недостаточно чувствительная для выявления инфаркт-пневмонии по сравнению с МСКТ легких, эмболический характер пневмонии до поры до времени остается неочевидным, а пациенты в течение некоторого времени ведутся «под флагом» обычной внебольничной пневмонии или бронхита. К сожалению, МСКТ в рутинной клинической практике обычно выполняется значительно позже, при рецидивах пневмонии. Тем не менее наличие ИСУ у пациента с подозрением на воспалительное заболевание легких является основанием для выполнения МСКТ как метода первой линии для исключения инфаркт-пневмонии и стратификации риска ИЭ.

Комплексный учет всех клинических масок ИЭ является более чувствительным подходом, чем учет критериев Duke, малоинформативных в отношении ЭС. Последний может длительно протекать без образования классических вегетаций — подвижных, достаточно больших образований на электродах, подобных тем, что встречаются при клапанных поражениях. При ИИСУ типичная вегетация «оплетает» собой электрод по типу «муфты» и выглядит при Эхо-КГ исследовании нетипично, в виде протяженных уплотнений на электроде, ложно воспринимаемых как фиброзная ткань на электроде. На ранних этапах классические вегетации нестойкие и, вероятно, могут отрываться и исчезать, в том числе и на фоне проводимой терапии, что часто ошибочно трактуется как положительная динамика или даже выздоровление. Массивные, очевидные, стойкие вегетации на электродах, скорее всего, характерны для поздней стадии ИЭ, на фоне развернутой клинической картины сепсиса и вероятного распространения инфекции на ТК. Еще одна особенность диагностики ИИСУ — существенные трудности раннего выявления поражения ТК. В обоих представленных случаях вегетации ТК были

выявлены лишь интраоперационно, т.к. артефакты электродов и/или вегетации, расположенные на электродах в непосредственной близости от ТК затрудняют оценку собственно клапана, а отсутствие значимой трикуспидальной регургитации говорит против поражения створок. Описываемые клинические случаи показали, что при продолжительности ЭС  $\geq 6$  мес. ТК как правило оказывается вовлеченным в инфекционный процесс. Однако точно сказать, что именно 6 мес. — это тот срок, после которого ТК всегда поражен, нельзя, поскольку серьезной доказательной базы / больших исследований на этот счет нет. Продолжительность ЭС, несомненно, прямо пропорциональна вероятности инфицирования ТК, являясь дополнительным аргументом в пользу максимально раннего удаления ИСУ при подозрении на ЭС.

По нашему мнению, более важным следствием этой закономерности является необходимость удаления всей системы ПЭКС не только при подтвержденном ЭС (что очень сложно доказать на ранних этапах), не только при локальной инфекции ложа устройства, но также при обоснованном подозрении на септическое состояние без доказанного источника у пациентов с ИСУ. Такое подозрение можно расценивать как основание для рассмотрения вопроса о полном удалении «подозрительного» ИСУ и пролонгированной антибиотикотерапии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2015 г. Дополнительным средством диагностики ИСУ-ассоциированного сепсиса является совмещенная позитронная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (фтордезоксиглюкозой) [7]. Изолированное применение антибиотиков без радикального удаления ИСУ ухудшает прогноз, т.к. персистирующая внутрисердечная инфекция в итоге ведет к прогрессированию сепсиса и вовлечению в инфекционный процесс структур ТК, что даже после излечения ИИСУ становится отдельной клинической проблемой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Течение инфекционного эндокардита имплантированного в сердце устройства отличается от классической клинической картины клапанного ИЭ. Залогом ранней диагностики электродного сепсиса является знание типичных клинических масок ИСУ и особенностей современного течения септического синдрома.
- При длительном течении электродного сепсиса вероятность вовлечения структур трехстворчатого клапана в инфекционный эндокардит прямо пропорциональна времени от дебюта до оперативного вмешательства.
- Гарантией благоприятного ближайшего и отдаленного прогнозов является раннее и полное удаление ИСУ в сочетании с антибактериальной терапией, продолжительность и объем которой соответствует международным клиническим рекомендациям.
- Эффективной профилактической мерой в отношении ИИСУ, по нашему мнению, может стать систематическая



санация хронических очагов инфекции, в особенности — одонтогенной.

- Тщательная санация хронических очагов инфекции перед имплантацией ИСУ должна быть — столь же необходимой процедурой, как и перед открытыми кардиохирургическими вмешательствами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, No. 44. P. 3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
2. Сажин А.В., Тягунов А.Е., Мурман М.В. Лечение гнойных осложнений, возникающих на фоне постоянной электрокардиостимуляции // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012. № 1. С. 31–36.
3. Прохвятилов Г.И., Шелковский В.Н. Хроническая одонтогенная инфекция и ее роль в развитии заболеваний внутренних органов (инфекционного эндокардита). Лекция. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2010.
4. Шелковский В.Н. Хирургическая санация очагов одонтогенной инфекции в лечении и профилактике инфекционных эндокардитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.

## REFERENCES

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
2. Sazhin AV, Tyagunov AE, Murman MV. Treatment of suppurative complications of constant pacing. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012;(1):31–36. (In Russ.).
3. Prokhvatilov GI, Shelkovskii VN. Chronic odontogenic infection and its role in the development of diseases of internal organs (infective endocarditis). Lecture. Saint Petersburg: Military medical academy of S.M. Kirov; 2010. (In Russ.).
4. Shelkovskii VN. Surgical debridement of foci of odontogenic infection in treatment and prevention of infective endocarditis [dissertation]. Saint Petersburg; 1999. (In Russ.).

## ОБ АВТОРАХ

\***Вера Юрьевна Зими́на**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: ziminavu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5655-8981; SPIN-код: 7202-1071

**Геворг Размикевич Айрапетян**, врач-кардиолог, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению; e-mail: goshabravo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3988-1880; SPIN-код: 9102-1759

**Юрий Николаевич Гришкин**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: yurigrishkin@yandex.ru; SPIN-код: 9997-2073

**Сергей Анатольевич Сайганов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: sergey.sayganov@sngmu.ru; ORCID: 0000-0001-8325-1937; SPIN-код: 2174-6400

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Авторы получили согласие пациента на публикацию медицинских данных и всех изображений.

5. Крутова С. Н. Особенности стоматологической подготовки больных инфекционным эндокардитом к операции на сердце: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2010.
6. Klug D., Balde M., Pavin D. et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter — defibrillators: result of a large prospective study // *Circulation.* 2007. Vol. 116. P. 1349–1355. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664
7. Калинин Д.А., Михайлов Е.Н., Рыжкова Д.В. и др. Трудности диагностики при ассоциированном с инфекцией электродов электрокардиостимулятора сепсисе в пожилом возрасте: роль позитронной эмиссионной томографии // *Вестник аритмологии.* 2019. Т. 26, № 2(96). С. 55–57. DOI: 10.35336/VA-2019-2-55-57
8. Гупало Е.М., Стукалова О.В., Миронова Н.А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии // *Вестник аритмологии.* 2014. № 77. С. 32–41.

5. Krutova SN. Features of dental preparation of patients with infective endocarditis for heart surgery [dissertation]. Tver; 2010. (In Russ.).
6. Klug D, Balde M, Pavin D, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter — defibrillators: result of a large prospective study. *Circulation.* 2007;116:1349–1355. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664
7. Kalinin DA, Mikhaylov EN, Ryzhkova DV, et al. Difficult diagnosis of sepsis associated with pacemaker lead , infection in the elderly: the role of positron emission tomography. *Journal of Arrhythmology.* 2019;26(2):55–57. DOI: 10.35336/VA-2019-2-55-57. (In Russ.).
8. Gupalo EM, Stukalova OV, Mironova NA, et al. Potentialities of heart MRI in detection of inflammation in patients with idiopathic abnormalities of cardiac conduction and clinical syndrome of dilated cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology.* 2014;(77):32–41. (In Russ.).

## AUTHORS INFO

\***Vera Y. Zimina**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor; e-mail: ziminavu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5655-8981; SPIN code: 7202-1071

**Gevorg R. Airapetian**, cardiologist, interventional radiology; e-mail: goshabravo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3988-1880; SPIN code: 9102-1759

**Yuri N. Grishkin**, Doctor of Medical Sciences, Professor; e-mail: yurigrishkin@yandex.ru; SPIN code: 9997-2073

**Sergey A. Sayganov**, Doctor of Medical Sciences, Professor; e-mail: sergey.sayganov@sngmu.ru; ORCID: 0000-0001-8325-1937; SPIN code: 2174-6400

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar75647>

## Нюансы сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий (клинический случай)

Ф.И. Битакова, В.Е. Гумерова, Е.В. Збышевская, В.Ю. Зимина, Т.Н. Новикова, Р.В. Ратманов, С.А. Сайганов, В.А. Щербакова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Дилатационная кардиомиопатия — неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся резистентной к медикаментозной терапии прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью. Сердечная ресинхронизирующая терапия существенно улучшает прогноз у таких пациентов при наличии показания к имплантации ресинхронизирующих устройств. В статье представлен клинический случай успешной имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства с функцией кардиоверсии-дефибрилляции пациенту, страдающему дилатационной кардиомиопатией в сочетании с постоянной формой фибрилляции предсердий. Обсуждены нюансы контроля частоты желудочковых сокращений и роль катетерной процедуры модификации атриовентрикулярного соединения.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия; сердечная ресинхронизирующая терапия; фибрилляция предсердий.

### Как цитировать:

Битакова Ф.И., Гумерова В.Е., Збышевская Е.В., Зимина В.Ю., Новикова Т.Н., Ратманов Р.В., Сайганов С.А., Щербакова В.А. Нюансы сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий (клинический случай) // Cardiac Arrhythmias. 2021. Т. 1, № 1. С. 33–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar75647>

Received: 04.07.2021

Accepted: 05.06.2021

Published: 20.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar75647>

## Nuances of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation (a Clinical Case)

Fatima I. Bitakova, Viktoria E. Gumerova, Elizaveta V. Zbyshevskaya, Vera Yu. Zimina, Tatiana N. Novikova, Rodion V. Ratmanov, Sergey A. Saiganov, Vladislava A. Shcherbakova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Dilated cardiomyopathy is a steadily developing disease characterized by progressive chronic heart failure resistant to drug therapy. Cardiac resynchronization therapy significantly improves the prognosis in these patients if they have indications for implantation of resynchronization devices. The article presents a clinical case of successful implantation of a cardiac resynchronization device with defibrillator in a patient suffering from DCM in combination with permanent atrial fibrillation. The nuances of ventricular rate control and the role of the catheter procedure for modifying the atrioventricular junction are discussed.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy; cardiac resynchronization therapy; atrial fibrillation.

**To cite this article:**

Bitakova FI, Gumerova VE, Zbyshevskaya EV, Zimina VYu, Novikova TN, Ratmanov RV, Saiganov SA, Shcherbakova VA. Nuances of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation (a clinical case). *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):33–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar75647>

## ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — первичное поражение миокарда, развивающееся вследствие воздействия различных генетических и негенетических факторов и характеризующееся выраженной дилатацией камер сердца со снижением систолической функции желудочков [1].

Критерии диагностики ДКМП:

1. Дилатация камер сердца, диагностическим критерием считается увеличение индекса размера/объема левого желудочка (ЛЖ)  $>112\%$  по отношению к среднему для данного возраста значению  $+2\text{ SD}$ .

2. Снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ. ФВ следует рассчитывать в двухмерном или трехмерном режиме, используя метод Симпсона. Диагностическим критерием считается ФВ меньше  $45\%$  [2].

Ведущим клиническим признаком ДКМП является резистентная к медикаментозной терапии прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН). При естественном течении заболевания без терапии ежегодная смертность больных ДКМП составляет  $10\text{--}50\%$  [3].

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) существенно улучшает прогноз у пациентов, страдающих ДКМП и имеющих показания к имплантации ресинхронизирующих устройств [4–6]. Наличие у пациента синусового ритма позволяет синхронизировать работу всех камер сердца. У пациентов с ФП синхронизировать работу предсердий и желудочков невозможно. СРТ таким пациентам рекомендуется только в случае обеспечения (медикаментозного или с помощью катетерных процедур) близкой к  $100\%$  бивентрикулярной стимуляции [7, 8].

**Цель исследования** — показать особенности ведения пациентов, страдающих ДКМП в сочетании с ФП после имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Истории болезни, выписные эпикризы, результаты инструментальных обследований пациента Б. за период 2018–2021 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент Б., 05.09.1947 года рождения. Считает себя больным с сентября 2018 г., когда впервые на фоне первого в жизни эпизода ФП проявились клинические признаки хронической сердечной недостаточности. Госпитализирован. При обследовании выявлено снижение ФВ до  $36\%$ , полная блокада левой ножки пучка Гиса по ЭКГ с шириной комплекса QRS  $160\text{ мс}$ . Синусовый ритм восстановлен электроимпульсной терапией. Поставлен диагноз ишемической кардиомиопатии. Назначена терапия метопролола сукцинатом, периндоприлом, эплериноном,

торасемидом, апиксабаном, аторвастатином. Для верификации диагноза рекомендована коронароангиография (КАГ) в плановом порядке.

В апреле 2019 г. на фоне проводимой терапии впервые зарегистрирован эпизод устойчивой гемодинамически значимой желудочковой тахикардии (ЖТ), сопровождавшийся потерей сознания.

В мае 2019 г. выполнена КАГ, вентрикулография. Коронарные артерии — без патологии. ФВ визуально — около  $40\%$ . После КАГ диагноз изменен на ДКМП.

Проводимая оптимальная медикаментозная терапия не привела к улучшению состояния пациента. Гемодинамически значимые ЖТ, осложненные синкопальными состояниями, повторялись. ФП приняла постоянный характер.

Ввиду повторных ЖТ и в связи с наличием показаний к имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства в августе 2019 г. имплантирован 3-камерный электрокардиостимулятор (ЭКС) с функцией кардиоверсии-дефибрилляции (CRT-D). После имплантации CRT-D адекватный контроль атриовентрикулярного (АВ) проведения обеспечивался медикаментозно приемом оттитрованной до  $200\text{ мг}$  в сутки дозы метопролола сукцината, имела место полноценная, приближающаяся к  $100\%$  бивентрикулярная стимуляция. На этом фоне через 4 нед. после имплантации CRT-D не только улучшилось состояние пациента, но и нормализовалась ФВ ( $65\%$ ). В сентябре 2019 г. в связи с несколькими срабатываниями имплантированного кардиовертера-дефибриллятора по поводу устойчивых ЖТ, метопролол заменен на соталол в суточной дозе  $160\text{ мг}$ .

К сожалению, соталол в суточной дозе  $160\text{ мг}$  оказался не в состоянии адекватно контролировать АВ-проведение. Процент бивентрикулярной стимуляции снизился до  $70\%$ . На фоне критически низких значений бивентрикулярной стимуляции в феврале 2020 г. вновь появилась и стала нарастать одышка.

Госпитализирован в стационар с декомпенсацией ХСН. При программировании ЭКС — низкий процент бивентрикулярной стимуляции в связи с тахисистолической формой ФП и неадекватным медикаментозным контролем АВ-проведения.

По данным суточного мониторинга ЭКГ от 06.03.2020: на фоне тахисистолической формы ФП (ЧСС до  $150\text{ уд./мин.}$ ) наряду с эпизодами полноценной бивентрикулярной стимуляции (рис. 1) регистрировалась множественная потеря бивентрикулярной желудочковой стимуляции с заменой ее на триггируемую ЛЖ-стимуляцию в проведенных суправентрикулярных и эктопических желудочковых комплексах.

По данным эхокардиографии от 06.03.2020 выявлено снижение ФВ до  $41,5\%$ .

Назначена терапия: метопролол в дозе  $150\text{ мг}$  в сутки, дабигатрана этексилат в дозе  $150\text{ мг}$  2 раза в сутки, спиронолактон в дозе  $25\text{ мг}$  в сутки. В связи



с гипотензией дальнейшая титрация дозы метопролола оказалась невозможной. По этой же причине ингибиторы ренин-ангиотензивной системы не назначали. Признаков задержки жидкости не было в связи с чем диуретики также не назначались.

На фоне проводимой терапии клиническое состояние не улучшилось. Сохранялась одышка при бытовой физической нагрузке.

Установлены показания к деструкции АВ-соединения в связи с невозможностью медикаментозного контроля АВ-проведения. Процедура в плановом порядке выполнена 20.03.2020. После деструкции АВ-соединения, обеспечившей 100 % бивентрикулярную стимуляцию, наступило улучшение клинической ситуации, одышка исчезла.

По данным эхокардиографии от 20.02.2021 наметилась тенденция к улучшению ФВ (42,6 %).

По данным суточного монитора ЭКГ от 20.02.2021: постоянная форма ФП. АВ-блокада III степени. Ритм кардиостимулятора в режиме бивентрикулярной стимуляции. Эпизод ЖТ без клинических проявлений, на который не среагировал CRT-D (вероятно, в связи с более низкой частотой по сравнению с запрограммированной нарушение ритма не воспринято как ЖТ) (рис. 2).

## ВЫВОДЫ

Представленный нами случай иллюстрирует эффективность CRT у пациентов, страдающих ДКМП в сочетании с ФП при условии полноценной, приближающейся к 100 % бивентрикулярной стимуляции. Пациенты нуждаются в жестком медикаментозном (или с помощью катетерных процедур при неэффективности медикаментозного лечения) контроле

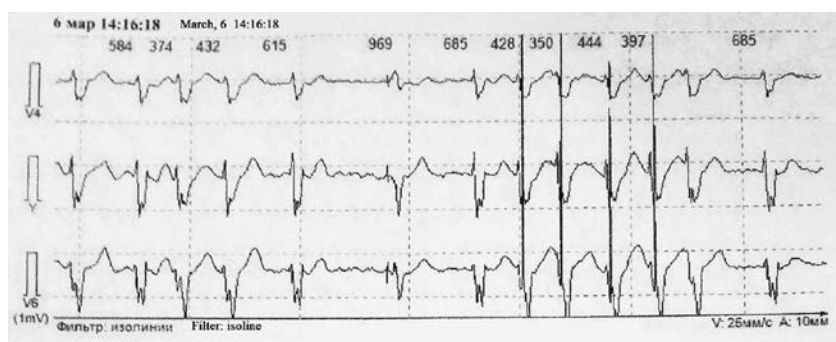
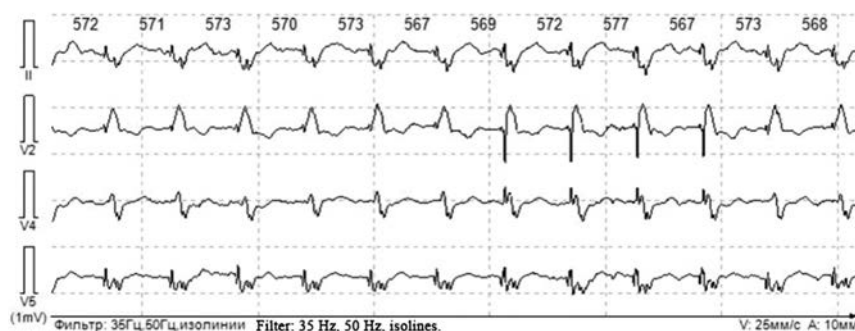
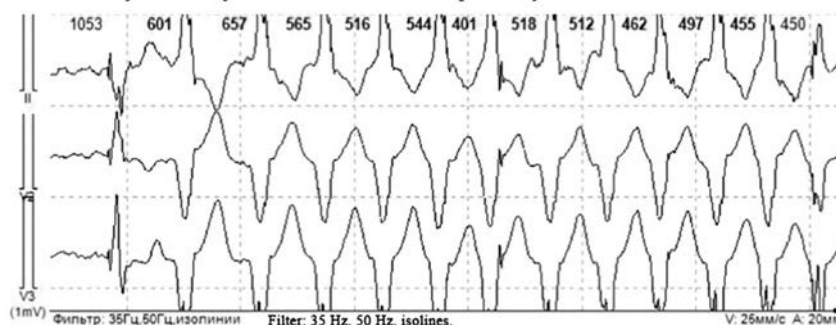


Рис. 1. Фрагмент суточного мониторирования ЭКГ после имплантации CRT-D, объяснение в тексте



Ритм кардиостимулятора. Пароксизмы желудочковой мономорфной тахикардии (20 фев 17:45:25)  
Pacemaker rhythm. Paroxysms of ventricular monomorphic tachycardia



Пример аритмии с ЧСС 117 уд/мин.

Всего: 1 (менее 1 в час). Днем: 1 (менее 1 в час). Ночью: нет.

The example of arrhythmia with a heart rate of 117 b/min.

Total: 1 (less than 1 per hour). In the afternoon: 1 (less than 1 per hour). At night: absent.

Рис. 2. Два фрагмента суточного мониторирования ЭКГ после деструкции АВ-соединения. Объяснение в тексте

АВ-проведения, так как только подавление проведения суправентрикулярных комплексов к желудочкам может обеспечить полноценную бивентрикулярную стимуляцию.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование.** Авторы статьи «Нюансы сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий

(клинический случай)» заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и написании статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили согласие пациента на публикацию медицинских данных и всех сопровождающих изображений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Mathew T., Williams L., Navaratnam G. et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography // *Echo Res. Pract.* 2017. Vol. 4, No. 2. P. G1–G13. DOI: 10.1530/ERP-16-0037
3. Новиков В.И., Новикова Т.Н. Кардиомиопатии. Москва: МЕДпресс-информ, 2021.
4. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf). Дата обращения: 13.12.2021.
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. J. Heart Fail.* 2016. Vol. 18, No. 8. P. 891–975. DOI: 10.1002/ehjhf.592

6. McLeod C.J., Shen W.-K., Rea R.F. et al. Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy // *Heart Rhythm.* 2011. Vol. 8, No. 3. P. 377–382. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.11.013
7. Upadhyay G.A., Choudhry N.K., Auricchio A. et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52, No. 15. P. 1239–1246. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.043
8. Lawin D., Stellbrink C. Change in indication for cardiac resynchronization therapy? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019. Vol. 55, No. Suppl 1. P. i11–i16. DOI: 10.1093/ejcts/ezy488

## REFERENCES

1. Kardiologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Ed. by E.V. Shlyakhto. Moscow: GEHOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
2. Mathew T, Williams L, Navaratnam G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2017;4(2):G1–G13. DOI: 10.1530/ERP-16-0037
3. Novikov VI, Novikova TN. Kardiomiopatii. Moscow: MEDpress-inform; 2021. (In Russ.).
4. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendacii. 2020 [Internet]. Available from: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf). Accessed: Dec 13, 2021. (In Russ.).
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehjhf.592

6. McLeod CJ, Shen W-K, Rea RF, et al. Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2011;8(3):377–382. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.11.013
7. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(15):1239–1246. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.06.043
8. Lawin D, Stellbrink C. Change in indication for cardiac resynchronization therapy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55 (Suppl 1):i11–i16. DOI: 10.1093/ejcts/ezy488

## ОБ АВТОРАХ

**Фатима Измаиловна Битакова**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: [Fatima.Bitakova@szgmu.ru](mailto:Fatima.Bitakova@szgmu.ru); ORCID: 0000-0001-6637-8266; SPIN-код: 8624-7193

**Виктория Евгеньевна Гумерова**, ассистент; e-mail: [vvoron1@yahoo.com](mailto:vvoron1@yahoo.com); ORCID: 0000-0003-2805-3748; SPIN-код: 9872-4799

## AUTHORS INFO

**Fatima I. Bitakova**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor; e-mail: [Fatima.Bitakova@szgmu.ru](mailto:Fatima.Bitakova@szgmu.ru); ORCID: 0000-0001-6637-8266; SPIN code: 8624-7193

**Viktoria E. Gumerova**, Assistant; e-mail: [vvoron1@yahoo.com](mailto:vvoron1@yahoo.com); ORCID: 0000-0003-2805-3748; SPIN code: 9872-4799

**Елизавета Владимировна Збышевская**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: zbyшев@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-2565-3548; SPIN-код: 7761-0942

**Вера Юрьевна Зимина**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: ziminavu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5655-8981; SPIN-код: 7202-1071

\***Татьяна Николаевна Новикова**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: novikova-tn@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4655-0297; SPIN-код: 3401-0329

**Родион Вадимович Ратманов**, клинический ординатор; e-mail: rodionratmanov.spb@gmail.com

**Сергей Анатольевич Сайганов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: sergey.sayganov@szgmu.ru  
ORCID: 0000-0001-8325-1937; SPIN-код: 2174-6400

**Владислава Александровна Щербакова**, студентка; e-mail: shcher.vl@yandex.ru

**Elizaveta V. Zbyshevskaya**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor; e-mail: zbyшев@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-2565-3548; SPIN code: 7761-0942

**Vera Y. Zimina**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor; e-mail: ziminavu@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5655-8981; SPIN code: 7202-1071

\***Tatiana N. Novikova**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor; e-mail: novikova-tn@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-4655-0297; SPIN code: 3401-0329

**Rodion V. Ratmanov**, resident; e-mail: rodionratmanov.spb@gmail.com

**Sergey A. Saiganov**, Doctor of Medical Sciences, Professor; e-mail: sergey.sayganov@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-8325-1937; SPIN code: 2174-6400

**Vladislava A. Shcherbakova**, student; e-mail: shcher.vl@yandex.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar65220>

# Clinical Experience of Use of Sacubitril/Valsartan in a Patient with Dilated Cardiomyopathy, Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Ventricular Arrhythmias

Viktor A. Snezhickij<sup>1</sup>, Liudmila V. Kalatsei<sup>1</sup>, Marina Ch. Matyukevich<sup>1</sup>, Svetlana N. Grib<sup>2</sup>, Elena A. Snezhickaya<sup>2</sup>, Galina A. Madekina<sup>2</sup>, Zhanna G. Epifanova<sup>2</sup>, Elena N. Chernaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

<sup>2</sup> Grodno Regional Clinical Cardiological Center, Grodno, Belarus

Chronic heart failure is the final stage of the cardiovascular continuum, which is an important cause of disability and reduced life expectancy in developed countries. Optimal medical therapy recommended for patients with symptomatic HF and reduced left ventricular ejection fraction includes angiotensin-converting enzyme inhibitors (or angiotensin II receptor antagonists), beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists. However, the use of optimal medical therapy does not always lead to the elimination of symptoms, improvement of the quality of life and functional capabilities of patients.

Sacubitril/valsartan is a novel combination drug that includes the angiotensin II receptor blocker valsartan and the neprilysin inhibitor sacubitril. In a large PARADIGM-HF clinical trial it demonstrated a 20% reduction in cardiovascular mortality and hospitalization due to decompensation of heart failure compared with standard therapy with enalapril. We report a case of successful use of sacubitril/valsartan in a 61-year-old patient with dilated cardiomyopathy, chronic heart failure with reduced ejection fraction and ventricular arrhythmias. After 6 months of therapy, the patient achieved marked positive dynamics of the clinical status, laboratory and instrumental parameters in absence of any adverse reactions and complications.

**Keywords:** sacubitril/valsartan; heart failure with reduced ejection fraction; dilated cardiomyopathy; ventricular arrhythmias; case report.

## To cite this article:

Snezhickij VA, Kalatsei LV, Matyukevich MCh, Grib SN, Snezhickaya EA, Madekina GA, Epifanova ZhG, Chernaya EN. Clinical experience of use of sacubitril/valsartan in a patient with dilated cardiomyopathy, chronic heart failure with reduced ejection fraction and ventricular arrhythmias. *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):39–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar65220>

Received: 19.04.2021

Accepted: 23.06.2021

Published: 20.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar65220>

## Опыт использования препарата сакубитрил/валсартан у пациента с дилатационной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и желудочковыми нарушениями ритма

В.А. Снежицкий<sup>1</sup>, Л.В. Колоцей<sup>1</sup>, М.Ч. Матюкевич<sup>1</sup>, С.Н. Гриб<sup>2</sup>, Е.А. Снежицкая<sup>2</sup>, Г.А. Мадекина<sup>2</sup>, Ж.Г. Епифанова<sup>2</sup>, Е.Н. Черная<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь;

<sup>2</sup> Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

Хроническая сердечная недостаточность — конечная стадия сердечно-сосудистого континуума, которая является важной причиной нарушения трудоспособности и сокращения продолжительности жизни населения развитых стран. Оптимальная медикаментозная терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка включает в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (либо антагонисты рецепторов ангиотензина II), бета-адреноблокаторы и антагонисты рецепторов минералокортикоидов. Однако использование оптимальной медикаментозной терапии не всегда позволяет добиться устранения симптомов, улучшения качества жизни и функциональных возможностей пациентов.

Сакубитрил/валсартан — это новый комбинированный препарат, включающий в себя антагонист рецепторов ангиотензина II валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил. В крупном клиническом исследовании PARADIGM-HF он продемонстрировал 20%-е снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией по сравнению со стандартной терапией эналаприлом.

В настоящем наблюдении представлен опыт успешного применения препарата сакубитрил/валсартан у 61-летнего пациента с дилатационной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и желудочковыми нарушениями ритма. После 6 месяцев терапии у пациента отмечалась значительная положительная динамика клинического статуса, лабораторных и инструментальных показателей при отсутствии значимых побочных реакций и осложнений.

**Ключевые слова:** сакубитрил/валсартан; хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; желудочковые аритмии; дилатационная кардиомиопатия; клинический случай.

### Как цитировать:

Снежицкий В.А., Колоцей Л.В., Матюкевич М.Ч., Гриб С.Н., Снежицкая Е.А., Мадекина Г.А., Епифанова Ж.Г., Черная Е.Н. Опыт использования препарата сакубитрил/валсартан у пациента с дилатационной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и желудочковыми нарушениями ритма // Cardiac Arrhythmias. 2021. Т. 1, № 1. С. 39–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar65220>



## INTRODUCTION

Dilated cardiomyopathy (DCM) is characterized by a poorly contracting dilated left ventricle with a normal or reduced left ventricular wall thickness, which leads to the development of congestive cardiac failure [1]. The progression of heart failure (HF) is associated with left ventricular remodeling, which manifests as gradual increases in left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, wall thinning, and a change in chamber geometry to a more spherical and less elongated shape. This process is usually associated with a steady reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF). Other life-threatening complications of DCM include ventricular arrhythmias, thromboembolic events, syncope and sudden cardiac death [2, 3].

The primary direction of HF management is the early initiation of therapy. It is important not just to eliminate symptoms, but to improve patients' functional capacity and quality of life, prevent hospital admissions and reduce mortality [4]. Neuro-hormonal antagonists (ACE-inhibitors, MRAs and beta-blockers) for years have been the cornerstone of the treatment for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). However a novel compound (LCZ696) that combines the moieties of an angiotensin II receptor blocker (valsartan) and a neprilysin inhibitor (sacubitril) has recently been shown to be superior to an ACE-inhibitor (enalapril) in reducing the risk of death and of hospitalization for HF in a PARADIGM-HF randomized controlled trial with strict inclusion/exclusion criteria [5–7]. Sacubitril/valsartan is therefore recommended to replace ACE-inhibitors in HFrEF patients who remain symptomatic despite optimal therapy and who fit these trial criteria [7].

In this article we report a case of a 61-year-old male patient with dilated cardiomyopathy possibly related to myocarditis, HFrEF and episodes of non-sustained ventricular tachycardia. Sacubitril/valsartan treatment was initiated after six months of standard treatment.

## CASE PRESENTATION

In September 2020 a 61-year-old male patient was admitted to the Grodno Regional Clinical Cardiology Center

presenting with dyspnea on exertion, reduced exercise tolerance, palpitations and ankle swelling. He had a previous medical history of vasospastic angina, hypertension and ventricular ectopy. He was a non-smoker and had no family history of cardiovascular disease. Present clinical symptoms have developed since March 2020, when, after episode of hypothermia, he had developed right-sided pneumonia (confirmed Covid-19 negative by RT-PCR test). The present clinical deterioration was noted during the last two weeks before hospital admission.

Current medications included metoprolol 25 mg b.i.d., ramipril 5 mg q.i.d., spironolactone 50 mg q.i.d., aspirin 75 mg PO q.i.d., and atorvastatin 10 mg q.i.d.

Upon his initial presentation, the patient had respiratory rate 22 breaths/min, heart rate of 82/min, blood pressure – 160/100 mm Hg and 97% oxygen saturation on ambient air. Cardiac auscultation revealed an audible S3 sound and a moderate systolic murmur, indicative of mitral regurgitation. Also he had edema in feet and ankles,

An electrocardiogram revealed sinus rhythm with heart rate of 77/min, left atrial enlargement and LV hypertrophy with secondary ST-T wave changes (see Fig. 1).

His baseline echocardiogram showed dilation of all heart chambers, pulmonary trunk and its branches, significant decrease in systolic function of the LV myocardium with severe *global hypokinesis*. His LVEF was 23% (Biplance). Also the patient had moderate mitral and tricuspid regurgitation (grade II), atherosclerotic lesions of the aorta and aortic valve, dilation of ascending aorta (42 mm), moderate aortic regurgitation (grade II) and pulmonary hypertension (SPAP — 49 mm Hg).

Ambulatory 24-hour Holter ECG monitoring (metoprolol 25 mg b.i.d.) revealed that patient had sinus rhythm with a heart rate from 78 to 114 b.p.m. His average heart rate during the day was 91 b.p.m., at night — 82 b.p.m., RR max. — 1345 msec. There were 10397 isolated polymorphic PVCs, 207 couplets and 64 episodes of non-sustained ventricular tachycardia (lasting for 3 beats) at a rate of 101 — 135 b.p.m (see Fig. 2). No ischemic changes of ST segment and T wave have been found.

The complete blood cell (CBC) count revealed normal white blood cell (WBC) count of  $7.8 \cdot 10^9/L$ , red blood count

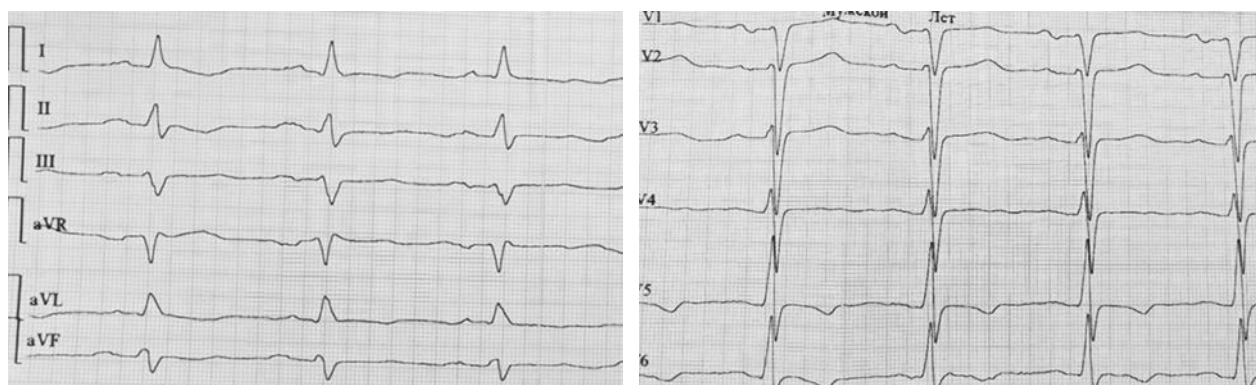


Fig. 1. Patient's electrocardiogram at admission to the hospital



of  $4.62 \cdot 10^{12}/L$ , hemoglobin of 143 g/L and platelet count of  $163 \cdot 10^9/L$ . His total cholesterol (5.54 mmol/L) and bilirubin (23.1 mmol/L) were slightly elevated, urea (2.5 mmol/L) and creatinine (113.4  $\mu\text{mol}/L$ ) stayed within normal values with estimated GFR of 61 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. His coagulation testing showed no changes from reference values. Other notable admission labs included low potassium level 3.8 mmol/L, pro-brain natriuretic peptide 3203 pg/mL and d-dimer 840 ng/ml.

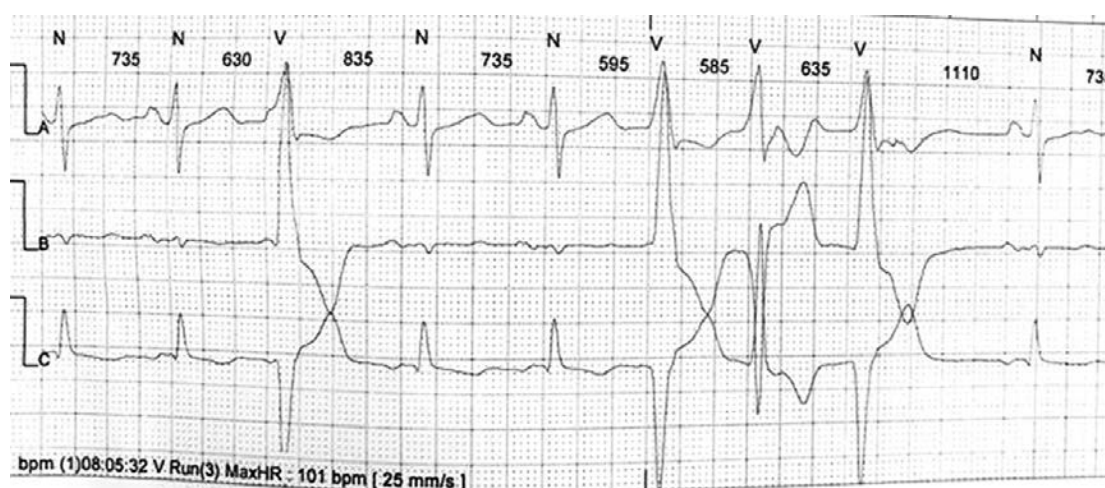
Taking into account his dyspnea on exertion and reduced exercise tolerance, the patient underwent coronary angiography, which revealed 75% proximal stenosis of the diagonal branch (D1) of his left anterior descending artery (LAD). His left circumflex coronary artery and right coronary artery didn't have any significant stenosis (see Fig. 3 and 4). Conservative treatment was recommended in absence of indications for percutaneous coronary intervention (SYNTAX Score — 2 points).

The patient was diagnosed with: Dilated cardiomyopathy, probably secondary to myocarditis (March 2020). Moderate mitral and tricuspid regurgitation (grade II). Frequent

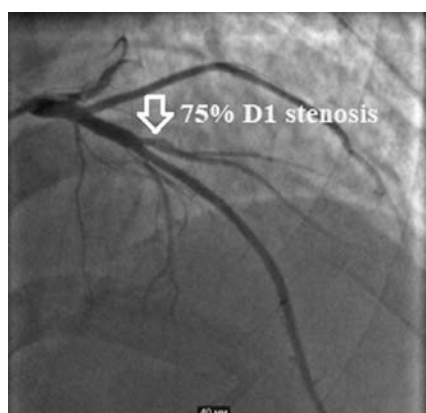
polymorphic ventricular ectopy, including episodes of non-sustained VT. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries (75% stenosis of the diagonal branch of LAD). Moderate pulmonary hypertension (SPAP — 49 mm Hg). HFrEF (LVEF — 23%), stage IIB (Vasilenko — Strazhesko), NYHA class III.

The treatment initiated in the cardiology department included carvedilol 6.25 mg b.i.d., spironolactone 50 mg b.i.d., furosemide 40 mg q.i.d. (i.v. and then orally), ringer's solution i.v., aspirin 75 mg q.i.d., atorvastatine 10 mg q.i.d. and amiodarone 200 mg b.i.d. Intravenous vasodilators and inotropic agents were not prescribed.

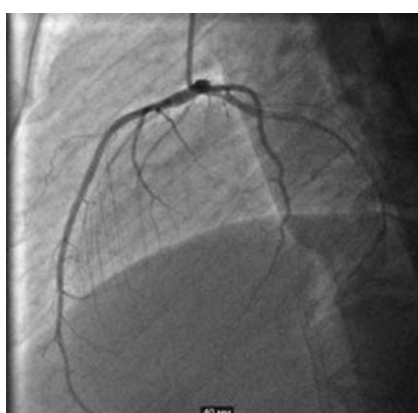
The treatment included aspirin and statins because patient was diagnosed with 75% proximal stenosis of the diagonal branch of LAD, which signified that he had concomitant ischemic heart disease and established coronary artery atherosclerosis. Before initiation of treatment with atorvastatine (6 years ago) patient was diagnosed with hyperlipidemia (total cholesterol — 7.65 mmol/L), which was another indication for lipid-lowering agents. In the 2016 ESC HF Guidelines statins continuation may be considered



**Fig. 2.** Episode of non-sustained ventricular tachycardia (3 beats) at a rate of 101 b.p.m. and a solitary premature ventricular contraction



**Fig. 3.** 75% proximal stenosis of the diagonal branch (D1) of the left anterior descending artery



**Fig. 4.** Left anterior descending artery and circumflex artery without significant stenosis



**Fig. 5.** Right coronary artery without significant stenosis

for those patients already on statins for prevention of CAD [5]. Also 2016 ESC HF Guidelines imply that aspirin should be given in patients with heart failure with accompanying CAD, although its use should be compounded by an adequate evaluation of the expected benefits and risks. Our patient had no major bleeding risk factors, that is why aspirin intake was continued.

Prior to hospital admission patient was treated with ramipril 5 mg b.i.d., but further dosage increase could not be achieved because of decrease in blood pressure.

Therefore, considering that the patient fitted the PARADIGM-HF trial inclusion criteria (see Table 1), ramipril was switched to sacubitril/valsartan in the initial dose of 24/26 mg b.i.d. after the recommended period of 36 hours after discontinuing ACE-inhibitor therapy.

After 7 days of treatment patient noted dyspnea reduction on exertion, absence of dyspnea at rest and a slight reduce in palpitations.

24-hour Holter ECG monitoring (carvedilol 6.25 mg b.i.d. + amiodarone 200 mg b.i.d.) revealed that patient had sinus rhythm with heart rate from 70 to 98 b.p.m. His average heart rate during the day was 80 b.p.m., at night — 73 b.p.m. There were 6546 isolated polymorphic PVCs and 78 couplets. No episodes of non-sustained ventricular tachycardia and ischemic changes of ST segment and T wave were recorded.

However, laboratory tests haven't demonstrated any changes in NT-proBNP level (3252 pg/mL vs. 3203 pg/mL at admission).

At discharge on the 14<sup>th</sup> day the following therapy was recommended: sacubitril/valsartan 24/26 mg b.i.d., carvedilol 6.25 mg b.i.d., eplerenone 50 mg b.i.d., aspirin 75 mg q.i.d., rosuvastatine 10 mg q.i.d. and amiodarone 200 mg q.i.d. (for 1 month). Sacubitril/valsartan dosage was meant to be titrated slowly and doubled every 3–4 weeks to the maintenance dose of one tablet of 97/103 mg b.i.d., if tolerated by the patient.

For the primary prevention of sudden cardiac death, the insertion of implantable cardioverter-defibrillator was recommended; however, patient refused this intervention.

It should be noted that according to the current ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, treatment with beta-blocker, MRA and sacubitril/valsartan reduces the risk of sudden cardiac death and is recommended for patients with HFrEF and ventricular arrhythmias (IA) [5]. It is associated with a decrease in the relative risk of SCD by 20% according to the results of the PARADIGM-HF trial [6].

After 4 weeks of treatment the dose of sacubitril/valsartan was increased up to the mid-range does of 49/51 mg b.i.d. The subsequent attempt to increase the dose was accompanied by a substantial decrease in blood pressure and couldn't be achieved.

In January 2021 during his follow-up visit to the doctor patient admitted a significant improvement of his quality of life: he could walk at longer distances and perform household chores without exertion, his sleep improved, ankle swelling and palpitation significantly reduced. He had respiratory rate 17 breaths/min, heart rate of 72/min, and blood pressure — 110/65 mm Hg.

In March 2021, after six months of treatment with sacubitril/valsartan, patient's NT-proBNP level decreased to 317 pg/mL. His CBC, coagulation testing and basic metabolic panel were within reference values (see Table 2).

His electrocardiogram revealed sinus rhythm with heart rate of 67/min, with LV hypertrophy with secondary ST-T wave changes. His echocardiogram revealed visible improvement in systolic function (LVEF — 52%), reduction in the size of both ventricles and atria, and absence of *hypokinesis of the left ventricle*. The dynamics of the echocardiography parameters is presented in Table 3.

His 24-hour Holter ECG monitoring (carvedilol 6.25 mg b.i.d.) revealed that patient had sinus rhythm with heart rate from 58 to 103 b.p.m. His average heart rate during the day was 78 b.p.m., at night — 75 b.p.m. There were only 2213 isolated PVCs, mostly monomorphic and 79 couplets. No episodes of non-sustained ventricular tachycardia were recorded (see Fig. 6).

**Table 1.** PARADIGM-HF trial inclusion criteria and patient's characteristics

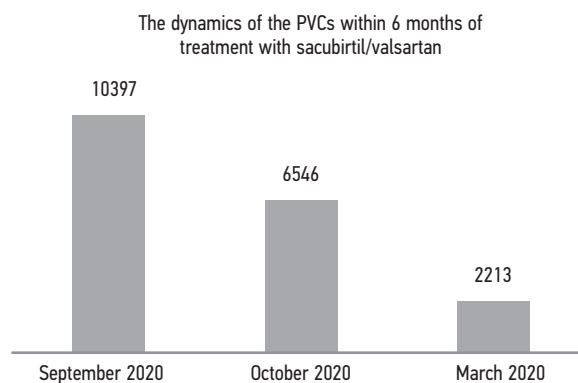
PARADIGM-HF trial inclusion criteria	Patient's characteristics
18 years and older	61 y.o.
LVEF < 35%	LVEF — 23% (Biplane)
NYHA class II–IV	NYHA class III
ACE inhibitor or ARB in target dose	ramipril 5 mg b.i.d.
NT-proBNP ≥ 600 pg/mL	NT-proBNP — 3203 pg/mL
eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	eGFR = 61 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
systolic blood pressure ≥ 95 mmHg,	systolic blood pressure — 110 mmHg,
serum potassium level < 5.4 mmol/L	serum potassium level — 3.8 mmol/L

**Table 2.** The dynamics of the basic metabolic panel parameters within 6 months of treatment with sacubitril/valsartan

Basic metabolic panel parameters	Baseline	6 months after sacubitril/valsartan initiation	Reference values
Urea, mmol/L	2.5	6.53	2.2–7.5
Creatinine, mmol/L	113.4	100.9	62–124
Potassium, mmol/L	3.8	4,6	3.5–5.5
Sodium, mmol/L	142	141	135–150
Total cholesterol, mmol/L	5.54	4.47	0–5.16
Glucose (fasting), mmol/L	4.3	5.1	3.3–5.9
Bilirubin, mmol/L	23.1	7.8	5–21

**Table 3.** The dynamics of the echocardiography parameters within 6 months of treatment with sacubitril/valsartan

Echocardiography parameters	Baseline	6 months after sacubitril/valsartan initiation
Diastolic LV internal dimension, mm	72	62
Systolic LV internal dimension, mm	65	45
LV end-diastolic volume, mL	283	192
LV end-systolic volume, mL	227	92
LVEF (%), Biplane	23	52
Left atrial diameter, mm	49 x 67	44 x 64
Right atrial diameter, mm	44 x 57	42 x 54
Right ventricle diameter, mm	32	29

**Fig. 6.** The dynamics of the PVCs within 6 months of treatment with sacubitril/valsartan.

The patient subsequently reported improved exercise tolerance and quality of life. His clinical condition has improved to NYHA class II and now he continues his optimal medical therapy including sacubitril/valsartan 49/51 mg b.i.d.

## DISCUSSION

Nowadays we can see significant improvements in therapeutic approaches for HFrEF [8]. With the beginning

of the angiotensin receptor blocker/ neprilysin inhibitors (ARNI) era, a new effective tool for better management of our patients and improvement of their clinical outcomes becomes available. The main goals of HF management are the improvement in quality of life, reducing hospitalizations due to HF decompensation, and cardiovascular mortality, including sudden cardiac death (SCD) [9].

In our case study at the follow-up period of six months, there were no hospitalizations due to HF progression, we

achieved significant structural and functional left ventricular improvements, increased tolerance to physical activity and NYHA class. Also we should mark the disappearance of ventricular tachycardia episodes.

These advantages can be explained by up-regulation of natriuretic peptide (NP) system activity by neprilysin inhibition. It is known that HF progression occurs from imbalance between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and NP system [10]. The main idea of clinical benefits of neprilysin inhibition is due to reduced brain natriuretic peptide (BNP) degradation. BNP and N-terminal fragment of the prohormone BNP (NT-proBNP) are secreted in response to mechanical or ischemic myocardial stress with a rapid inducing of natriuresis, diuresis, lowering total peripheral vascular resistance, thus decreasing preload and afterload [11]. Our findings do not conflict with the PARADIGM-HF trial suggesting that ARNI therapy led to reverse cardiac remodeling [7]. There are also similar clinical reports on ARNI therapy in real clinical practice [12, 13]. Interestingly, we have received all mentioned above improvements by achieving maximum tolerable dose of ARNI without achieving the target dose specified in the PARADIGM-HF study [7]. We have found a study in which patients with low systolic blood pressure despite the low mean daily dose of ARNI due to hypotension, obtained significant beneficial cardiac reverse remodeling [14]. Despite dose reduction of sacubitril/valsartan is associated with lower risk of cardiovascular death or hospitalizations due to HF worsening compared with discontinuation of therapy [15] it should not be a reason for insufficient dose titration of ARNI. This example demonstrates the need for an individual pharmacotherapy approach.

Mechanisms reducing the arrhythmic burden in ARNI patients are not studied enough. In the majority of cases SCD has arrhythmic origin linked to myocardial electrical instability [12, 16]. A number of studies [16, 17] have found a correlation between increased levels of BNP and risk of ventricular arrhythmia and have demonstrated that besides reduced LVEF, elevated BNP levels are also significant predictors of SCD. Elevated BNP levels are associated with a worse outcome in patients with HF and decrease in BNP levels means better prognosis from the point of view of malignant ventricular arrhythmias and SCD. NT-proBNP has longer half-life in peripheral blood in comparison with BNP, can also be used as a SCD predictor in HF population, and should be preferred in ARNI treated patients, because is not a substrate for neprilysin [18]. Similarly to these data, observed decline of ventricular tachycardia in our case is associated with significant reduction of NT-proBNP levels.

Recent studies suggested a significant association ARNI therapy with reduction in ventricular tachycardia burden, appropriate ICD shocks and better pacing parameters [19]. In the near future ARNI can become the foundation

of optimal medical therapy for HFrEF, making it more effective, so the role of ICD in the ARNI era needs to be reassessed [8].

After recovering from dilated cardiomyopathy, the question of continuing HF therapy has arisen. In the TREAD-HF [20] study, successful withdrawal or reduction of HF therapy was demonstrated only in 50% of patients after six months follow-up and no significant predictors of recurrence were identified. Since these observations were obtained in patients without sacubitril/valsartan treatment, further researchers are needed to investigate this question. Until robust predictors of relapse are identified or until the efficacy of ARNI therapy for HF recurrence is assessed, HF should be continued and requires lifelong therapy [15].

Despite the positive aspects of ARNI therapy, it is not widely implemented in routine clinical practice. There are several reasons, first of all we can name the economic level, the other is lack of awareness about clear practical guidance [15]. Strong hypotensive effect, importance of dose titration, washing period ACE inhibitor treatment, gives doctors a warning before prescribing this treatment in outpatient care [21]. In this work we highlighted the key moments of implementing sacubitril/valsartan in routine clinical practice.

## CONCLUSIONS

The main indication for angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitors therapy is heart failure decompensation with a progressive decrease in left ventricular ejection fraction (< 40%) and low NYHA functional class (II-IV).

Dose reduction of sacubitril/valsartan is better compared with refusal to appoint of therapy, but titration to the maximum tolerated dose of ARNI is necessary to achieve the most pronounced clinical effect and need an individual pharmacotherapy approach.

Sacubitril/valsartan therapy did not only improve left ventricular systolic function, but also reduced the frequency of ventricular rhythm disturbances;

In this case, sacubitril/valsartan therapy allowed to avoid or delay cardioverter defibrillator implantation for the primary prevention of sudden cardiac death (Class I);

After the achievement of clinical and functional improvement, sacubitril/valsartan therapy should be continued and requires constant intake.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no external funding.

**Patient's consent.** The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

**Conflict of interest.** The authors declare no evident or potential conflict of interest related to the current article.



## REFERENCES

- McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121(7):722–730. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711
- Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):32. DOI: 10.1038/s41572-019-0084-1
- Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview. *Circ Res.* 2017;121(7):711–721. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812
- Bakalakov A, Ritsatos K, Anastasakis A. Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. *Hellenic J Cardiol.* 2018;59(5):254–261. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.05.008
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHAGuideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137–161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
- Kaur N, Pruthvi CR, Rohit M. Will introduction of ARNI reduce the need of device therapy in heart failure with reduced ejection fraction? *Egypt Heart J.* 2021;73(1):26. DOI: 10.1186/s43044-021-00152-x
- Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):263–276. DOI: 10.21037/cdt-20-302
- Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 years after PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):800–810. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.06.020
- D'Alessandra Y, Chiesa M, Carena MC, et al. Differential role of circulating microRNAs to track progression and pre-symptomatic stage of chronic heart failure: a pilot study. *Biomedicines.* 2020;8(12):597. DOI: 10.3390/biomedicines8120597
- Corrado E, Saladino A, Morgante G, et al. Reverse remodeling and arrhythmic burden reduction in a patient with an implantable cardioverter defibrillator treated with sacubitril/valsartan: Case report. *Clin Case Rep.* 2020;8(8):1349–1352. DOI: 10.1002/ccr3.2655
- Cameli M, Pastore MC, Pagliaro A, et al. Sacubitril/Valsartan in an elderly patient with heart failure: a case report. *Cardiology.* 2017;138(suppl 1):3–6. DOI: 10.1159/000484867
- Hu J, Wu Y, Zhou X, et al. Beneficial effects of Sacubitril/Valsartan at low doses in an Asian real-world heart failure population. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(4):445–451. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000873
- Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):167–176. DOI: 10.1007/s10741-018-9757-1
- Golukhova EZ, Gromova O, Grigoryan M, et al. Noninvasive predictors of malignant arrhythmias. *Cardiology.* 2016;135:36–42. DOI: 10.1159/000445881
- Balla C, Vitali F, Brieda A, et al. Predictors of cardiac arrhythmic events in non coronary artery disease patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):104. DOI: 10.1186/s12872-019-1083-6
- Lepojarvi ES, Huikuri HV, Piira OP, et al. Biomarkers as predictors of sudden cardiac death in coronary artery disease patients with preserved left ventricular function (ARTEMIS study). *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203363. DOI: 10.1371/journal.pone.0203363
- De Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):395–402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X
- Grant ADM, Chew DS, Howlett JG, Miller RJH. Cost-effectiveness of earlier transition to angiotensin receptor neprilysin inhibitor in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *CJC Open.* 2020;2(6):447–453. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.05.009

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies // *Circ. Res.* 2017. Vol. 121, No. 7. P. 722–730. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711
- Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019. Vol. 5, No. 1. P. 1–32. DOI: 10.1038/s41572-019-0084-1
- Braunwald E. Cardiomyopathies: an overview // *Circ. Res.* 2017. Vol. 121, No. 7. P. 711–721. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311812
- Bakalakov A., Ritsatos K., Anastasakis A. Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view // *Hellenic J. Cardiol.* 2018. Vol. 59, No. 5. P. 254–261. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.05.008

5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.* 2016. Vol. 18, No. 8. P. 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHAGuideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *Circulation.* 2017. Vol. 136, No. 6. P. 137–161. DOI: 10.1161 / CIR.0000000000000509
7. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371, No. 11. P. 993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
8. Kaur N., Pruthi C.R., Rohit M. Will introduction of ARNI reduce the need of device therapy in heart failure with reduced ejection fraction? // *Egypt. Heart J.* 2021. Vol. 73, No. 1. P. 1–26. DOI: 10.1186/s43044-021-00152-x
9. Schwinger R.H.G. Pathophysiology of heart failure // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021. Vol. 11, No. 1. P. 263–276. DOI: 10.21037/cdt-20-302
10. Docherty K.F., Vaduganathan M., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 years after PARADIGM-HF // *JACC Heart Fail.* 2020. Vol. 8, No. 10. P. 800–810. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.06.020
11. D'Alessandra Y., Chiesa M., Carena M.C. et al. Differential role of circulating microRNAs to track progression and pre-symptomatic stage of chronic heart failure: a pilot study // *Biomedicines.* 2020. Vol. 8, No. 12. P. 597. DOI: 10.3390/biomedicines8120597
12. Corrado E., Saladino A., Morgante G. et al. Reverse remodeling and arrhythmic burden reduction in a patient with an implantable cardioverter defibrillator treated with sacubitril/valsartan: Case report // *Clin. Case Rep.* 2020. Vol. 8, No. 8. P. 1349–1352. DOI: 10.1002/ccr3.2655
13. Cameli M., Pastore M.C., Pagliaro A. et al. Sacubitril/Valsartan in an elderly patient with heart failure: a case report // *Cardiology.* 2017. Vol. 138 Suppl 1. P. 3–6. DOI: 10.1159/000484867
14. Hu J., Wu Y., Zhou X. et al. Beneficial Effects of Sacubitril/Valsartan at low doses in an Asian real-world heart failure population // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2020. Vol. 76, No. 4. P. 445–451. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000873
15. Sauer A.J., Cole R., Jensen B.C. et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure // *Heart Fail. Rev.* 2019. Vol. 24, No. 2. P. 167–176. DOI: 10.1007/s10741-018-9757-1
16. Golukhova E.Z., Gromova O., Grigoryan M. et al. Noninvasive predictors of malignant arrhythmias // *Cardiology.* 2016. Vol. 135, No. 1. P. 36–42. DOI: 10.1159/000445881
17. Balla C., Vitali F., Brieda A. et al. Predictors of cardiac arrhythmic events in non coronary artery disease patients // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019. Vol. 19, No. 1. P. 104. DOI: 10.1186/s12872-019-1083-6
18. Lepojarvi E.S., Huikuri H.V., Piira O.P. et al. Biomarkers as predictors of sudden cardiac death in coronary artery disease patients with preserved left ventricular function (ARTEMIS study) // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, No. 9. P. e0203363. DOI: 10.1371/journal.pone.0203363
19. Diego C., González-Torres L., Núñez J.M. et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices // *Heart Rhythm.* 2018. Vol. 15, No. 3. P. 395–402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012
20. Halliday B.P., Wassall R., Lota A.S. et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial // *Lancet.* 2019. Vol. 393, No. 10166. P. 61–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X
21. Grant A.D.M., Chew D.S., Howlett J.G., Miller R.J.H. Cost-effectiveness of earlier transition to angiotensin receptor neprilysin inhibitor in patients with heart failure and reduced ejection fraction // *CJC Open.* 2020. Vol. 2, No. 6. P. 447–453. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.05.009

## AUTHORS INFO

**Viktor A. Snezhitskiy**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: vsnezh@mail.ru ORCID: 0000-0002-1706-1243;  
SPIN code: 1697-0116

\***Liudmila V. Kalatsei**, assistant, postgraduate student;  
e-mail: lkolotsey@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5211-709X;  
SPIN code: 8435-3422

**Marina Ch. Matyukevich**, postgraduate student;  
e-mail: marinamat0305@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-4890-2092

**Svetlana N. Grib**, Deputy Chief Physician;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

## ОБ АВТОРАХ

**Виктор Александрович Снежицкий**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vsnezh@mail.ru;  
ORCID: 0000-0002-1706-1243; SPIN-код: 1697-0116

\***Людмила Владимировна Колоцей**, ассистент, аспирант;  
e-mail: lkolotsey@mail.ru ORCID: 0000-0001-5211-709X;  
SPIN-код: 8435-3422

**Марина Чеславовна Матюкевич**, аспирант;  
e-mail: marinamat0305@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-4890-2092

**Светлана Николаевна Гриб**, заместитель главного врача;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



**Elena A. Snezhickaya**, Head of the Diagnostic Department;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Galina A. Madekina**, Head of the Department;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Zhanna G. Epifanova**, cardiologist;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Elena N. Chernaya**, cardiologist;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Елена Анатольевна Снежицкая**, заведующий диагностическим отделением; e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Галина Александровна Мадекина**, заведующий отделением;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Жанна Георгиевна Епифанова**, врач-кардиолог;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

**Елена Николаевна Черная**, врач-кардиолог;  
e-mail: kardio@mail.grodno.by

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71371>

## Postabaltive Pericarditis in Patient with a Prior History of Rheumatic Disease: a Case Report

Evgeny G. Zhelyakov<sup>1</sup>, Andrey V. Ardashev<sup>1</sup>, Armen A. Kocharian<sup>2</sup>, Mikhail L. Ginsburg<sup>3</sup>, Elena Daniels<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Federal Scientific and clinical centre of Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Lubertsy Region Hospital No. 2, Moscow, Russia

A 60 year-old male with a previous (40 years ago) history of rheumatic carditis without valve involvement and 5 years history of paroxysmal atrial fibrillation underwent ablation (PV isolation with roof and mitral isthmus lines). The following day patient developed AF episode with severe mid-sternal chest pain with widespread concave ST elevation throughout most of the limb leads (I, II, III, aVL, aVF) and precordial leads (V2-6). Serum troponin I was 87.2 ng/ml with a creatinine concentration of 0.88 mg/dl and hemoglobin level of 15 g/dl. 2D transthoracic echocardiogram excluded wall motion abnormalities, or significant pericardial effusions. Recurrence of acute rheumatic fever was excluded based on revised Jones criteria. Careful analysis of ECG allowed us to recognize the ECG criteria of pericarditis and to avoid unnecessary emergent coronary angiography. Ultimately, the patient was diagnosed with pericarditis. After diagnosis, the patient's presenting symptoms resolved with treatment including sotalol 160 mg per day, nonsteroidal anti-inflammatory agents.

**Conclusions:** This is the first reported case study of post-cardiac ablation pericarditis in patient with prior history of rheumatic carditis.

**Keywords:** Postabaltive pericarditis; paroxysmal atrial fibrillation; ablation; complications of ablation.

**To cite this article:**

Zhelyakov EG, Ardashev AV, Kocharian AA, Ginsburg ML, Daniels E. Postabaltive pericarditis in patient with a prior history of rheumatic disease: a case report. *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):49–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71371>

Received: 08.06.2021

Accepted: 07.07.2021

Published: 20.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71371>

## Случай развития перикардита после проведения радиочастотной абляции у пациента с предшествующим ревматическим анамнезом

Е.Г. Желяков<sup>1</sup>, А.В. Ардашев<sup>1</sup>, А.А. Кочарян<sup>2</sup>, М.Л. Гинзбург<sup>3</sup>, Е. Даниэльс<sup>3</sup><sup>1</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;<sup>2</sup> Федеральный Научно-клинический центр ФМБА России, Москва, Россия;<sup>3</sup> Областная больница № 2, Люберцы, Московская область, Россия

Представлен клинический случай развития острого перикардита после проведения радиочастотной абляции пароксизмальной фибрилляции предсердий у 60-летнего мужчины с указаниями в анамнезе на перенесенный ранее (40 лет назад) ревматический кардит без поражения клапанов. Пациенту была выполнена РЧА в левом предсердии (изоляция устьев всех легочных вен, линейные воздействия в области свода и митрального перешейка). На следующий день у пациента развился эпизод ФП, сопровождавшийся выраженной болью в области грудины и изменениями на ЭКГ — подъемом сегмента ST в отведениях I, II, III, AVL, aVF и прекардиальных отведений (V2-6). Уровень тропонина I составлял 87,2 нг/мл, креатинина — 0,88 мг/дл, гемоглобина — 15 г/дл. Трансторакальная эхокардиография не выявила наличие значимого выпота в перикардиальной сумке и участков гипо и акинеза миокарда левого желудочка. Рецидив острой ревматической лихорадки был исключен на основании пересмотренных критериев Джонса. Тщательный анализ ЭКГ позволил нам распознать ЭКГ-критерии перикардита и избежать ненужной экстренной коронарной ангиографии. В конечном счете пациенту был установлен диагноз перикардит. Пациенту было проведено лечение нестероидными противовоспалительными препаратами средства, которое привело к эффективному купированию болевого синдрома и разрешению воспалительного процесса в перикарде.

**Ключевые слова:** перикардит; ревматизм; фибрилляция предсердий; радиочастотная абляция.

### Как цитировать:

Желяков Е.Г., Ардашев А.В., Кочарян А.А., Гинзбург М.Л., Даниэльс Е. Случай развития перикардита после проведения радиочастотной абляции у пациента с предшествующим ревматическим анамнезом // Cardiac Arrhythmias. 2021. Т. 1, № 1. С. 51–56. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar71371>

## INTRODUCTION

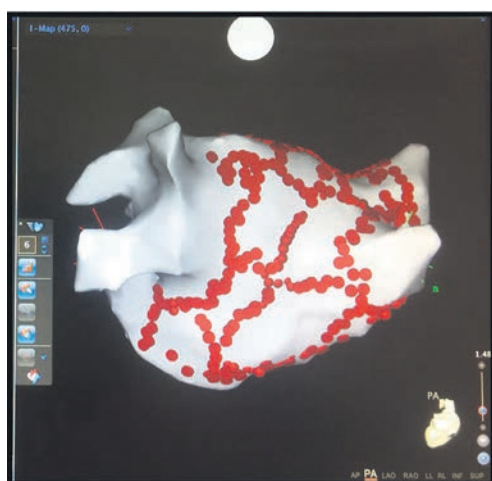
Nowadays catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is the most effective rhythm control option. The benefits of their use in clinical practice far outweigh the potential risks associated with the complications. It is noteworthy that in the period from 2005 to 2012 (the so-called period of the development of the ablation technique), the overall incidence of complications linked with intervention was from 3.9 to 6% [1]. In the works published in recent years, there is a significant increase in the percentage of complications (from 10.5 to 16.3%) associated with the interventional treatment of AF [2]. This is due to the fact that in the early 2000s, complications of ablation were defined as conditions that led to irreversible consequences in the patient's clinical status (for example, stroke) or required urgent surgical and/or interventional intervention. Also among the possible explanations for the increase in the proportion of complications is the introduction into clinical practice of clear definitions of what should be considered a complication and their classification, published in 2012 [1]. No less interesting, in our opinion, is the evolution of the structure of complications. In particular, the number of cases of pulmonary venous stenosis has significantly decreased over the past 20 years, which is associated with the current trend towards antral ablation. It is noteworthy that the widespread introduction of the cryoablation method into clinical practice has led to the appearance of such complications that were previously extremely rare. From 2005 to 2018, there was at least a fourfold increase in the number of cases of diaphragmatic nerve palsy [3]. In particular, the data from the register of all catheter interventional interventions performed for AF in Germany in 2014 indicate that this complication occurred in 21 cases (0.4%) during cryoablation and in none when using radiofrequency energy [4].

It is also interesting that inflammatory changes in the pericardium associated with ablation have been registered as complications recently [5]. Moreover, in none of the cases described was there any mention of the patient's previous rheumatism.

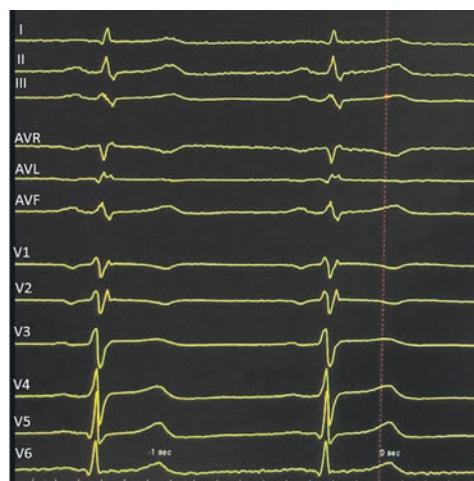
## CASE REPORT

60 years old male was admitted to our clinic on 03 March 2017 for ablation of symptomatic (EHRA-II) paroxysmal AF. Until 2017, combined antiarrhythmic therapy (sotalol 120 mg/day and allapinine 50 mg/day) allowed for effective control of sinus rhythm (AF paroxysms occurred 2-3 times a year). The patient noticed an increase in the frequency of AF events (2-3 episodes per month) in the last three months. The patient's medical history indicated a diagnosis of rheumatism established at the age of 20 (polyarthritis and rheumatic myocarditis). Subsequent dynamic follow-up by a rheumatologist, as well as repeated echocardiographic studies, did not reveal rheumatic signs of the heart valves. Before ablation we excluded an unstable variant of coronary artery disease, thyroid dysfunction and the activity of the rheumatic process. Patient was treated with anticoagulants (xarelto 20 mg/day) 1 month before the ablation.

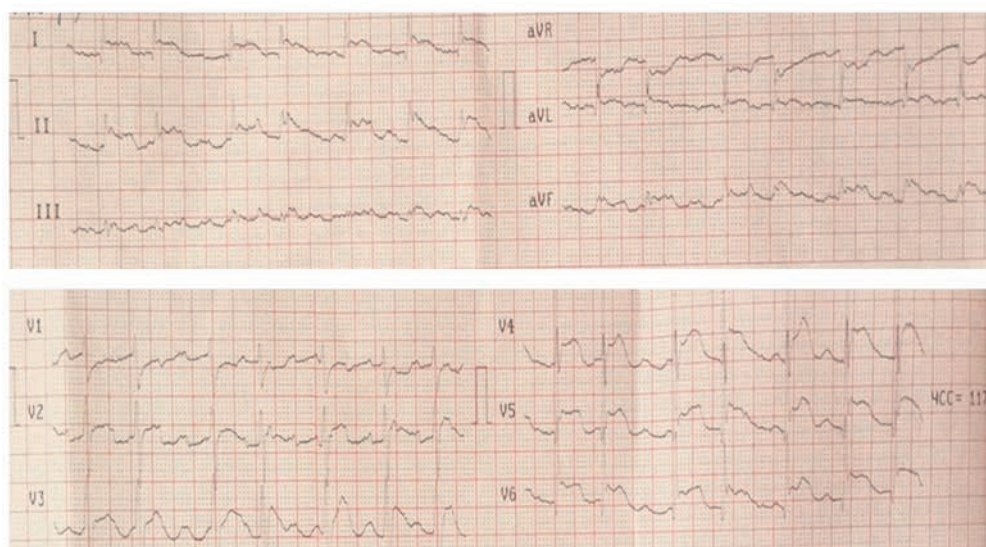
On 04.03.17, we performed ablation of AF using the CARTO system, which included antral isolation of all pulmonary veins, lines in the mitral isthmus and left atrial roof, as well as modification of the arrhythmia substrate at the posterior wall (Fig. 1). Transthoracic echocardiographic no revealed of pericardial effusion next morning and patient was discharged with recommendations for taking sotalol 80 mg/day, allapinine 25 mg at night and xarelto 20 mg. At discharge, the ECG recorded a sinus rhythm without changes in the ST segment (Fig. 2).



**Fig. 1.** 3-D reconstruction of the left atrium (posterior view). Brown dots are areas of ablation applications applied along the perimeter of all the pulmonary veins, of the mitral isthmus and the roof of the left atrium, as well as the modification of the substrate of the posterior wall of the left atrium.



**Fig. 2.** 12 surface ECG leads recorded at discharge from the hospital on the day after ablation



**Fig. 3.** 12 surface ECG leads registered at the onset of the pericarditis. Atrial fibrillation with a ventricular activation rate of 117 per minute. Note to the diffuse elevation of the ST segment, which is verified in all leads, with the exception of leads III, aVR and V1 without pathological Q waves and a reciprocal decrease in the ST segment. Also there is Spodick sign - a downward direction from the top of the T wave to the atrial fibrillation waves f (see leads I, II, V4-V6).

In the morning of 06 March 2017, the patient had a severe pain in the heart area and palpitations. ECG showed atrial flutter, ST segment elevation in leads I, II, AVL, as well as in the precordial leads (Fig. 3). The patient was admitted to the hospital with suspected acute myocardial infarction. Serum troponin I was 87.2 ng/ml, creatinine level of 0.88 mg/dl and hemoglobin level of 15 g/dl. 2D transthoracic echocardiography excluded wall motion abnormalities, or significant pericardial effusions (150 ml).

According to the results of the examination, the patient revealed exudative pericarditis. Careful ECG analysis allowed us to exclude the diagnosis of acute coronary syndrome. In this regard, it was decided not to perform coronarography.

Against the background of the therapy (xarelto 20 mg, sotalol 120 mg, spironolactone 25 mg, ibuprofen 600 mg, omeprazole 20 mg), the patient's condition improved: the sinus rhythm was restored, the blood pressure was in the range of 100–110/70 mmHg, heart rate 56 per minute. According to repeated transthoracic echocardiography the dynamics showed a decrease in pericardial effusion to 50 ml, the patient was discharged after 10 days. Subsequent clinical 1 and 3 month follow up after ablation did not reveal signs and symptoms of pericarditis or activation of the rheumatic process, although rare episodes of AF remained.

## DISCUSSION

### Complications of ablation

Today, catheter ablation is the most effective method of controlling sinus rhythm in patients with AF [6, 7].

The half of the patients after ablation of AF have a pericardial reaction [10] with a small amount of fluid in

the pericardium which manifest of discomfort in the chest area. As a rule, this symptoms resolve within the natural course of the postoperative period and is not considered as a complication of procedure. It is based on the development of limited pericarditis, which occurs as a result of transmural damage of the atrial myocardium and inflammation of the pericardium. Transthoracic echocardiography may verify a small amount of fluid in the pericardial cavity. This symptom usually resolves within the first few days after ablation without special treatment [1, 6]. Much less often pericarditis requires special treatment. According to the German national registry, which included 33,353 patients who had ablation for AF and/or typical atrial flutter, the diagnosis of pericarditis, which required special treatment, was established from 1.7 to 4% of cases [4]. As a rule, pericarditis can occur acutely (in the first days) after interventional intervention [5] or delayed (in the period from 18 days to 3 months) after RFA (Dressler syndrome) [8]. In most cases, the inflammatory reaction of the pericardium manifests itself in the form of effusive pericarditis, which can be complicated by cardiac tamponade. Isolated cases of constrictive pericarditis and pericarditis after hemotamponade resolution have been described [9]. An analysis of publications on RFA in patients with rheumatism indicates that the frequency of pericarditis does not differ from that in patients with a different etiology of arrhythmic syndrome [5, 8, 9].

### Differential diagnosis of acute pericarditis

The onset of acute pericarditis is often manifested by severe pain syndrome in the chest area and gives every reason to assume the possible development of a myocardial infarction with ST-segment elevation. In this regard, conducting a quick and correct differential diagnosis is key to choosing an adequate treatment strategy. In this publication,



we would like to focus the attention on ECG changes that occur in pericarditis, which are different from ECG signs of myocardial infarction with ST segment elevation [10]. A characteristic ECG manifestation of the initial phase of acute pericarditis is diffuse elevation of the ST segment, which is verified in almost all leads, with the exception of leads III, aVR, and V1, and indicates the involvement of the epicardium in the pathological process (subepicardial damage) (see Fig. 3). Another ECG sign of pericarditis is the appearance of similarity of leads I and II (see Fig. 3), whereas in lower myocardial infarction, leads II and III become similar. Attention is drawn to the appearance of the Spodick symptom — a downward direction from the top of the T wave to the P wave, which is often determined in many leads in patients with acute pericarditis. Against the background of sinus rhythm in pericarditis, there is a depression of the PR segment in most leads from the extremities and thoracic leads (a manifestation of atrial damage), with a rise in the PR segment in the AVR lead [11].

In contrast to ST-segment elevation myocardial infarction, acute pericarditis shows no foci of ST-segment changes, no Q-waves, and no reciprocal ST-segment decline.

In some cases, ECG signs of early repolarization syndrome may resemble changes in acute pericarditis (ST segment elevation with downward concavity and positive T teeth). The differential diagnostic criterion that allows us to distinguish these states from each other is the ratio of the ST segment elevation and the T wave amplitude in the V6 lead. If this value is  $> 0.25$ , then pericarditis is assumed, and if  $< 0.25$ , then early ventricular repolarization is assumed.

## CONCLUSION

Despite the tendency to reduce the frequency of complications associated with AF ablation, cardiologists should be wary of relapse of acute pericarditis as a differential diagnosis with rheumatic fever, especially in patients with a history of previous rheumatism.

## REFERENCES

1. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17(3):370–378. DOI: 10.1093/europace/euu376
2. Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1303–1306. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw564
3. Miyazaki S, Tada H. Complications of cryoballoon pulmonary vein isolation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(1):60–64. DOI: 10.15420/aer.2018.72.2
4. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. German ablation registry: Cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation—One-year outcome data. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):836–844. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.007
5. Orme J, Eddin M, Loli A. regional pericarditis status post cardiac ablation: a case report. *N Am J Med Sci*. 2014;6(9):481–483. DOI: 10.4103/1947-2714.141653
6. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32–38. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.859116
7. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261–1274. DOI: 10.1001/jama.2019.0693
8. Luckie M, Jenkins N, Davidson NC, Chauhan A. Dressler's syndrome following pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Acute Card Care*. 2008;10(4):234–235. DOI: 10.1080/17482940701843722
9. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet*. 2004;363(9410):717–727. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15648-1
10. Surawicz B, Lasserter KC. Electrocardiogram in pericarditis. *Am J Cardiol*. 1970;26(5):471–474. DOI: 10.1016/0002-9149(70)90704-6
11. Spodick DH. Diagnostic electrocardiographic sequences in acute pericarditis: Significance of PR segment and PR vector changes. *Circulation*. 1973;48(3):575–580. DOI: 10.1161/01.cir.48.3.575

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hakalahti A., Biancari F., Nielsen J.C., Raatikainen M.J. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis // *Europace*. 2015. Vol. 17, No. 3. P. 370–378. DOI: 10.1093/europace/euu376
2. Arbelo E., Brugada J., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry // *Eur. Heart J*. 2017. Vol. 38, No. 17. P. 1303–1306. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw564
3. Miyazaki S., Tada H. Complications of cryoballoon pulmonary vein isolation // *Arrhythm. Electrophysiol. Rev*. 2019. Vol. 8, No. 1. P. 60–64. DOI: 10.15420/aer.2018.72.2
4. Schmidt M., Dorwarth U., Andresen D. et al. German ablation registry: Cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial



fibrillation One-year outcome data // *Heart Rhythm*. 2016. Vol. 13, No. 4. P. 836–844. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.007

5. Orme J., Eddin M., Loli A. regional pericarditis status post cardiac ablation: a case report // *N. Am. J. Med. Sci.* 2014. Vol. 6, No. 9. P. 481–483. DOI: 10.4103/1947-2714.141653

6. Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010. Vol. 3, No. 1. P. 32–38. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.859116

7. Packer D.L., Mark D.B., Robb R.A. et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. The CABANA Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. Vol. 321, No. 13. P. 1261–1274. DOI: 10.1001/jama.2019.0693

8. Luckie M., Jenkins N., Davidson N.C., Chauhan A. Dressler's syndrome following pulmonary vein isolation for atrial fibrillation // *Acute Card. Care*. 2008. Vol. 10, No. 4. P. 234–235. DOI: 10.1080/17482940701843722

9. Troughton R.W., Asher C.R., Klein A.L. Pericarditis // *Lancet*. 2004. Vol. 363, No. 9410. P. 717–727. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15648-1

10. Surawicz B., Lasseter K.C. Electrocardiogram in pericarditis // *Am. J. Cardiol.* 1970. Vol. 26, No. 5. P. 471–474. DOI: 10.1016/0002-9149(70)90704-6

11. Spodick D.H. Diagnostic electrocardiographic sequences in acute pericarditis: Significance of PR segment and PR vector changes // *Circulation*. 1973. Vol. 48, No. 3. P. 575–580. DOI: 10.1161/01.cir.48.3.575

## AUTHORS INFO

**\*Evgeny G. Zhelyakov**, MD, e-mail: zheleu@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1865-8102

**Andrey V. Ardashev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: ardashev@yahoo.com; SPIN: 9336-4712

**Armen A. Kocharian**, MD; e-mail: armenkocharian@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7937-4686

**Mikhail L. Ginsburg**, doctor of medical sciences; e-mail: ginsburgMikh@mail.ru

**Elena Daniels**, physician; e-mail: elenadahiels@yandex.ru

## ОБ АВТОРАХ

**\*Евгений Геннадьевич Желяков**, кандидат медицинских наук; e-mail: zheleu@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1865-8102

**Андрей Вячеславович Ардашев** доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ardashev@yahoo.com; SPIN-код: 9336-4712

**Кочарян Армен Артурович** врач хирург; e-mail: armenkocharian@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7937-4686

**Гинзбург Михаил Львович**, доктор медицинских наук; e-mail: ginsburgMikh@mail.ru

**Елена Даниэльс**, врач; e-mail: elenadahiels@yandex.ru

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку