

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бадыкова Елена Альбертовна

**Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и генов
соединительной ткани при синдроме слабости синусового узла**

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.05 – кардиология

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.Ш. Загидуллин

Уфа – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	11
1.1 Синдром слабости синусового узла.	11
1.2 Влияние вариантов синдрома слабости синусового узла на неблагоприятные сердечно-сосудистые события.	27
1.3 Влияние режимов стимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла на риск возникновения фибрилляции предсердий. . .	29
1.4 Генетические аспекты синдрома слабости синусового узла.	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.	37
2.1 Общая характеристика исследуемой группы пациентов с СССУ. .	38
2.2 Методы общеклинических и специальных исследований	40
2.3 Наблюдение за пациентами с имплантированным ЭКС.	41
2.4 Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС в зависимости от варианта синдрома.	44
2.5 Математическое моделирование сердечно-сосудистых исходов. .	45
2.6 Дизайн молекулярно-генетического исследования	47
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.	52
3.1 Клинико-морфологическая характеристика пациентов с синдромом слабости синусового узла.	52
3.2 Анализ отдаленных сердечно-сосудистых событий у больных с синдромом слабости синусового узла и создание модели выживаемости.	57
3.3 Анализ влияния режима стимуляции на риск развития фибрилляции предсердий у больных с синдромом слабости синусового узла . .	70
3.4 Анализ ассоциации наследственной предрасположенности с синдромом слабости синусового узла.. . . .	77

3.5 Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием синдрома слабости синусового узла	78
3.6 Изучение ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием СССУ в зависимости от варианта синдрома.	85
ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	92
Выводы.	102
Практические рекомендации.	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы. Синоатриальный (СА) или синусовый узел (СУ) является естественным кардиостимулятором сердца [76]. Расположенный в правом предсердии, он автоматически производит циклическую электрическую активность, чтобы инициировать каждое сердцебиение при нормальном синусовом ритме. Дисфункция СУ, также известная как «синдром слабости синусового узла» (СССУ), может проявляться патологической брадикардией и асистолическими паузами. В результате СССУ возникают симптомы, характерные для пониженной церебральной перфузии, такие как головокружение и обморок. Тем не менее, ранний СССУ может быть латентным и может оставаться бессимптомным. Имплантация электрокардиостимуляторов (ЭКС) является единственным эффективным методом лечения. СССУ является наиболее распространенной причиной имплантации данных устройств [10].

До настоящего времени в доступной литературе не было представлено долгосрочного анализа неблагоприятных сердечно-сосудистых конечных точек в зависимости от варианта синдрома и ритма сердца после установки ЭКС.

Хотя СССУ может возникнуть у любого человека, включая новорожденных, частота его возникновения увеличивается с возрастом. Идиопатические дегенеративные заболевания, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфекционные, воспалительные, инфильтративные процессы приводят к изменениям СУ и проводящей системы сердца. Влияния лекарственных препаратов и нейрокардиальные рефлекторные влияния являются внешними причинными факторами развития патологии СУ [17].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным видом аритмий. По данным знаменитого 38-летнего Фремингеймского исследования, ФП чаще встречается у лиц старше 60 лет и составляет 6–8%, а у людей старше 70–79 лет наблюдается более чем у 11% обследованных [164]. По данным D.B. Shaw

(1980), у пациентов с СССУ без имплантированного кардиостимулятора частота встречаемости ФП достигает 50%. В настоящее время наблюдается рост количества имплантаций ЭКС и заболеваемости ФП, однако выбор режима стимуляции, предотвращающего развитие тахикардии, остается предметом дискуссий.

За последние 20 лет получены результаты, значимые для понимания молекулярных основ многих патологий, что связано с развитием международной программы «Геном человека» [14]. Новые данные позволяют улучшить перспективы выявления генов предрасположенности к различным заболеваниям [5].

Таким образом, существует необходимость изучения клинических особенностей СССУ, долгосрочного анализа неблагоприятных сердечно-сосудистых конечных точек, риска развития фибрилляции предсердий в зависимости от режима кардиостимуляции, а также генетических предикторов синдрома.

Цель исследования: улучшить диагностику неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и изучить генетические особенности синдрома слабости синусового узла.

Задачи исследования:

1. Провести анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором.

2. Разработать предикторную математическую модель оценки развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с синдромом слабости синусового узла в зависимости от варианта синдрома слабости синусового узла.

3. Изучить влияние режима стимуляции на развитие фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла.

4. Оценить частоту полиморфных вариантов генов-кандидатов *CHRM2 rs2350782*, *SYT10 rs7980799*, *MYH6 rs365990*, *FNDC3B rs9647379*, *MIR146A rs2910164*, *MIR196A2 rs11614913* при синдроме слабости синусового узла.

Научная новизна исследования:

1. На большом количестве пациентов с синдромом слабости синусового узла в течение длительного периода времени изучены отдаленные сердечно-сосудистые события в зависимости от варианта СССУ.
2. Выполнено математическое моделирование выживаемости пациентов с синдромом слабости синусового узла и имплантированным ЭКС. Созданы модели выживаемости на основании факторов риска, вариантов синдрома и типов ЭКС.
3. Изучено влияние режимов стимуляции предсердий на риск возникновения фибрилляции предсердий, а также ее влияние на неблагоприятные сердечно-сосудистые события.
4. Оценены генетические особенности пациентов с синдромом слабости синусового узла в сравнении с пациентами контрольной группой.

Теоретическая и практическая значимость работы. Были исследованы генетические маркеры СССУ в сравнении с контрольной группой, что позволит выделить гены, актуальные для СССУ, и разработать рекомендации по раннему выявлению синдрома. Также были изучены неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СССУ после имплантации ЭКС.

Данные, полученные из диссертационного исследования используются в учебно-методической работе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Разработанную математическую модель планируется использовать в кардиологических отделениях медицинских организаций г. Уфы.

Методология и методы диссертационного исследования. Методологической основой научно-квалификационной работы послужили современные литературные данные российских и зарубежных ученых по проблеме нарушений ритма сердца. Первый этап исследования состоял из обработки полученных литературных данных. Имплантация системы кардиостимуляции была проведена

в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) Республиканский Кардиологический Центр (РКЦ) г. Уфа. Динамические наблюдения за пациентами после имплантации ЭКС проводилось на базе консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ РКЦ.

В проспективном исследовании было проанализировано 610 историй болезни больных с СССУ и имплантированным ЭКС. С помощью полученной информации сформирован регистр. Конечными точками были выбраны следующие события: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, смерть и госпитализация (связанная и не связанная с поражением сердечно-сосудистой системы). Неблагоприятные сердечно-сосудистые события отслеживались с использованием системы медицинской статистики «Промед», а также во время контрольных осмотров в консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ РКЦ.

Анализ полиморфных вариантов предварительно отобранных генов проведен у 284 пациентов с СССУ и у 243 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование одобрено экспертным советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинами Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистический анализ результатов наблюдения был проведен с помощью пакета “Statistica 10.0”. Относительные значения были представлены в виде процентов. Данные представлены в виде средних значений (M) и ошибки средней квадратичной (m). В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался непараметрический тест Манна-Уитни. Различия определялись как достоверные при $p < 0,05$. Математическое моделирование выживаемости анализируемых пациентов было проведено с помощью регрессионного уравнения анализа выживаемости, который позволяет выделить влияние имеющихся факторов на функцию выживаемости, был построен график функций выживаемости, оцененный при помощи метода Каплана-Майера.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В структуре регистра пациентов с CCCУ (n=610) встречались синусовая брадикардия (64%), СА блокада III степени и отказ СУ (20%), СА блокада II степени (13%) и синдром «тахи-бради» (3%).

2. При долгосрочном наблюдении после имплантации ЭКС ($39,7 \pm 0,8$ мес.) наиболее неблагоприятной в отношении смертности была группа с отказом СУ+СА блокада III степени (16,9%, $p=0,048$), а частота госпитализаций, инфарктов миокарда и инсультов не различалась ($p>0,05$).

3. У пациентов с CCCУ после имплантации ЭКС, у которых преобладал синусовый ритм частота смертельных исходов ($p=0,228$), инфарктов миокарда ($p=0,328$), инсультов ($p=0,117$) и госпитализаций ($p=0,703$) не отличались по сравнению с ритмом ЭКС.

4. У больных с CCCУ с имплантированным ЭКС СА блокада III степени и отказ СУ увеличивают риск смертности в 2,7 раза (ДИ 1,56-4,67, $p=0,05$).

5. ЭКС в режиме VVI показали тенденцию к увеличению риска развития фибрилляции предсердий (21%) по сравнению с и двухкамерной DDD (15,5%) и предсердной AAI (12,7%), $p>0,05$. Наличие фибрилляции предсердий в анамнезе и ее развитие после имплантации ЭКС увеличивало смертность больных с CCCУ ($p<0,001$).

6. У женщин с CCCУ выявлены генетические ассоциации генотипа G/G гена фибронектина FNDC3B rs9647379 (OR=0,49 95%CI 0,26-0,95) и у мужчин – генотипа T/C гена мускаринового рецептора типа 2 CHRM2 (OR=0,49 95%CI 0,26-0,95).

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации (председатель комиссии д.м.н., профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф БГМУ Кильдебекова Р.Н., члены ко-

миссии: д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней БГМУ Зулкарнеев Р.Х., д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии БГМУ Бузаев И.В.) пришла к выводу, что все материалы научно-квалификационной работы получены лично автором и являются достоверными, автор непосредственно принимала участие на всех этапах выполненного исследования. Текст диссертации также написан лично аспирантом.

Апробация научных результатов. Данные, полученные за время проведения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на Московском Конгрессе Кардиологов (Москва, 2017); 24-й Ежегодной конференции кардиологов (Барселона, Испания, 2018); I Российско-Китайском Конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); 10-й Ежегодной научной сессии Корейского общества сердечного ритма (Сеул, Южная Корея, 2018); EHRA (Лиссабон, Португалия, 2019), Всероссийской конференции с международным участием «Каспийские встречи: диалоги специалистов о наджелудочковых нарушениях ритма сердца» (Астрахань, 2019); VIII Съезде аритмологов (Томск, 2019). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета лечебного факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 24 декабря 2015 года, протокол № 9.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования используются в учебно-методической деятельности кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Полученные данные и математическая модель используется в лечебном процессе профильных медицинских организаций (ГБУЗ РКЦ, Клинике БГМУ).

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовала во всех этапах диссертационного исследования: в планировании научно-квалификационной работы, изучении научной литературы по изучаемой патологии, сборе материала, необходимого для анализа данных, получение результатов, написании самой

диссертации, а также статей и тезисов по теме диссертации. Автором лично проведен анализ 610 историй болезней. Обработка полученной информации и математическое моделирование были сделаны совместно с сотрудниками кафедры математических методов в экономике Института экономики, финансов и бизнеса Башкирского государственного университета.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертация соответствует шифру специальности 14.01.05 – кардиология. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для молодых докторов медицинских наук 2015–2016 гг. (руководитель гранта – д.м.н., профессор Загидуллин Н.Ш.).

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности – 14.01.05 – кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, следующим пунктам паспорта специальности ВАК: 7 – Нарушения ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда, 11 – Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний, 14 - Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний.

Публикации по теме диссертации. Основные результаты исследования и положения диссертации изложены в 14 публикациях, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 8 рисунками. Работа состоит из введения, основной части, заключения, списка условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель включает 173 источников, в том числе 59 отечественных и 114 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Краткие сведения о синдроме слабости синусового узла

Синдром слабости синусового узла (СССУ) является патологией, при которой происходит недостаточная генерация потенциала действия клетками СУ, и характеризуется его дисфункцией. СССУ не является заболеванием с определенной этиологией и патогенезом, а представляет набор условий, при которых электрокардиограмма (ЭКГ) указывает на дисфункцию синусового узла. Термин «СССУ» является равноценным термину «дисфункция синусового узла» (ДСУ), но предполагает наличие клинических проявлений брадикардии.

Синусовый узел является водителем ритма I порядка, он расположен в стенке правого предсердия, рядом с устьем верхней полой вены в пограничной борозде, что подтверждается многими исследователями [98]. Другое мнение было у J. Hadson et al., которые считали, что синусовый узел располагается подкожнообразно возле места соединения верхней полой вены и гребня ушка правого предсердия [82].

В структуре СУ можно выделить головную часть, тело и хвостовую часть. Начинается узел эпикардially, затем постепенно внедряется в миокард и в хвостовой части находится уже интрамиокардially, имеет размер в длину 10–15 мм, в ширину 2–5 мм, в толщину 1,5–2 мм, при этом может быть различной формы.

Эмбриогенез синусового узла. В настоящее время ученые считают, что на ранних стадиях эмбрионального развития в области впадения верхней полой вены в предсердие можно выделить отличающийся по гистологии участок. На ранних стадиях развития плода этот участок больше, чем СУ у новорожденного [69].

По мере роста сердца, область СУ не увеличивается, в отличие от предсердий. Таким образом, относительно к ткани предсердий водитель ритма I порядка становится меньше. Соединительная ткань окружает СУ с самого начала развития. С ростом плода количество соединительной ткани также возрастает [25].

Иннервация синусового узла. СУ хорошо иннервирован холинергическими и адренергическими волокнами. На функцию автоматизма СУ воздействуют правосторонние блуждающий и симпатический нервы, которые вызывают отрицательный и положительный хронотропные эффекты соответственно [20]. Место самой большой чувствительности к ацетилхолину находится в центре СУ, где, скорее всего, возрастает плотность мускариновых холинорецепторов [160].

Ацетилхолин замедляет проводимость в центре узла и удлиняет период рефрактерности. Норадреналин не влияет на скорость проведения импульса в СУ, но укорачивает функциональный рефрактерный период (ФРП) в центральной части СУ и в прилегающих волокнах. Медиаторы вегетативной нервной системы нервов влияют на «пластичность» СУ, на его способность реагировать на самые различные раздражители [133].

Автоматизм синоатриального узла. Клетки СУ имеют взаимодействующую комбинацию мембранных ионных каналов, так называемые «мембранные часы», и внутриклеточные механизмы обработки кальция, «кальциевые часы», которые приводят к «диастолической деполяризации», то есть к автоматической деполяризации, которая происходит во время фазы реполяризации между сокращениями (также называется «фаза 4» потенциала действия). Фаза 4 диастолической деполяризации служит для доведения мембранного потенциала до порогового потенциала для следующего импульса и является ключом к автоматизму СУ. На рисунке 1 показаны фазы с 0 по 4 потенциала действия СУ и суммированные временные характеристики мембранных и кальциевых часов.

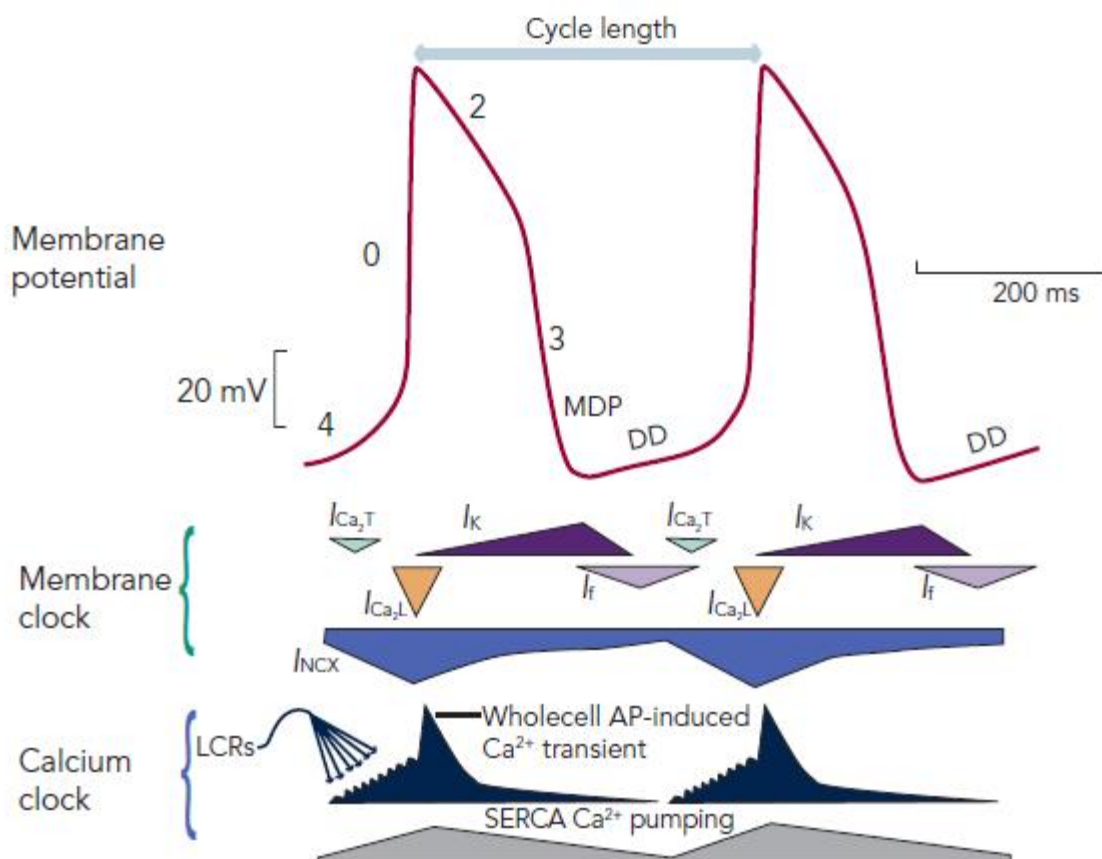


Рисунок 1 – Мембранные и кальциевые часы

Три мембранных ионных тока являются ключевыми для мембранных часов – активируемого гиперполяризацией тока (I_{f}), медленный и быстрый компонент задержанного выпрямляющего калиевого тока (I_{Kr} и I_{K1}). I_{f} представляет собой входящий неселективный Na^{+} и K^{+} ток, который проходит через мембранные каналы HCN, активируемые гиперполяризацией и регулируемые циклическими нуклеотидами. Он активируется на ранней стадии 4 (диастола), когда клетка гиперполяризована, и, таким образом, это способствует ранней диастолической деполяризации. В дополнение к этому, чувствительные к напряжению каналы HCN регулируются передачей сигналов 3'-5'-циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Это является важным путем регуляции частоты сердечных сокращений вегетативной нервной системой [145, 150].

Для того чтобы деполяризовать клетку, противоположные реполяризационные токи K^+ (которые обычно возвращают рабочие кардиомиоциты обратно к стабильному потенциалу покоя) должны отсутствовать или уменьшаться. Калиевый ток IK_1 отвечает за поддержание стабильного мембранного потенциала покоя в рабочем миокарде, но он отсутствует в СУ. Без IK_1 , мембранный потенциал СУ является лабильным, что является ключом к ранней диастолической деполяризации [151]. Наконец, IK_r отвечает за реполяризацию рабочих клеток миокарда после начального подъема. Этот ток присутствует в клетках СУ, и его спад способствует ранней диастолической деполяризации [76].

Роль фиброза в структуре и функционировании СУ. Нормальная функция сердца обеспечивается содружественной работой кардиомиоцитов и фибробластов. Известно, что кардиомиоциты обеспечивают функцию пейсмекера, а фибробласты отвечают за организацию клеточного каркаса и поддержание правильной трехмерной структуры и, следовательно, обеспечивают нормальную механическую функцию. Кроме того, фибробласты вносят важный вклад в однородность возбудимого субстрата, а также в непрерывную и своевременную электрическую активацию миокарда. В здоровом сердце соотношение фибробластов к кардиомиоцитам составляет примерно три к одному, такое соотношение не вызывает аритмогенного эффекта. Есть предположение, что кардиомиоциты играют решающую роль в предсердном аритмогенезе, а роль соединительной ткани в этом вопросе дискутируется [133].

Клетки СУ отличаются по гистологии от рабочих кардиомиоцитов: они меньше по размеру и сгруппированы в пучки, погруженные в фиброзный матрикс. Вокруг узла имеется переходная зона, уходящая в миокард, окружающий устье верхней поллой вены и пограничный гребень [70].

Клетки водителя ритма I порядка располагаются случайным образом, но сохраняют веретенообразную форму. Они характеризуются слабым развитием сократительного аппарата и хаотичным расположением митохондрий. Перинодальная область, состоящая из клеток с упорядоченными мышечными фибриллами и большим количеством нексусов, по своим электрофизиологическим свой-

ствам также занимает промежуточное положение между узловыми и сократительными клетками [27].

Синусовый узел представляет собой гетерогенную многокамерную структуру, характеризующуюся кластерами специализированных кардиомиоцитов, заключенных в цепи соединительной ткани, которая состоит из комбинации коллагена, эластина и фибробластов. Эта фиброзная матрица обеспечивает механическую защиту узла и электрически изолирует его пейсмекерные клетки от окружающего предсердного миокарда, тем самым эффективно регулируя нормальный синусовый ритм [81, 98].

Интранодальный фиброз становится важным модулятором структурной и функциональной целостности СУ. В сердце взрослого человека жировая ткань и фиброз изолируют узел от гиперполяризующего эффекта окружающего предсердия, электрическая связь между ними ограничена отдельными проводящими путями. Количество фиброза в пределах СУ обратно пропорционально частоте сердечных сокращений, в то время как возраст и размер сердца прямо пропорциональны фиброзу. Патологическое количество фиброза в пределах узла может привести к дисфункции синусового узла, и может быть связано с фибрилляцией предсердий, желудочковыми аритмиями, сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда.

Гистологические исследования четко продемонстрировали, что интерстициальный фиброз является неотъемлемым компонентом нормальной структуры СУ и выделен из ткани сердец новорожденных [136]. Размер сердца, а также его механические требования резко возрастают в течение всей жизни и могут оказать существенное влияние на структуру и функции узла. В 1954 году М. Лев опубликовал первое подробное исследование структурных изменений узла, связанных с возрастом, в 54 образцах в возрасте от 4 месяцев до 90 лет; это исследование показало, что ткань узла уже отчетливо выделяется из ткани предсердия при 5-месячной беременности из-за большего количества фибробластов и волокон коллагена [81]. Содержание коллагена в СУ человеческого младенца составляет около 24%, и это число достигает примерно 70% в сердце взрослого человека. Эта есте-

ственная корреляция между старением и повышенным содержанием фиброзных клеток также была задокументирована у животных. Возрастное увеличение фиброза тесно связано с замедленным проведением и редким сердечным ритмом людей и млекопитающих [98].

Вклад повышенного интранодального фиброза в их функциональные потребности не совсем ясен, но, поскольку ткань предсердия увеличивается в больших и маленьких сердцах, может потребоваться дополнительная изоляция вокруг СУ, чтобы защитить его от электрической и механической нагрузки предсердия [106]. По общему мнению, у крупных млекопитающих частота сердечных сокращений ниже, чем у мелких животных [68].

Было показано, что аномальная пролиферация фибробластов лежит в основе фиброза сердца. Также известно, что развитие аритмий происходит параллельно с потерей пейсмекерных клеток [170], что приводит к активированию и репарации фибробластов, которые заменяют мертвые кардиомиоциты, и в итоге – к отложению коллагена. Это напоминает фиброз, лишенный кардиомиоцитов, как при инфаркте миокарда, или усиление интранодального фиброза, как происходит при ХСН [81].

Определение синдрома слабости синусового узла. Первым СССРУ описал J. Mackenzie во время эпидемии инфлюэнцы в 1902 году. В 1909 году E. Laslet отличил приступы Морганьи-Адамса-Стокса, обусловленные паузами в работе предсердий и желудочков у 40-летней женщины от АВ блокады. D. Short в 1954 году заметил чередование синусовой брадикардии с фибрилляцией предсердий. Первым термин sick sinus syndrome предложил B. Lown в 1967 году для состояния неустойчивого восстановления автоматизма СУ у ряда больных, которым была проведена электрическая кардиоверсия.

Причины СССРУ разделяются на внутренние, куда относятся идиопатические дегенеративные заболевания, ИБС, различные инфекционные, воспалительные, инфильтративные процессы. К внешним факторам, которые могут вызвать СССРУ, относятся лекарственные препараты и нейрокардиальные рефлекторные влияния.

Средний возраст развития синдрома 68 лет, в группе после 50 лет он встречается в 5/3000 (0,17%), распределение по гендерному признаку данной нозологии остается одинаковым. Распространенность СССУ трудно адекватно оценить из-за сложности учета бессимптомных случаев и диагностики патологической брадикардии в популяционных исследованиях. Данную патологию рассматривают как многоуровневое поражение проводящей системы сердца, но основой заболевания является, главным образом, ослабление функции СУ как первичного водителя ритма сердца [3, 21]. Внутренней причиной СССУ является замещение ткани узла и перинодальной зоны фиброзной и жировой тканью.

К СССУ относятся: устойчивая синусовая брадикардия, СА блокада различных степеней, приступы пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, прерывающихся эпизодами брадикардии или асистолии и хронотропная недостаточность.

Основной функцией синусового узла является функция автоматизма, чтобы она реализовалась необходимо нормальное проведение импульсов на предсердие. В СУ существуют центры автоматизма, ответственные за ритмовождение с разными частотами формирования импульсов: одни – за минимум, другие – за максимальный сердечный ритм. При поражении центров автоматизма, отвечающих за ритмовождение с минимальной ЧСС, развивается синусовая брадикардия (рисунок 2). Если затрагиваются центры автоматизма, отвечающие за максимальную ЧСС, возникает хронотропная недостаточность, при которой при физической нагрузке сердцебиение не увеличивается. Третья форма СССУ, которая называется синдромом брадикардии-тахикардии или «тахи-бради» (рисунок 3), связана с нарушением функции восстановления СУ, которая определяет время восстановления его автоматизма после устранения подавляющих влияний, запускающих механизмы сверхчастого подавления (*overdrive suppression*). Это проявляется продолжительными паузами 2,5–3 сек после пароксизмов наджелудочковых тахикардий [32, 58].

У части пациентов с СССУ поражение начинается с перинодальной зоны, что приводит к патологии СА проведения. На ЭКГ это проявляется паузами, рав-

ными двум и более интервалам РР. Согласно А. Castillo-Fenoy, в основе СА блокады лежит нарушение проводимости в СУ. Есть и иное мнение, что причиной СА блокады является повреждение СА проведения: движение синусовых импульсов становится декрементным.

При СА блокаде I степени каждый импульс выходит из узла, но на это тратится времени больше, чем в здоровом сердце. Подобное состояние клинически не проявляется и по электрокардиограмме (ЭКГ) редко диагностируется. СА блокада II степени характеризуется блокированием одного или нескольких импульсов. Регулярные изменения интервалов Р-Р с постепенным их уменьшением, с последующей паузой (рисунок 4) соответствует СА блокаде II степени Мобитц тип I (с периодикой Венкебаха). Блокирование синусовых импульсов, которое происходит без предшествующего удлинения СА проведения, на ЭКГ проявляется паузами, продолжительность которых кратна интервалу Р-Р (рисунок 5), соответствует СА блокаде II степени Мобитц тип II [17].

СА блокада III степени, или полная СА блокада (рисунок 6), распознается с помощью электрофизиологического исследования (ЭФИ) и характеризуется отсутствием синусовых импульсов, в виде выскальзывающих предсердных ритмов или ритма из АВ соединения. CCCY может начинаться с одной из четырех перечисленных форм, но чаще наблюдается уже сочетание электрофизиологических механизмов, при сочетании двух механизмов – пятая форма, при сочетании трех и более «первичных» механизмов – шестая форма.

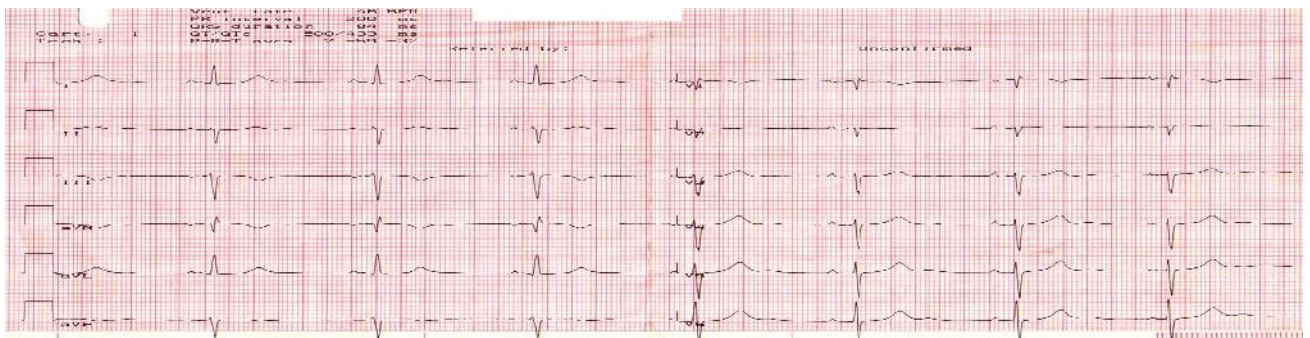


Рисунок 2 – Синусовая брадикардия



Рисунок 3– Синдром брадикардии-тахикардии



Рисунок 4 – СА блокада II степени тип 1



Рисунок 5 – СА блокада II степени тип 2

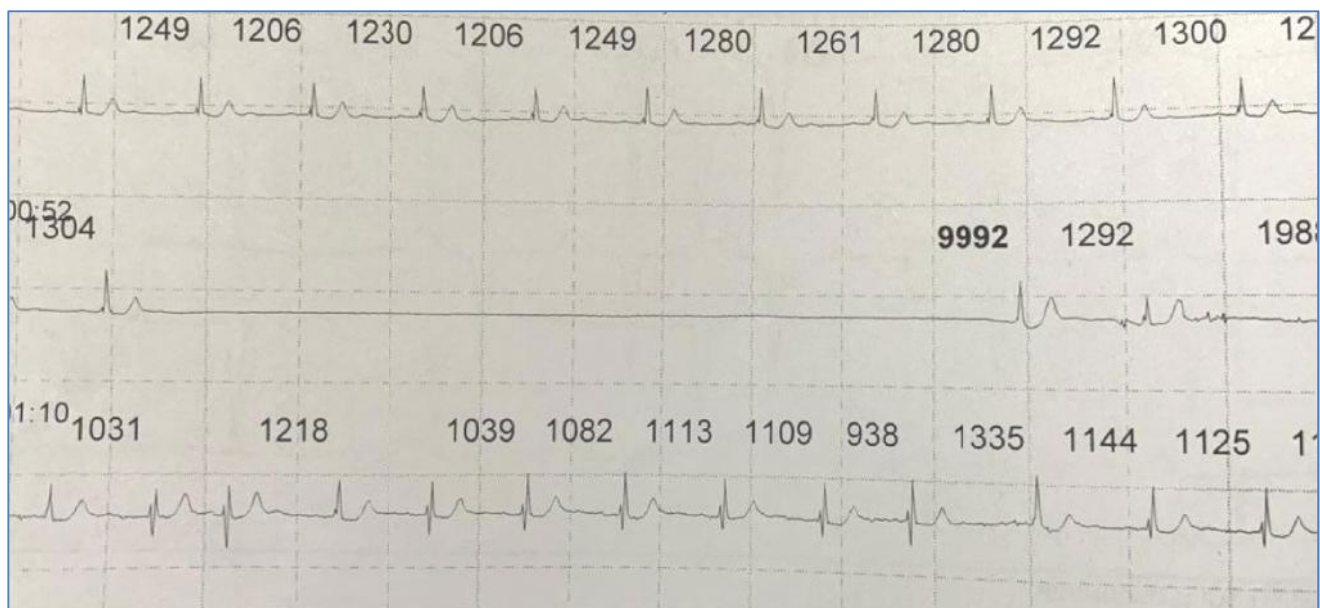


Рисунок 6 – СА блокада III степени

Основой данной классификации является естественное течение СССУ, когда, начиная с одной из форм, он постепенно переходит к развернутой форме синдрома. Существует мнение, что органическая патология СУ начинается с выраженной брадикардии, проходит ряд стадий и заканчивается фибрилляцией предсердий с редкими желудочковыми сокращениями. Синдром тахи-бради может быть промежуточным состоянием.

Диагностика СССУ достаточно сложная задача, что связано с отсутствием консенсуса о нормах показателей функции синусового узла, различием электрофизиологических механизмов, участвующих в его формировании, и не всегда однозначностью полученных результатов используемых методов диагностики [31]. Также важно подтвердить связь клинической симптоматики с брадикардией, т. е. выявление клинико-электрокардиографической корреляции. Поэтому очень важно собрать тщательный анамнез и провести анализ электрокардиографического обследования.

В норме на кардиограмме синусовый ритм должен находиться в диапазоне от 50 до 90 уд/мин, колебания PP не больше 100 мс, не должно быть миграции водителя ритма, нарушений СА проведения, замещающих ритмов и ком-

плексов, постэкстрасистолических пауз более 1500 мсек. Стандартная ЭКГ не всегда может быть зарегистрирована в момент развития клинических проявлений СССУ. Так как эти проявления могут быть преходящими, возникает необходимость использования в диагностике нарушений ритма сердца методов длительного мониторирования ЭКГ. К этим методам относится Холтеровское мониторирование (ХМ).

При интерпритации результатов минимальная ночная ЧСС должна быть не менее 40 уд/мин, при физической нагрузке ЧСС должна быть субмаксимальной и достигать 140–150 уд/мин, а при прохождении мониторирования в условиях стационара максимальная ЧСС должна превышать 100 уд/мин. Однако данные методы дают отсроченный результат, что в ряде случаев бывает неприемлемо. Другим недостатком ХМТ является то, что при использовании метода не всегда возможно дифференцировать СССУ от вегетативной ДСУ [58]. Тогда используют провоцирующие тесты, которые, к сожалению, характеризуются довольно высокой частотой ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца выполняется инвазивным – проводится в условиях операционных с использованием ангиографических и электрофизиологических установок и неинвазивным (чреспищеводная электрокардиостимуляция) – методами. ЧП ЭФИ проводится в кабинетах функциональной диагностики с применением аппаратов для электрокардиостимуляции сердца. Для оценки функции СУ, а также для дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии проводящей системы определяют ряд показателей, указанных в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели функции синусового узла

Показатель	Расшифровка	Норма
ВВФСУ	время восстановления функции СУ	1400–1680 мс
КВВФСУ	корригированное время восстановления функции СУ	540 мс
ВСАП	время СА проведения	72–300 мс

Для дифференциальной диагностики вегетативной дисфункции синусового узла и органической используют фармакологические пробы: ваголитическая и полная вегетативная блокада (медикаментозная денервация сердца), проводимая по методике А. Jose, предложенной в 1966 году [117].

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) может использоваться для подтверждения СССУ. Однако в настоящее время ЭФИ не рекомендуется для рутинного использования в диагностике вследствие низкой чувствительности и специфичности.

В обследовании пациентов с целью диагностики СССУ используются пробы с физической нагрузкой (ПФН). Этот метод диагностики оценивает хронотропную функцию сердца. При выполнении велоэргометрии или тредмил-теста обследуемый человек с нормальной функцией СУ должен достичь субмаксимальную ЧСС, характерную для своего возраста.

Клиника СССУ достаточно разнообразна и неспецифична. Чаще всего можно выявить проявления гипоперфузии головного мозга. При острых расстройствах могут возникать головокружения, спутанность сознания, в более тяжелых случаях – пресинкопальные и синкопальные состояния вплоть до развернутой картины приступов Морганьи-Адамса-Стокса (МАС). Постоянные и длительные нарушения мозгового кровоснабжения, возникающие в результате патологии СУ, могут проявляться слабостью, повышенной утомляемостью, снижением умственных способностей. СССУ может ухудшать течение стенокардии, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Может наблюдаться снижение толерантности к физическим нагрузкам с проявлениями в виде быстрой усталости и одышки.

Известно, что лечение брадикардии, вызванной дисфункцией СУ, фармакологическими препаратами неэффективно. Оптимальным лечением является имплантация ЭКС. Исследования TNEOPACE показало, что при долгосрочном наблюдении за пациентами с патологией СУ, которым не был имплантирован кардиостимулятор, благоприятный исход заболевания возможен только у 43% больных [131]. Вероятность благоприятного течения сердечно-сосудистого заболе-

вания определяют следующие факторы: возраст моложе 65 лет, нормальная функция сократимости сердца, ЧСС в покое более 40 ударов в минуту, и минимальная ЧСС, по данным длительного мониторирования ЭКГ, более 35 в 1 минуту. Частично неблагоприятный прогноз можно предположить по следующим признакам: возраст старше 65 лет, конечно-диастолический размер левого желудочка больше 52 мм, фракция выброса менее 55%, КВВФСУ ≥ 800 мс.

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [48] изучались заболеваемость и смертность у больных СССУ в зависимости от режима стимуляции. Ожидаемый эффект от имплантации постоянного ЭКС зависит от показаний к имплантации и настроенных параметров системы кардиостимуляции. Современные алгоритмы работы ЭКС приводят к улучшению качества жизни, в первую очередь, за счет достижения максимальной ЧСС, увеличения толерантности к физической нагрузке, а также подавления аритмий.

Идиопатический СССУ. Идиопатический СССУ встречается преимущественно у пожилых людей [154]. Фиброз СУ часто упоминается в качестве его основной причины. Гистологические исследования в 1970-х годах у пациентов с изучаемой нозологией показали, что большинство случаев было связано либо с фиброзом, либо с атрофией узла [163]. Однако те же исследования показали, что патология СУ также может быть и при нормальной гистологической картине, а в других случаях выраженный фиброз коррелировался с нормальным синусовым ритмом [122]. Кроме того, было показано, что нормальное старение СУ связано с его атрофией и жировой инфильтрацией [82, 137]. Поэтому возможно, что гистологические изменения, наблюдаемые при СССУ, были результатом старения. Четкой причины дисфункции СУ при фиброзе не установлено.

Существует мнение, что ремоделирование предсердий приводит к СССУ. Электрическое ремоделирование является результатом изменений в ключевых ионных каналах, которые вызывают нарушение нормальной деятельности СУ. Na⁺ канал Nav1.5 обычно присутствует на периферии узла и важен для передачи импульса миокарду правого предсердия [76, 126, 137]. Было показано, что у стареющих крыс Nav1.5 уменьшается по периферии СУ, что потенциально мо-

жет привести к блокаде выхода импульса [77]. Кроме того, канал щелевого соединения коннексина-40 Cx40 отвечает за электрическую связь между рабочими клетками миокарда и обычно отсутствует в центре СУ. Было показано, что старение снижает уровень коннексина-40 Cx40 на периферии в связи с замедлением проводимости [76].

Ca^{2+} -канал L-типа Cav1.2 участвует в повышении фазы 0 потенциала действия [75]. Сравнение молодых и пожилых морских свинок показало снижение уровней этого канала с возрастом, которое прогрессирует от центра СУ к периферии, и это было связано с повышенной чувствительностью к Ca^{2+} -блокатору нифедипину, а также со снижением спонтанной активности СУ [135]. В другом исследовании, посвященном молодым и старым крысам, было обнаружено снижение уровня RYR2 и ионного канала СУ HCN1 в связи со снижением собственной частоты сердечных сокращений, увеличение длительности потенциала действия и cSNRT [129]. Наконец, сравнение функциональных и молекулярных особенностей молодых и старых мышей выявило брадикардию, увеличение SACT и снижение экспрессии широкого числа ионных каналов, включая HCN1, HCN4 и Nav1.5, а также нескольких K^+ и Ca^{++} каналов [107, 132]. Таким образом, старение связано как со структурным, так и с молекулярным ремоделированием каналов, и причина CCCУ в этой популяции, вероятно, будет сложной и неоднородной.

Электрокардиостимуляция при синдроме слабости синусового узла.

Основным методом лечения CCCУ является имплантация ЭКС. История кардиостимуляции начинается в 1927 году, когда Хаймен (А. Нуман) создал первый в мире наружный электрокардиостимулятор, который применил для лечения больного, страдающего редким пульсом и потерями сознания.

В России история кардиостимуляции начинается с 1960 года, когда академик А.Н. Бакулев обратился к ведущим конструкторам с предложением о разработке кардиостимулятора. В конструкторском бюро точного машиностроения А.А. Рихтер, В.Е. Бельгов создали первый советский кардиостимулятор. В декабре

1961 года академик А.Н. Бакулев имплантировал первый российский стимулятор ЭКС-2 («Москит») больной с полной атриовентрикулярной блокадой [45].

Система кардиостимуляции состоит из батареи, электрической части и электродов, которые контактируют с миокардом и дают импульс деполяризации. В международной практике используется 5-буквенный номенклатурный код NBG-NASPE/BPEG, который является совместной разработкой двух рабочих групп Североамериканского общества по стимуляции и электрофизиологии (NASPE) и Британской группы по стимуляции и электрофизиологии (BPEG). Первые 3 буквы кода обозначают: 1-я буква – стимулируемая камера (0 – нет, А – предсердие, V – желудочек, D – обе камеры), 2-я буква – детектируемая камера (0 – нет, А – предсердие, V – желудочек, D – обе камеры), 3-я буква – ответ на воспринятый импульс (0 – нет, T – триггер, I – подавление, D – обе функции). 4-я буква R (IV позиция) используется для программирования частотной адаптации (нет, частотная адаптация). 5-я буква – многокамерная стимуляция (0 – нет, А – предсердная, V – желудочковая, D – двойная).

В современных однокамерных кардиостимуляторах можно программировать следующие параметры: режим стимуляции, минимальный уровень частоты сокращений, длительность импульса, амплитуда чувствительности и рефрактерного периода, а также различные алгоритмы, в том числе минимизации избыточной стимуляции правого желудочка или превентивной стимуляции. Максимальный уровень частоты сокращений и АВ-задержка, переключение режимов стимуляции, могут программироваться в двухкамерных ЭКС, в дополнении к перечисленным параметрам, программируемым у однокамерных систем. Частотно-адаптивные ЭКС содержат программу, регулирующую отношения чувствительности к физической активности и частоты стимуляции, ограничения по максимальной детектируемой частоте стимуляции. Типы современных пейсмекеров указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Типы электрокардиостимуляторов

Тип	Расшифровка
AAI	однокамерная предсердная стимуляция по требованию
AAIR	однокамерная предсердная стимуляция по требованию с адаптацией
DDD	двухкамерная предсердно-желудочковая биоуправляемая стимуляция
DDDR	двухкамерная предсердно-желудочковая биоуправляемая стимуляция с адаптацией
VVI	однокамерная желудочковая стимуляция по требованию
VVIR	однокамерная желудочковая стимуляция с частотной адаптацией

Когда ставится диагноз СССУ, возникает вопрос, следует ли проводить постоянную стимуляцию или нет. Многолетний опыт, наряду с рядом исследований, показал, что стимуляция не оказывает влияние на снижение смертности у этих пациентов, но в то же время помогает улучшить их качество жизни.

В настоящее время очевидно, что при СССУ должна проводиться предсердная стимуляция в режимах AAI(R) или DDD(R). Желудочковая стимуляция может использоваться только при постоянной форме ФП. Большинству больных с СССУ имплантируется двухкамерная система стимуляции по причине возможности развития в дальнейшем АВ блокады. Однако, стимуляция в двухкамерном режиме приводит к увеличению доли стимуляции желудочков даже при нормальном АВ проведении. С этой проблемой можно бороться при помощи активации различных алгоритмов минимизации избыточной правожелудочковой стимуляции сердца или при помощи традиционного способа – увеличение атриовентрикулярного интервала (атриовентрикулярной задержки).

1.2 Влияние вариантов синдрома слабости синусового узла на неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Недавние исследования показали, что в США каждый год появляется 75 000 новых случаев СССУ, а к 2060 году это число удвоится [106]. Несмотря на то, что на его долю приходится больше половины имплантаций ЭКС, изучению влияния синдрома на риск сердечно-сосудистых исходов и смертности уделяется мало внимания. Существующие данные по этому вопросу ограничены рядом клинических и рандомизированных исследований [63, 127]. В целом эти работы показывают, что смертность у пациентов с СССУ может быть существенной и объясняться наличием других сопутствующих заболеваний.

В большинстве из этих исследований напрямую не сравнивались результаты у пациентов с СССУ с пациентами без него и, таким образом, ассоциация возникновения патологии с общей выживаемостью и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения в целом, независимо от других факторов риска, остается неясной.

В исследования включали следующие факторы: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечной недостаточности, ФП, имплантация ЭКС и смертность от всех причин, возникающих во время наблюдения. В целом, у изучаемых пациентов были более высокие показатели смертности и сердечно-сосудистых заболеваний по возрастным, расовым и половым стандартам, чем у пациентов без СССУ. Стандартизованная смертность составила 55 на 1000 человек/лет у лиц с СССУ по сравнению с 22 на 1000 чел./лет у лиц без патологии СУ (коэффициент 2,5, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–4,3). Аналогичные коэффициенты были отмечены при сердечной недостаточности, ИБС и инсульте. Дисфункция СУ была связана с более высокой смертностью и показателями сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, белых и не белых и в различных возрастных группах [62].

Немногие исследования оценивали смертность и риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с данной патологией по сравнению со здоровыми. В двух исследованиях сравнивались показатели смертности в зависимости от возраста и пола у пациентов с патологией с аналогичными показателями, наблюдаемыми у населения в целом [66, 159].

В этих работах у пациентов с СССУ без структурной сердечной патологии наблюдались показатели смертности аналогичные тем, которые отмечались у населения в целом; однако это сравнение может быть проблематичным, поскольку в общее население входят как здоровые, так и больные люди, потенциально влияющие на показатели смертности.

Клинические исследования, обсуждающие типы стимуляции, предоставили информацию о смертности и коэффициентах сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с дисфункцией СУ. В этих исследованиях сообщалось о высокой смертности среди пациентов с СССУ (более 5% в год) и значительном распространении ФП и других сердечно-сосудистых осложнений [62], что объясняется высокой распространенностью сердечно-сосудистых факторов риска среди данных пациентов. Тем не менее, они не уточняют связь СССУ со смертностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с лицами без него.

Было выявлено, что люди с СССУ имеют более высокие показатели смертности, инсульта и ИБС, чем те, у кого нет данной патологии. Риск сердечной недостаточности и ФП оставался повышенным у этих пациентов по сравнению с лицами без данного заболевания. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СССУ повышенная смертность и выше риск развития инсульта и ИБС, в частности, за счет ассоциации синдрома с более высокой частотой ФП и сердечной недостаточности.

ИБС является установленным фактором риска для ФП [70, 143] и потенциально для СССУ [106], но недавние данные показывают, что ФП также увеличивает риск развития ИБС [115, 161]. Связь между ФП и СССУ хорошо установлена, что подтверждается совпадением двух условий в синдроме тахи-бради, участием СУ в развитии предсердных тахикардий [135], а также наличием диффуз-

ного ремоделирования предсердий у этих пациентов [104]. Кроме того, риск как СССУ, так и ФП повышается в связи с полиморфизмами и мутациями в гене HCN4 [78], который кодирует активированный гиперполяризацией ионный канал HCN4. Аналогичным образом ХСН может приводить к дисфункции СУ [137], хотя ни один четко описанный механизм не объясняет повышенный риск ХСН у лиц с СССУ в исследовании.

1.3 Влияние режимов стимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла на риск возникновения фибрилляции предсердий

Прямые расходы на одного пациента с ФП в год составляют 2000–14200 долларов в США, 450–3000 евро в Европе. По данным А.С. Колбина, в России распространенность ФП за последние 8 лет увеличилась на 44%. Экономическое бремя данной аритмии в России составляет около 52 млрд. рублей в год [30].

Имеются многочисленные исследования влияния режимов стимуляции на риск развития ФП. Хуже всего в них показала себя VVI стимуляция. Это связано с отсутствием предсердно-желудочковой синхронизации, что исключает гемодинамический вклад предсердий в сердечный выброс. То есть сокращение предсердий происходит при закрытых атриовентрикулярных клапанах, что приводит к перерастяжению и ремоделированию предсердий.

Таким образом, стимуляция правого желудочка приводит к увеличению левого предсердия, увеличению конечного диастолического размера левого желудочка, соответственно, снижению сердечного выброса, что в дальнейшем приводит к развитию ФП. Кроме повышения частоты развития ФП, VVI стимуляция приводит к прогрессированию ХСН, увеличению риска тромбоэмболических осложнений, а также увеличению доли общей и сердечно-сосудистой смертности [90].

Выбор между режимами AAI и DDD остается дилемой. С одной стороны, режим AAI приводит к физиологичной активации желудочков по проводящей системе, с другой стороны – всегда остается риск возникновения нарушений атриовентрикулярного проведения, что приводит к необходимости имплантации желудочкового электрода.

DDD стимуляция, которая, вероятно, должна быть «выбором», в крупных рандомизированных исследованиях показала лишь незначительное уменьшение вероятности развития ФП и ХСН в сравнении с однокамерной правожелудочковой стимуляцией [1, 79, 122], преимущества двухкамерной стимуляции в сохранении предсердно-желудочковой синхронизации, что исключает возможность сокращения предсердий во время закрытых атриовентрикулярных клапанов и предотвращает ремоделирование предсердий.

Исследование «MOST» (Mode Selection Trial) показало, «увеличение правожелудочковой стимуляции на 1% приводит к увеличению риска развития ФП на 1% и увеличению госпитализации по поводу ХСН на 5,4%» [123, 127].

Исследование «STOPP» (Canadian Trial of Physiologic Pacing) также показало, что повышение доли стимуляции правого желудочка приводит к увеличению риска развития ФП [111].

Датское мультицентровое исследование «DANPACE» (THE Danish multicenter randomized study on atrial inhibited versus dual-chamber pacing in sick sinus syndrome) показало достаточно противоречивые данные: при сравнении групп пациентов с CCCУ, которым были имплантированы ЭКС в режимах AAI и DDD, риск развития ФП был выше у пациентов с AAI стимуляцией, что отличалось от результатов вышеуказанных исследований [71, 86].

Датское исследование DANISH I сравнило однокамерные стимуляции предсердий и желудочков. Стимуляция предсердий показала снижение риска развития ФП и прогрессирования ХСН, а также снижение риска тромбоэмболических осложнений и риска сердечно-сосудистой смертности. DANISH II сравнивало режимы стимуляции DDD и AAI, здесь, также предсердная стимуляция

доказала свое преимущество в снижении риска развития тахиаритмии у пациентов с CCCУ [141].

Внимание исследователей было обращено не только на изучение влияния режимов стимуляции на риск развития ФП, но также на необходимость выявления ФП в постимплантационном периоде у данных пациентов, особенно бессимптомных пароксизмов данной аритмии.

Одно из исследований по изучению бессимптомной фибрилляции предсердий и инсультов у пациентов с искусственными водителями ритма и стимуляции предсердий, направленной на уменьшение ФП ASSERT (Asymptomatic AF and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the AF Reduction Atrial Pacing Trial) продемонстрировало увеличение риска возникновения инсульта в 2,5 раза у пациентов, у которых при телеметрии в течение 3-х месяцев были выявлены бессимптомные пароксизмы ФП с ЧСЖ >190 уд. в мин длительностью более 6 минут [165]. Исследование STROKE STOP Study показало, что при скрининге ЭКГ у пациентов старше 75 лет в 33% случаев была зарегистрирована ФП [28]. Исследование REVEAL-AF показало, что в течение 18 месяцев непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью имплантированного регистратора, ФП была впервые зарегистрирована у 29,3% пациентов [147].

1.4 Генетические аспекты синдрома слабости синусового узла

В настоящее время имеются данные молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что CCCУ может быть вызван мутациями генов. Редкие случаи наследственного CCCУ позволили проанализировать специфических генные мутации и показать их роль в нормальном функционировании СУ.

В некоторых исследованиях [65, 122, 156] было обнаружено, что несколько точечных мутаций или делеций в гене HCN4 связаны с брадикардией или парок-

ксизмальной ФП. В одном исследовании [122] был проведен скрининг пациентов с идиопатическим CCCУ, обнаруживший гетерозиготную делецию одного основания, приводящую к укороченному С-концу. Три других исследования были посвящены родственным пациентам, у которых были обнаружены три разные мутации HCN4 [65, 156]. Все исследования, посвященные изучению семейных или этнических связей, предполагали аутосомно-доминантный тип наследования. Каждая из этих мутаций затрагивала различные компоненты канала HCN, следовательно, для поддержания нормальной частоты сердечных сокращений должны правильно функционировать все части канала HCN.

Мутации гена SCN5A приводят к дисфункции Na^+ канала Nav1.5, который, как известно, связан с широким спектром заболеваний сердца, включая синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, дилатационную кардиомиопатию, ФП и CCCУ [137]. Nav1.5 не специфичен для одной области сердца, некоторые мутации SCN5A могут вызывать фенотип с несколькими синдромами у одного пациента [76]. Натриевый канал Nav1.5 находится на периферии СУ, где участвует в передаче импульса на предсердие, и, следовательно, нарушение функции этого канала может привести к нарушению проводимости, к СА блокадам или остановке синусового узла [137]. Множественные комбинации мутаций SCN5A были связаны с CCCУ с предполагаемым аутосомно-рецессивным типом наследования [76].

Мутации Ankyrin-B (ANKB) связаны с желудочковой тахикардией, с синдромом удлиненного QT и CCCУ. В одном исследовании сообщается о двух семьях, демонстрирующих удлиненные интервалы QT, внезапную смерть, ФП и имплантацию кардиостимулятора вследствие брадикардии [107]. Последующая работа на мышцах с гетерозиготными мутациями ANKB продемонстрировала CCCУ, связанную либо с аномальной локализацией, либо со сниженной экспрессией гена [76].

Классические холинергические влияния на миокард обусловлены активацией M2-холинорецепторов, являющихся доминирующим типом мускариновых рецепторов в сердце. Известно, что активация M2-рецепторов сердца гиперполя-

ризует клетки СУ и замедляет синусовый ритм. В опытах *in vivo* на мышах с нокаутом по CHRM2 брадикардия, вызванная вагусной стимуляцией, была полностью отменена. Имеются данные о том, что полиморфизмы гена CHRM2 ассоциируют с различной частотой сердцебиения после максимальной нагрузки.

Мускариновый холинорецептор 2 типа (CHRM2 cholinergic receptor, muscarinic 2) по структуре является гликопротеиновым мономером, экспрессируется главным образом в сердце, а также в ЦНС. CHRM2 участвует в трансмембранной передаче сигнала в результате конъюгации с аденилатциклазой. При активации рецепторов уровень цАМФ в клетках уменьшается, проводимость мембран для K^+ увеличивается, а проводимость для Ca^{++} уменьшается. Ген CHRM2 расположен в положении 7q33, содержит 2 экзона. Есть данные о связи мутации C722G гена CHRM2 с семейной дилатационной кардиомиопатией [101].

FNDC3B – ген, кодирующий белок фибронектин, представляет собой димерный белок соединительной и некоторых других типов тканей; гликопротеин, существующий в двух формах: тканевой и плазменной. Полипептидная цепь содержит несколько доменов, которые могут связывать разные белки (интегрины, коллаген, актин, некоторые мембранные рецепторы). Фибронектин участвует в прикреплении клеток к субстратам коллагена, в клеточной адгезии выполняет некоторые другие функции.

Фибронектин представляет собой гликопротеин, димер из двух неидентичных субъединиц, связанных парой дисульфидных связей. Каждая субъединица содержит функционально определенные домены в форме стержней, которые, в свою очередь, содержат специфические повторы, обычно кодируемые отдельным экзоном.

Ген тяжёлой альфа-цепи сердечного миозина (MYH6 myosin, heavy chain 6, cardiac muscle, alpha) расположен на длинном плече 14 хромосомы, локус 11.2 (14q11.2). Ген MYH6 кодирует тяжелую цепь альфа субъединицы сердечного миозина и состоит из 39 экзонов, 37 из которых несут закодированную информацию. Доказано, что мутации данного гена играют роль в развитии дефекта меж-

предсердной перегородки типа 3 (ASD3), семейной гипертрофической кардиомиопатии тип 14 (CMH14) [54], дилатационной кардиомиопатии [169].

Holm et al. (2011), в результате полногеномного исследования 38384 исландцев выявили мутацию гена MYH6 2161C>T, приводящую к замене Arg721Trp с частотой редкого аллеля 0,38%. Так, этой группой исследователей было показано, что риск возникновения CCCY в течение жизни у носителей частотного аллеля C составляет 6%, тогда как присутствие редкого аллеля T повышает риск до 50%. Анализ контрольной выборки показал ассоциацию мутации с замедлением частоты сердечных сокращений и удлинением интервала PR [100].

Интерес для изучения на территории нашей страны представляет полиморфный миссенс-вариант, расположенный в 25 экзоне гена MYH6 (rs365990, g.23861811A>G), приводящий к аминокислотной замене аланина на валин в положении 1141(p.Ala1141Val). Имеются данные мета-анализа GWAS, включившего 38991 европеоидов, о том, что присутствие аллеля G в данном локусе ассоциирует со снижением ЧЧС [87].

SYT10, синаптотагмин (synaptotagmin X) – трансмембранный кальций-связывающий белок, участвующий во внутриклеточном транспорте мембран. Синаптотагмин представлен 13 изотипами белка (Syt1-Syt13). Молекула синаптотагмина состоит из N-концевого трансмембранного фрагмента, связывающего элемента и двух C2 доменов (C2A и C2B), связывающих кальций. Синаптотагмин является кальциевым сенсором, который участвует в последних стадиях выброса нейромедиатора в синаптическую щель. Он связывается с нейрексином и SNAP-25, осуществляя удержание секреторной везикулы у пресинаптической мембраны, и участвует в выбросе нейромедиатора за счёт регуляции SNARE комплекса при подъёме кальция [124]. Интересно отметить, что ген SYT10 экспрессируется только в поджелудочной железе, почках и лёгких [168].

Ген SYT10 локализован в регионе 12p11.1. Полиморфизм rs7980799 является интронным, был выявлен в результате полногеномного анализа и обширного мета-анализа, проведённого den Hoed с соавт. Было показано, что данный локус ассоциирован с изменением ЧСС, и данная ассоциация сохранялась при вве-

дении поправок [84]. Поскольку в результате полногеномных исследований выявляются полиморфные локусы и гены с неизвестной ролью, при данной патологии Koormann et al. инициировали исследование возможной взаимосвязи выявленных SNP с уровнем дифференциальной транскрипции в ткани миокарда левого желудочка с помощью анализа экспрессии гена, связанного с количественным признаком (eQTL analysis). Оказалось, что полиморфизм *rs7980799* гена *SYT10* находится в сцеплении с локусом *33576990* гена *ALG10* (KCR1 potassium channel regulator 1, регулятор калиевого канала 1) [118].

Kupersmidt et al. (2003) обнаружили, что KCR1, совместно с HERG, является порообразующей субъединицей калиевого канала, $I(K_r)$; было подмечено, что HERG блокируется многими распространенными лекарствами, и это у некоторых пациентов может вызывать серьезные нарушения ритма сердца, известные как удлинённый QT синдром. В опытах *in vitro* было показано, что KCR1 снижает чувствительность HERG к классическим проаритмогенным блокаторам HERG и в линии клеток CHO-K1 (Chinese hamster ovary K1), и в линии клеток HL-1 [120].

МикроРНК представляют собой короткие одноцепочечные РНК ~ 22 нуклеотида, которые не кодируют сами белки. МикроРНК изменяют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне через парное сопряжение с РНК-носителями (мРНК) в 3'-нетранслируемом регионе, что приводит к подавлению трансляции или, при открытой рамке считывания, к расщеплению и деградации мРНК. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) или мутации способны изменить функцию микроРНК путем изменения её экспрессии и/или созревания [67]. Небольшие изменения в микроРНК могут влиять на тысячи мРНК и, следовательно, они могут вносить значительный вклад в фенотипическую вариацию, включая предрасположенность к различным заболеваниям. В сердечно-сосудистой системе микроРНК участвуют не только в развитии сердца и сосудов, но также, возможно, задействованы в сердечно-сосудистой патофизиологии и возникновении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как различные аритмии, ИБС и атеросклероз. МикроРНК интенсивно исследуется при злокачественных новообразованиях различной локализации. Предполагается, что полиморфные локусы *MIR146A*

rs2910164 и *MIR196A2 rs11614913* ассоциированы с СССУ, возможно, посредством регуляции генов, участвующих в фиброзе, поскольку синдром слабости синусового узла, как правило, сопровождается тяжёлым фиброзом вокруг синусового узла, дегенеративными изменениями в предсердиях, замещением соединительной тканью клеток-водителей ритма и проводящих волокон.

Таким образом, синдром слабости синусового узла может приводить к различным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. Его варианты могут влиять на конечные точки, и это было решено проанализировать. Основным методом лечения СССУ является имплантация ЭКС. Имеется достаточное количество исследований, показывающих высокий риск развития ФП у пациентов с СССУ. Имплантация ЭКС этот риск доказано снижает. Различные режимы стимуляции могут по-разному влиять на риск развития ФП. Учитывая семейные случаи данной нозологии, которые в том числе встречались и в нашем исследовании, необходимо дальнейшее изучение генетической предрасположенности к СССУ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн диссертационного исследования у больных с СССУ представлен на рисунке 6.

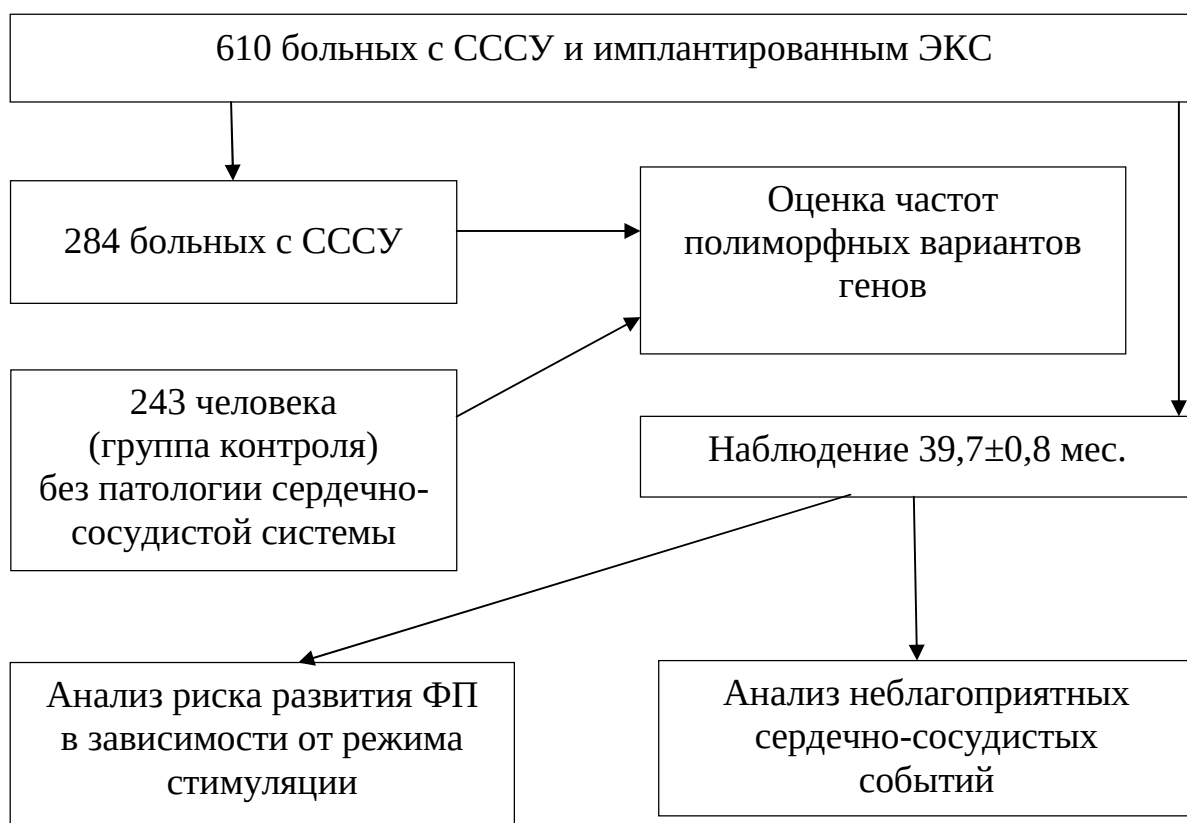


Рисунок 6 – Дизайн исследования

Научное исследование состояло из 5 этапов:

1. Скрининг больных и распределение пациентов регистра в зависимости от варианта СССУ.
2. Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от варианта СССУ и преобладающего ритма после имплантации ЭКС.
3. Математическое моделирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС.

4. Исследование влияния режима стимуляции на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с СССУ, влияния ФП на возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

5. Поиск генетических маркеров риска развития СССУ.

2.1 Общая характеристика исследуемой группы пациентов с СССУ

Исследование выполнено на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (ОХЛСНР и ЭКС) ГБУЗ РКЦ и консультативно-диагностической поликлиники (диспансер) в период с 2015 г. по 2019 г. включительно.

Исследование было одноцентровым, проспективным нерандомизированным с длительностью наблюдения от 1-го до 6-ти лет. Представлены данные 610 пациентов с установленным диагнозом СССУ, находившихся на стационарном лечении в отделении ОХЛСНР и ЭКС за период с 2011 по 2017 гг. Среди пациентов-участников было 272 мужчины и 338 женщин, средний возраст – $69,2 \pm 0,48$ лет. Пациенты госпитализировались в ГБУЗ РКЦ для имплантации ЭКС:

1. Плановая госпитализация (диагноз СССУ выставлен кардиологами консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ РКЦ).

2. Экстренный перевод (из других медицинских организаций РБ, с подтвержденным диагнозом СССУ).

3. Доставлены бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение ГБУЗ РКЦ (диагноз и показания к имплантации ЭКС устанавливались в приемном отделении).

4. Перевод из кардиологических отделений ГБУЗ РКЦ (диагноз и показания к имплантации ЭКС устанавливались после обследований в отделениях).

Критерии включения в исследование:

1. Установленный диагноз СССУ.
2. Наличие показаний для имплантации постоянного ЭКС, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА).
3. Согласие пациентов на участие в исследовании.
4. Отсутствие постоянной формы ФП.
5. Возраст пациентов 40–85 лет.
6. Отсутствие декомпенсированных состояний.

Критерии невключения в исследование:

1. Нестабильная ИБС.
2. Инфаркт миокарда в течение 3 месяцев.
3. Инсульт в течение 3 месяцев.
4. ХСН IV степени по классификации NYHA.
5. Фракция выброса < 35%.
6. Тяжелые хронические сопутствующие заболевания.
7. Наличие в течение 5 лет злокачественной опухоли.

Критерии исключения из исследования:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам для постановки диагноза СССУ проводились общеклинические обследования, включающие сбор анамнеза, объективный осмотр, проведение ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, ЭХОКГ; в сомнительных случаях проводились также ЧПЭС, ЭФИ с фармакологическими пробами и тесты с физической нагрузкой.

Имплантация системы кардиостимуляции проводилась на базе ГБУЗ РКЦ в операционном блоке рентгенхирургических методов диагностики и лечения по стандартной методике.

В послеоперационном периоде пациенты получали лечение согласно действующим рекомендациям Российского и Европейского обществ кардиологов и обязательную антибиотикопрофилактику в течение 5 дней с целью предотвра-

щения инфекционных осложнений. Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия в периоперационном периоде пациентам не отменялась.

После выписки за всеми пациентами осуществлялось динамические наблюдения на базе консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ РКЦ с регулярными визитами через 3 месяца, 6 месяцев, затем – 1 раз в год. При длительности наблюдения за пациентами больше 6 лет и большом проценте стимуляции регулярные визиты проводились каждые 3–6 месяцев. Каждый визит пациента предполагал сбор анамнеза, объективный осмотр, оценка результатов лабораторных обследований, результатов ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭХО КГ и оценка функционирования системы кардиостимуляции при помощи программаторов соответствующих компаний-производителей ЭКС.

2.2 Методы общеклинических и специальных исследований

С целью диагностики CCCY проводилось клиническое обследование: сбор анамнеза, регистрация ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ. Регистрация ЭКГ осуществлялась на аппаратах General Electric MAC 600, 800, 1200 в 12 стандартных отведениях на скорости 25 и 50 мм/с.

Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось при помощи аппаратов «Shiller Medilog AR12plus», «Mortara H12+», комплекса «Кардиотехника» фирмы «Инкарт». ХМ позволяет оценить ритм, среднесуточную ЧСС, а также отдельно ЧСС в дневное и ночное время, зарегистрировать наличие эпизодов СА блокады и отказа СУ, замещающих комплексов и ритмов, нарушение АВ проведения, сопутствующие нарушения ритма и проводимости.

Эхокардиография проводилась с помощью аппарата GE Vivid E9 согласно методике, рекомендованной Американской эхокардиографической ассоциацией

в стандартных позициях апикальным и парастернальным доступами. С помощью этого метода оценивались размеры и объемы полостей сердца, наличие или отсутствие зон с нарушением сократимости, состояние его клапанов, толщина задней и межжелудочковой стенок левого желудочка, фракция выброса (ФВ) левого желудочка.

Чреспищеводная электрокардиостимуляция проводилась с использованием электрокардиостимуляторов УЭКSM-03 фирмы «Сентал» (г. Казань). Электрофизиологическое исследование проводилось с медикаментозной денервацией, с использованием 0,1% раствора атропина сульфата в дозе 0,02 мг/кг веса по описанной выше методике с оценкой следующих показателей: ВВФСУ, КВВФСУ, ВСАП, ИРСУ.

Пациенты, у которых были обнаружены явные признаки СССУ на ЭКГ или ХМ ЭКГ, направлялись на имплантацию ЭКС без дополнительного обследования. И незначительное количество пациентов в случаях сомнения направлялись на ЧПЭС или инвазивное ЭФИ с медикаментозной денервацией.

2.3 Наблюдение за пациентами с имплантированным ЭКС

Имплантация ЭКС проводилась в рентгенхирургической операционной и применением ангиографа PHILIPS Integris. Имплантация осуществлялась эндокардиальным путем. Все операции проводились под комбинированным обезболиванием. Применялись следующие местные анестетики: 0,25% раствор новокаина, 1% раствор лидокаина. Внутривенное обезболивание осуществлялось 2% раствором промедола. За время проведения диссертационного исследования были имплантированы однокамерные и двухкамерные кардиостимуляторы следующих моделей и производителей (таблица 3).

Таблица 3 – Модели имплантированных антиаритмических устройств

Модель стимулятора	Производитель	Количество пациентов	Доля (%)
Однокамерные ЭКС			
Байкал SC	АО «Ижевский механический завод»	80	13,1
Байкал SR	АО «Ижевский механический завод»	75	12,3
ЭКС 560 SR	Элестим-Кардио	103	16,8
Всего ...		258	
Двухкамерные ЭКС			
Байкал DR	АО «Ижевский механический завод»	80	13,1
Байкал DC	АО «Ижевский механический завод»	25	4
ЭКС 460 DR	Элестим-Кардио	205	33,6
Zephyr DR	St. Jude Medical	15	2,45
Identity DR	St. Jude Medical	15	2,45
Verity DR	St. Jude Medical	12	1,96
Всего ...		352	

Сроки пребывания пациентов в ОХЛСНР и ЭКС после имплантации ЭКС в случае отсутствия непосредственных хирургических осложнений – 3–5 дней. Пациентам в постоперационном периоде проводились ЭХОКГ, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки. Все пациенты получали антибактериальную терапию в течение 5 дней, чаще применялись антибиотики группы цефалоспоринов III поколения.

Наблюдения за пациентами после имплантации ЭКС. За пациентами с имплантированной системой электрической кардиостимуляции осуществлялось динамическое наблюдение. Пациенты приходили на контроль в консульта-

тивно-диагностическую поликлинику ГБУЗ РКЦ через 3 месяца, 6 месяцев, затем – ежегодно. Во время визита оценивались результаты ЭКГ, ХМТ, ЭХОКГ, а также проводился опрос системы кардиостимуляции при помощи программаторов соответствующих фирм производителей.

В кабинете врача кардиолога консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ РКЦ, осуществляющего проверку системы ЭКС, ведущего динамическое наблюдения за пациентами с имплантированными устройствами имеется следующее оборудование: электрокардиограф General Electric MAC 600, программаторы следующих производителей: АО Ижевский механический завод, Элестим-Кардио, St. Jude Medical, Medtronic, а также магнит.

Основные моменты, которым уделяется внимание при проверке системы стимуляции с учетом наличия их в конкретной модели кардиостимуляторов:

1. Анализ функционирования ЭКС: амплитуда, базовая и максимальная частота стимуляции, порог стимуляции, функция чувствительности.
2. Оценка адекватности установленной программы стимуляции (доля предсердной и желудочковой стимуляции, длительность АВ задержки). При необходимости проводится коррекция параметров с учетом имеющихся данных конкретного больного.
3. Оценка импеданса электродов в разных режимах.
4. Оценка состояния источника питания, оптимизация параметров системы кардиостимуляции с целью пролонгирования срока службы, своевременное выявление рекомендуемого времени замены ЭКС.
5. Анализ долей предсердной и желудочковой стимуляций, а также долю спонтанного ритма.
6. Оценка данных диагностики ЭКС в виде сохраненных эндокардиальных электрограмм с целью выявления эпизодов с высокой предсердной частотой, переключении режимов стимуляции (switch-mode), что особенно важно в случае выявления бессимптомной фибрилляции предсердий.

2.4 Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС в зависимости от варианта СССУ

Дизайн исследования сплошной нерандомизированный проспективный. Демографическая характеристика пациентов с СССУ, которым был имплантирована системы кардиостимуляции представлена в таблице 4.

Распределение пациентов по вариантам СССУ было следующим: синусовая брадикардия (n=387, 64%), СА блокада II степени (n=81, 13%), отказ СУ+ СА блокада III степени (n=134, 20%) и синдром тахи-брадикардии (n=18, 3%). Группы отказа СУ и СА блокады III степени были объединены в одну в связи с трудностью дифференциальной диагностики между ними без применения инвазивных методов.

Таблица 4 – Демографическая характеристика

Параметры	Значение
n	610
Возраст, лет	69,2±0,48
М/Ж, n	272/348

Длительность наблюдения составило более 39,7±0,8 мес. Во время контрольных визитов в консультативно-диагностическое отделение (диспансер) ГБУЗ РКЦ, телефонных контактов и анализа интересующих данных в системе медицинской статистики «Промед» был проведен анализ частоты встречаемости неблагоприятных событий в зависимости от варианта СССУ у данной группы больных. Рассматривались следующие неблагоприятные события: повторная госпитализация по сердечно-сосудистым и не сердечно-сосудистым причинам, инсульты, инфаркты миокарда и смерть. Также проводился анализ этих событий в зависимости

от преобладающего ритма у пациента (собственного или навязанного) после имплантации ЭКС.

Различия в двух группах по частотному признаку определяли на основании χ^2 -критерия с поправкой Йетса, для числовых данных – с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Для нескольких групп сравнение частотных признаков проводилось в соответствии с Q-критерием Кохрана, для количественных признаков – в соответствии с тестом Краскелла-Уолиса. Для всех тестов нулевая гипотеза формировалась на основе допущения отсутствия различий в группах.

2.5 Математическое моделирование сердечно-сосудистых исходов

Применение инструментов моделирования для анализа выживаемости пациентов можно описать в соответствии со следующим алгоритмом последовательного решения задач:

- 1) формирование таблиц выживаемости и их анализ;
- 2) формирование множительных оценок выживаемости Каплана-Майера и построение кривых выживаемости, в том числе при разделении пациентов на группы в соответствии с наблюдаемыми признаками;
- 3) проведение тестов на определение различий выживаемости в группах, сформированных по определенным предикторам выживаемости;
- 4) оценка регрессионных уравнений выживаемости с предикторами, определенными при решении предыдущей задачи.

Для оценки четырехлетней выживаемости пациентов с СССУ в настоящем исследовании использовали аппарат регрессионного моделирования выживаемости, в частности модели Кокса. Для определения факторов риска смерти в период наблюдения 4 года на первом этапе были проанализированы графики функций

выживаемости, найденные в соответствии с множительными оценками Каплана-Майера [109]. Такой подход позволяет визуально оценить наличие отличий в функциях выживаемости различных групп пациентов, сформированных для значений определенного предиктора риска смерти.

Для статистического уточнения различий в выживаемости отдельных групп пациентов, и, как следствие, формирования пула признаков риска смерти («недожития» в течении 4 лет) использовали статистические тесты Гехана-Вилкоксона, логранговый тест Манта-Хензеля, тест Кокса-Мантеля и тест Пето-Пето-Вилкоксона при реализации второго этапа исследования [92, 144]. Нулевой гипотезой для всех перечисленных критериев является отсутствие различий в функциях выживаемости групп, сформированных атрибутами исследуемых факторов риска.

На третьем этапе в соответствии с отобранными статистически значимыми признаками строилась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса [80], имеющая вид (1):

$$\lambda(t | x_i) = \lambda_0(t) e^{b_1 z_1 + \dots + b_n z_n} . \quad (1)$$

Здесь $\lambda(t|x_i)$ – условный риск выжить в период t при условии влияния различных значений признаков x_i ; λ_0 – базовый (средний) риск недожить в течении 4-х лет, который измеряет риск смерти для пациента при $x_i=0$.

Для оценки коэффициентов β_i регрессии Кокса использовался метод максимального правдоподобия в оценках Эфрона. Считали, что коэффициент отличен от нуля, если ошибка отклонения нулевой гипотезы (о том, что $\beta_i=0$) была меньше 0,05.

Для проведения корректного моделирования выживаемости использовались данные пациентов с СССУ, длительность наблюдения которых была более 48 месяцев. В результате предварительного анализа данных в выборке осталось 226 пациентов. Была сформирована переменная длительности жизни пациента,

либо его выживания в течении 4-х лет, которую определяли в месяцах как разницу между датой произошедшего события (смерти), и датой имплантации кардиостимулятора.

Анализ выживаемости проводился с использованием среды статистического моделирования R Studio.

2.6 Дизайн молекулярно-генетического исследования

Для оценки частот полиморфных вариантов предварительно отобранных генов была сформирована выборка из 527 человек, проживающих в Республике Башкортостан. Для проведения анализа связи генов-кандидатов с синдромом слабости синусового узла были сформированы две группы, отобранные по принципу «случай-контроль» с учетом возраста и пола.

Пациенты с СССУ составили группу из 284 человек (вписать средний возраст и количество мужчин и женщин). Группа контроля (n=243) включала практически здоровых людей, без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы в анамнезе, отобранных по возрасту ($62,56 \pm 14,05$ лет) и полу – 104 мужчин (42,80%) и 139 женщин (57,20%).

Методика выделения ДНК

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Кровь набирали в пробирки со стандартным консервантом (1 мл глюцицира) в соотношении 4:1.

1. Смешивали 8 мл крови с 30 мл холодного лизирующего буфера. Центрифугировали при 4000 об/мин., при + 4°C в течение 20 мин. Если центрифуга без

охлаждения, то предварительно поддерживали пробирки с кровью и лизирующим буфером в морозильнике 10 мин.

2. Сливали супернатант, добавили к осадку 10мл холодного лизирующего буфера, перемешали. Центрифугировали при 4000 об/мин., при + 4°C в течение 10 мин.

3. Тщательно сливали супернатант и ресуспензировали ядерный осадок в 400 мкл буфера для протеиназы К (Soline EDTA).

4. Переносили осадок с Soline EDTA в эппендорф на 1,5 мл, и добавляли 40 мкл 10% SDS и 20 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Тщательно перемешивали на шейкере.

5. Инкубировали при 37°C в течении 12 часов.

6. Добавляли 500мкл забуференного фенола (фенол – Трис – HCL, pH 7,8, меркаптоэтанол (если на 50 мл фенола – Трис – HCL, то добавляли 200 мкл меркаптоэтанола и тщательно перемешивали)).

7. Перемешивали в течение 10 мин. до однородной массы.

8. Центрифугировали при 10 000 об/мин. в течение 10 мин.

9. Супернатант переносили в другой (новый) эппендорф, добавляли 250 мкл забуференного фенола, 250 мкл хлороформа-изоамилового спирта(24 мл хлороформа к 1 мл изоамилового спирта, тщательно перемешивали).

10. Перемешивали в течении 10 мин. до однородной массы.

11. Центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 мин.

12. Повторяли пункты 9–11.

13. Супернатант перенесли в другой (новый) эппендорф, добавили 500 мкл хлороформа-изоамилового спирта.

14. Перемешивали в течение 5 мин до однородной массы.

15. Центрифугировали при 12 000 об/мин. в течение 3 мин.

16. Супернатант переносили в другой (новый) эппендорф, добавляли 800–1000 мкл охлажденного (при – 20°C) 96% этанола (2 объема). Как можно быстрее перемешивали, наблюдая преципитацию ДНК. Если супернатанта, содержащего ДНК было больше 400 мкл, то разливали по двум эппендорфам

и также добавляли охлажденный 96% этанол (это необходимо для лучшего осаждения ДНК).

17. Центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 мин. Осторожно сливали спирт.

18. Промывали осадок 1 мл 70% спирта для удаления солей, тщательно встряхивая пробирку (2 раза).

19. Отцентрифугировали ДНК при 10 000 об/мин в течение 10 мин. Осторожно слили остатки спирта.

20. Высушили ДНК (при комнатной температуре) и растворили в воде для инъекций.

Последовательная экстракция раствора ДНК забуференным фенолом (рН = 7,8), смесью фенол-хлороформа (1:1) и хлороформом производилась с целью очистки ДНК от белков. При этом фенол активно денатурирует белки, смесь фенол – хлороформа полностью ингибирует РНК-активность, в результате последней экстракции хлороформом из препарата ДНК удаляли остатки фенола. Экстракцию производили, смешивая раствор ДНК и растворитель до образования эмульсии. Разделение фаз проводили центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 минут. Раствор ДНК хранят при -20°C (Викторова и др., 2005).

Проведение полимеразной цепной реакции в реальном времени с флуоресцентной меткой. Генотипирование однонуклеотидных локусов генов *CHRM2*, *SYT10*, *MYH6*, *FNDC3B*, *MIR146A*, *MIR196A2* проводили методом ПЦР в реальном времени с помощью коммерческих наборов с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS) (<http://testgen.ru>, ООО «Тест-Ген», Россия) на приборе BioRad CFX96TM (Bio-Rad Laboratories, Inc, USA). Детекцию флуоресценции «по конечной точке» и дискриминацию генотипов проводили согласно протоколу BioRad CFX96TM с помощью программного обеспечения CFX ManagerTM Software.

Анализ аллельной дискриминации проводился в платах на 96 образцов. Каждая ячейка содержала образец ДНК и смесь для ПЦР реакции общим объемом 10 μl . Фон флуоресценции измеряли до и после ПЦР реакции. Кривые ам-

плификации исследовали с помощью CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. Результаты каждой аллельной дискриминации были проанализированы, используя графическое программное обеспечение CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System.

Статистическая обработка результатов генетических исследований

Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 -Пирсона. Статистическая обработка проводилась в программе Biostat [Primer of Biostatistics version 4.03].

В программе PLINK v. 1.07 [<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/contact.shtml#cite>] оценивали соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (тест χ^2). Определение частот генотипов (P_i) и аллелей (p_i), проводили по стандартной формуле (2):

$$P_i = N_i/N, \quad (2)$$

где N_i – число i -тых генотипов (аллелей), N – объем выборки (число проанализированных хромосом).

Показатель наблюдаемой гетерозиготности рассчитывали по формуле (3):

$$g = \frac{N_0}{N}, \quad (3)$$

где $N_0 = \sum_{i \neq j} N_{ij}$ – общее количество всех гетерозигот в данной выборке;

N_{ij} – число особей генотипа A_iA_j в данной выборке объема N .

Теоретическую гетерозиготность определяли как ожидаемую по Харди-Вайнбергу долю гетерозигот (4):

$$h = 1 - \sum_{i=1}^m p_i^2, \quad (4)$$

где m – число аллелей, p_i – частоты аллелей.

Силу ассоциации полиморфных вариантов изученных локусов с развитием заболевания оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR) по формуле (5):

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}, \quad (5)$$

где a и b – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди больных; c и d – число лиц с наличием и отсутствием маркера среди здоровых.

$OR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем, генотипом или гаплотипом («фактор риска»), $OR < 1$ – как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»), $OR = 1$ считали отсутствием ассоциации. Границы 95% доверительного интервала для отношения шансов определяли по формулам (6, 7):

$$- \text{верхняя граница: } \exp [\ln (OR) + 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]; \quad (6)$$

$$- \text{нижняя граница: } \exp [\ln (OR) - 1.96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]. \quad (7)$$

При анализе ассоциации полиморфных вариантов с заболеваниями использовали следующие тесты: сравнивали группы больных и контроля по частоте аллелей и генотипов. Статистическую значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов определяли по тесту χ^2 -Пирсона на гомогенность выборок в таблицах сопряженности (2×2 или 2×3) и значению P -value для теста. Рассчитывали показатель отношения шансов OR и 95% доверительный интервал для редкого аллеля (или частого аллеля, в случае если частота данного аллеля выше в группе больных) каждого анализируемого локуса.

Для выявления связи полиморфных вариантов с развитием заболевания использовали тесты, группируя данные в различных моделях. Аддитивная модель позволяет оценить влияние генетического маркера на риск заболевания в зависимости от дозы редкого аллеля. Так для гомозиготы по частому аллелю доза равна 0, для гетерозиготы – 1, для гомозиготы по редкому аллелю – 2. Таким образом, если редкий аллель – С, частый аллель – Т, то аддитивная модель на дозу редкого аллеля будет следующей – увеличение дозы редкого аллеля в ряду: ТТ (0) – СТ (1) – СС (2). Каждая копия редкого аллеля изменяет (увеличивает / уменьшает) риск развития заболевания.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с синдромом слабости синусового узла

За период с 2011 по 2017 года в условиях ГБУЗ РКЦ были исследованы и вошли в регистр 610 пациентов с СССУ (272 женщины и 348 мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст $69,20 \pm 0,48$ лет), которым был имплантирован ЭКС в соответствии с действующими рекомендациям ВНОА [43]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Клинические характеристики исследуемых пациентов с СССУ

Характеристика	Значение
п	610
Возраст, лет	$69,2 \pm 0,48$
М/Ж, п	272/348
Гипертоническая болезнь, п (%)	498 (81,6)
ИБС, п (%)	448 (73,4)
Сахарный диабет, п (%)	153 (25,1)
Фибрилляция предсердий, п (%)	198 (32,5)
ИМ в анамнезе, п (%)	63 (10,3)
ФВЛЖ, %	$61,7 \pm 0,3\%$
ЧСС, уд/мин	$42,4 \pm 0,4\%$
ХСН 0 ФК 0, п (%)	9 (1,4)
ХСН I ФК I, п (%)	497 (82,1)
ХСН II А ст. ФК II, п (%)	103 (16,9)
ХСН II Б ст. ФК III, п (%)	1 (0,2)

У 81,6% пациентов с СССУ и имплантированным ЭКС была гипертоническая болезнь, у 73,4% была в анамнезе ИБС, из них 402 (66%) пациентам была проведена коронароангиография, 63 пациента на момент имплантации ЭКС уже перенесли инфаркт миокарда. В 32,5% случаев встречалась непостоянная форма ФП. У 153 пациентов был выставлен на момент вступления в регистр сахарный диабет. Средняя ФВ была $61,7 \pm 0,3\%$, а средняя ЧСС – $42,4 \pm 0,4\%$ уд/мин. Большинство пациентов были с ХСН II А ст. ФК II – 103 (16,9%) пациента, 1 (0,2%) пациент с ХСН II Б ст. ФК III, у 497 (82,1%) пациентов была ХСН I ФК I, у 9 (1,4%) пациентов хроническая сердечная недостаточность не отмечалась.

Распределение по вариантам СССУ среди исследованных 610 пациентов, вошедших в регистр представлено на рисунке 7.

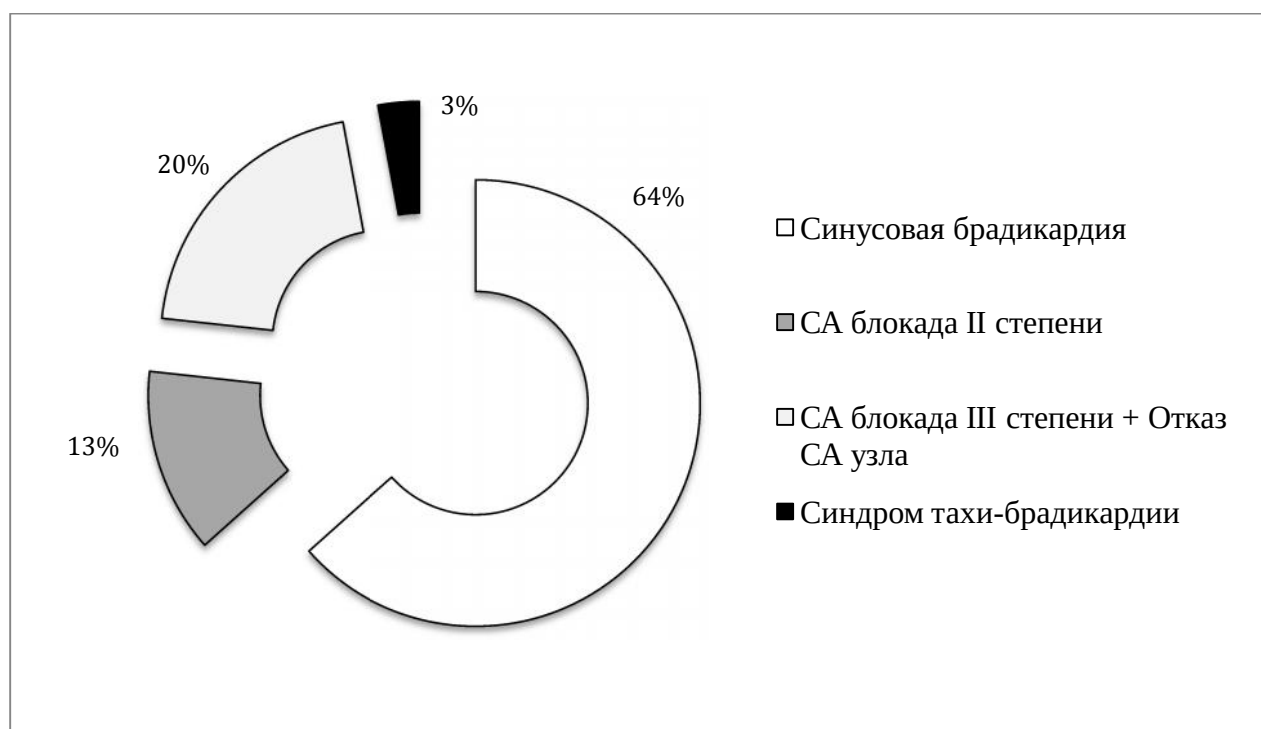


Рисунок 7 – Распределение типов СССУ среди исследуемых пациентов

Таким образом в регистре были 64% пациентов с синусовой брадикардией, 13% с СА блокадой II степени. Пациентов с СА блокадой III степени и отказом СУ мы сразу объединили в одну групп, в связи со сложностью дифференциаль-

ной диагностики на амбулаторном уровне без применения инвазивных методов (ЭФИ в условиях операционной). Таких пациентов оказалось 20%. И всего лишь 3% было с синдромом тахи-бради. В группу «синдром тахи-бради» мы относили пациентов с неустойчивыми предсердными тахикардиями, сменяющимися эпизодами брадикардии или эпизодами пауз. Пациентов с устойчивыми нарушениями ритма в виде фибрилляции предсердий мы относили в другие группы: синусовая брадикардия, СА блокада II степени или в объединённую группу СА блокады III степени и отказа СУ.

Во время госпитализации пациентов с СССУ была имплантирована однокамерная либо двухкамерная система стимуляции, распределение по типам представлено в таблице 6. При отсутствии двухкамерных кардиостимуляторов пациентам с нарушенным АВ проведением имплантировался однокамерный ЭКС с желудочковой стимуляцией.

Наиболее часто устанавливались двухкамерные ЭКС с адаптацией (n=275, 45,1%), значительно реже – однокамерные желудочковые (n=111, 18,2%) и меньше всего – однокамерные желудочковые кардиостимуляторы с адаптацией (n=52, 8,5%).

Таблица 6 – Распределение типов установленных ЭКС у пациентов с СССУ

Тип	Значение
n	610 (100%)
AAI	31 (5,1)
DDD	95 (15,6)
DDDR	275 (45,1)
VVI	111 (18,2)
VVIR	46 (7,5)
AAIR	52 (8,5)

В подавляющем числе случаев (n=507, 83,1%) установленный ЭКС навязывал ритм сокращений, в 16,1% (n=98) преобладал собственный синусовый ритм

и у 5 пациентов (0,82%) во время госпитализации отмечался срыв ритма сердца в виде ФП (таблица 7).

Таблица 7 – Преобладающий ритм у пациентов с синдром слабости синусового узла с имплантированным ЭКС

Ритм после установки ЭКС	Значение
Синусовый ритм, n (%)	98 (16,1)
Ритм электрокардиостимулятора, n (%)	507 (83,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (0,8)

Медикаментозная терапия пациентов с СССУ

Все 610 пациентов с СССУ принимали медикаментозную терапию в соответствии с основной патологией сердечно-сосудистой системы, согласно действующим рекомендациям Российского кардиологического общества: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (ИАПФ/БРА), селективные бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, статины, тиазидные/петлевые диуретики, антиагреганты и антикоагулянты. Распределение по группам препаратов представлены в таблице 8. Приём ИАПФ/БРА был практически у 90% пациентов, бета-блокаторы же принимались пациентами с СССУ значительно реже (71%).

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) были назначены 496 пациентам. Доза статинов подбиралась по показателям общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Целевым показателем при очень большом риске был уровень липопротеидов низкой плотности 1,5 ммоль/л. Антиаритмические препараты достаточно часто назначались исследованным пациентам, но только тем, у которых были в анамнезе зарегистрированные нарушения ритма в виде пароксизмальных тахикардий или желудочковой эктопической активности. Чаще использовались антиаритмики III класса, а именно: амиодарон по схеме насыщения (600 мг/сутки), с переходом на поддерживающую дозу (200 мг/сутки), часто в сочетании с бета-адреноблокаторами (метопро-

лола сукцинат или тартрат в дозе 50 мг/сутки или бисопролол 5 мг/сутки) или сотогексал в дозе 160 мг/сутки. Среди антиаритмиков Ic класса назначались пропафенон в дозе 450 мг/сутки или лаппаконитина гидробромид в дозе 75 мг/сутки при отсутствии у пациентов противопоказаний к этой группе препаратов в виде органической патологии сердца.

Таблица 8 – Лекарственная терапия у пациентов с СССУ

Препараты	Пациенты с СССУ
иАПФ/АРА, n (%)	547 (89, 7)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	433 (71)
Антагонисты кальция, n (%)	158 (25,9)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, n (%)	496 (81,3)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	250 (41)
Клопидогрел, n (%)	30 (5)
Антагонисты витамины К и пероральные антикоагулянты, n (%)	187 (30,7)
Двойная антитромбоцитарная терапия	51 (8,4)
Тройная антитромбоцитарная терапия	11 (1,8)
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов, n (%)	122 (20)
Петлевые диуретики, n (%)	99 (16,2)
Антиаритмики Ic класс	48 (7,9)
Антиаритмики III класс	136 (22,3)

Двойная антитромбоцитарная терапия была у 51 пациента, тройная – у 11 пациентов. В случае двойной антитромбоцитарной терапии назначался клопидогрел 75 мг в сутки или тикагрелол 180 мг в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки. В случаях тройной – клопидогрел 75 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг и непрямые антикоагулянты. Среди непрямых антикоагулянтов использовались пероральные антикоагулянты (апиксабан 10 мг в сутки, 5 мг в сутки, дабигатран в дозах 220 мг в сутки, 300 мг в сутки, риварок-

сабан 20 мг в сутки, 15 мг в сутки), чем антагонисты витамина К. Меньшие дозы пероральных антикоагулянтов назначались согласно рекомендациям и инструкциям к препаратам. Доза антагониста витамина К подбиралась согласно результатам международного нормализующего отношения.

Пациенты с СССУ получали необходимую терапию в соответствии с основным заболеванием, в том числе антиаритмические препараты с целью профилактики и лечения сопутствующих нарушений ритма, а также антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию в случае ФП. После имплантации ЭКС использовались инъекционные антибиотики в течение 5 дней, чаще – цефалоспориновой группы III поколения.

Таким образом, в структуре пациентов с СССУ (n=610) преобладала синусовая брадикардия (64%), доля пациентов с СА блокадой III степени и отказом СУ была 20%, с СА блокадой II степени – 13% и пациенты с синдром «тахибради» составляли 3%.

3.2. Анализ отдаленных сердечно-сосудистых событий у больных с синдромом слабости синусового узла и создание модели выживаемости

В нашем исследовании были проанализированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события после имплантации системы кардиостимуляции в зависимости от варианта СССУ. Наблюдение за пациентами осуществлялось посредством регулярных визитов в клинику для проверки системы стимуляции, а также используя данные, полученные из системы медицинской статистики «Промед», где отслеживались неблагоприятные события (таблица 9). Время наблюдения составило более 3-х лет ($39,7 \pm 0,8$ мес.). Более половины пациентов вновь были госпитализированы (n=329, 53,9%). Госпитализация по сердечно-

сосудистым причинам составила 27,0% (n=165). Госпитализация по не сердечно-сосудистым причинам составляла 26,9%. (n=164) У пациентов были зарегистрированы ИМ, инсульты (n=17, 2,8% и n=20, 3,3% соответственно) и случаи смерти (n=79, 12,95%).

Таблица 9 – Исследуемые неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с синдромом слабости синусового узла

События	Значение
n	610 (100%)
Время наблюдения, мес.	39,7±0,8
Госпитализации, n (%):	329 (53,9)
сердечно-сосудистые (СС), n (%)	165 (27,0)
не сердечно-сосудистые (не СС), n (%)	164 (26,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	17 (2,8)
Инсульты, n (%)	20 (3,3)
Смерти, n (%)	79 (12,95)

Данные анализа сердечно-сосудистых точек в зависимости от варианта СССУ представлены в таблице 10. Частота сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых госпитализаций была примерно одинакова во всех 4-х группах, но в группе «тахи-бради» отмечена большая частота сердечно-сосудистых госпитализаций (38,9%), наименьшая госпитализация по сердечно-сосудистым причинам была в группе СА блокада II степени (22,2%). Частота ИМ и инсультов была невысокой, но чаще отмечалась в 4-й группе (5,5%). Смертельные исходы преобладали в группе с отказом СУ + СА блокады III степени (16,9%), а на втором месте была группа СА-блокада II степени (16,0%).

Для подтверждения валидности исследования все 4 группы пациентов, сгруппированные по варианту СССУ, были протестированы в целом с помощью критерия Краскела-Уоллиса на наличие различий по количеству дней, проведенных под наблюдением; различия в частотных признаках (наличие госпитализа-

ции, наличия ИМ, наличие инсульта и смерти пациента за срок наблюдения) проводились с помощью Q-критерия Кохрана. Применение тестов для групп подтвердило отсутствие статистически значимых различий между ними по рассматриваемым признакам ($p > 0,05$), за исключением смертельного исхода, что делает обоснованным предположение о влиянии типа СССУ на выживаемость.

Таблица 10 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС в зависимости от варианта синдрома слабости синусового узла, результаты теста Кохрена (p-уровень) и Краскелла-Уолиса

События	Синусовая брадикардия	СА блокада II степени	Отказ СУ + СА блокада III степени	Синдром тахикардии	Достоверность различий (p)
п (в % от всех)	387 (63,4)	81 (13,3)	124 (20,3)	18 (3,0)	
Наблюдение, мес.	40,9±1,0	31,2±2,3	34±2,4	41,7±4,4	p=0,095 (по Краскеллу-Уолису)
Госпитализация, п (%)	220 (56,8)	39 (48,1)	58 (46,7)	12 (66,7)	p=0,792
СС, п (%)	105 (27,1)	18 (22,2)	35 (28,2)	7 (38,9)	p=0,738
Не СС, п (%)	115 (29,7)	21 (25,9)	23 (18,5)	5 (27,8)	p=0,821
ИМ, п (%)	10 (2,6)	2 (2,4)	3 (2,4)	2 (11,1)	p=0,238
Инсульты, п (%)	13 (3,4)	2 (2,4)	4 (3,2)	1 (5,5)	p=0,458
Смерти, п (%)	44 (11,4)	13 (16,0)	21 (16,9)	1 (5,5)	p=0,048*

Для более детального анализа в подтверждении полученных с помощью теста Кохрана результатов был проведен дисперсионный анализ изменчивости отдаленных последствий (повторная госпитализация, инфаркты миокарда, инсульты и смерти) в зависимости от варианта СССУ. Нулевой гипотезой в диспер-

сионном анализе (ANOVA-анализ) принимали гипотезу, что средние величины конечной точки наблюдения (повторная госпитализация, инсульт, инфаркт миокарда и смерть пациента) при всех 4-х вариантах СССУ были одинаковы. Результаты проведенного дисперсионного анализа приведены в таблице 11. Нулевая гипотеза была отвергнута при $p < 0,05$ только для оценки влияния варианта СССУ на смертность пациента, то есть для различных вариантов наблюдаются различия в выживаемости в течение периода наблюдения.

Таблица 11 – Оценка влияния варианта синдромом слабости синусового узла на конечные точки наблюдения

Влияние варианта СССУ и конечной точки	Значение F-статистики	р-уровень для нулевой гипотезы
Госпитализация ← вариант СССУ	0,953	0,41
ИМ ← вариант СССУ	2,71	0,101
Инсульт ← вариант СССУ	1,99	0,21
Смерть ← вариант СССУ	8,78*	0,041

*– статистическая значимость $p < 0,05$.

Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был проведён в зависимости от преобладающего ритма сердца после имплантации кардиостимулятора (таблица 12). У 39 пациентов пароксизмальная форма ФП за время наблюдения перешла в постоянную форму, они были удалены из последующего анализа.

По данным χ^2 -анализа поправкой Йетса частота смертельных исходов ($p=0,228$), ИМ ($p=0,328$), инсультов ($p=0,117$), госпитализаций ($p=0,703$) между группами с синусовым ритмом и с ритмом ЭКС достоверно не отличалась.

На следующем этапе было принято решение разделить каждый вариант СССУ на подгруппы с одним режимом стимуляции (таблицы 13). Тест Q Кохрана не подтвердил наличие различий в распределении по режимам стимуляции для групп, сформированных по вариантам СССУ.

**Таблица 12 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС
в зависимости от преобладающего ритма сердца**

События	Ритм ЭКС	Синусовый	р (χ-квадрат)
п (в % от всех)	481 (84,2)	90 (15,8)	
Время наблюдения, мес.	40,7±0,8	34,6±2,0	p=0,321 (по Мана-Уитни)
Госпитализация, п (%):	246 (51,1)	48 (53,3)	0,703
СС, п (%)	125 (26,0)	22 (24,4)	0,404
не СС, п (%)	121 (25,2)	26 (28,9)	0,895
ИМ, п (%)	14 (2,9)	1 (1,1)	0,328
Инсульты, п (%)	12 (2,5)	5 (5,6)	0,117
Смерти, п (%)	65 (13,5)	8 (8,9)	0,228

**Таблица 13 – Распределение режимов стимуляции
в исследуемых группах, результаты теста Кохрана**

Режим стимуляции	Синусовая брадикардия	СА блокада II степени	Отказ СУ + СА блокада III степени	Синдром тахикардии	р-уровень для теста Кохрана
п (в % от всех)	387 (63,4)	81 (13,3)	124 (20,3)	18 (3,0)	
AAI (R)	61 (16%)	8 (10%)	13 (10,5%)	1 (5,5%)	p=0,132
DDD (R)	238 (62%)	50 (62%)	71 (57%)	11 (61%)	p=0,855
VVI (R)	88 (22%)	23 (28%)	40 (32,5%)	6 (33,5%)	p=0,701

В группе синусовой брадикардии чаще всего устанавливались двухкамерные кардиостимуляторы (n=23, 62%), 88 (22%) однокамерных желудочковых стимуляторов и всего лишь 61 (16%) однокамерный предсердный стимулятор. В группе СА блокада II степени также большинство имплантация было проведено двухкамерной системы (n=50, 62%), 28% однокамерных желудочковых стимуляторов (n=23), 8 однокамерных предсердных стимуляторов (10%). В объеди-

ненной группе СА блокады III степени и отказа СУ 57% (n=71) стимуляторов было имплантировано в режиме DDD (R), в режиме AAI (R) – 13 (10,5%), а ЭКС в режиме VVI (R) – 40 (32,5%). Пациентам с CCCУ с синдромом тахи-бради был установлен 1 (5,5%) ЭКС в режиме AAI (R), 11 (61%) однокамерных желудочковых стимуляторов и 11 (61%) двухкамерных систем стимуляций.

Также было принято решение посмотреть с помощью теста Краскелла-Уоллиса и теста Кохрана различия влияния режима стимуляции на неблагоприятные сердечно-сосудистые события при каждом варианте CCCУ (таблицы 14–16). Результаты теста показали, что статистически значимые различия в группах, сформированных в зависимости от варианта CCCУ, наблюдались для событий смерти и госпитализации пациента при режиме стимуляции VVI (R), а также для госпитализаций пациента при режиме AAI (R).

Таблица 14 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС AAI (R) в зависимости от варианта синдрома слабости синусового узла

События	Синусовая брадикардия	СА блокада II степени	Отказ СУ+ СА блокада III степени	Синдром тахи-бради	р-уровень (тесту Кохрана)
п (в % от всех)	61 (73,5)	8 (9,6)	13 (15,7)	1 (1,2)	
Наблюдение, мес.	40,9±1,0	31,2±2,3	34±2,4	41,7±4,4	p=0,187 (Краскеллу-Уолису)
Госпитализация, п	25 (41,0)	4 (50,0)	6 (46,2)	0	p=0,004**
СС, п (%)	15 (24,6)	2 (25,0)	4 (30,8)	0	p=0,002**
Не СС, п (%)	10 (16,4)	2 (25,0)	2 (15,4)	0	p=0,032*
ИМ, п (%)	1	0	0	0	p=0,988
Инсульты, п (%)	2	0	0	0	p=0,888
Смерти, п (%)	4 (6,6)	0	1 (7,7)	0	p=0,266

**Таблица 15 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС DDD (R)
в зависимости от варианта синдрома слабости синусового узла**

События	Синусовая брадикардия	СА блокада II степени	Отказ СУ + СА блокада III степени	Син- дром тахи- бради	р- уровень (тест Кохра- на)
п (в % от всех)	238 (64,3)	50 (13,5)	71 (19,2)	11 (3,0)	
Наблюдение, мес.	40,9±1,0	31,2±2,3	34±2,4	41,7±4,4	р=0,198 (по Крас- келлу- Уолису)
Госпитализация, п (%)	153 (64,3)	25 (50,0)	36 (50,7)	7 (63,6)	р=0,684
СС, п (%)	76 (31,9)	13 (26,0)	23 (32,4)	3 (27,3))	р=0,715
Не СС, п (%)	77 (32,4)	12 (24,0)	13 (18,3)	4 (36,3)	р=0,432
ИМ, п (%)	9 (3,8)	2 (4,0)	2 (2,8)	1 (9,1)	р=0,451
Инсульты, п (%)	8 (3,4)	2 (4,0)	3 (4,2)	1 (9,1)	р=0,358
Смерти, п (%)	17 (7,1)	8 (16)	7 (9,9)	1 (9,1)	р=0,066

Таким образом, у пациентов с СССУ и имплантированным предсердным стимулятором частота госпитализация была чаще в группе СА блокада II степени (n=4, 50,0%), однако по госпитализациям по сердечно-сосудистым причинам лидировала объединенная группа СА блокады III степени и отказа СУ, число госпитализаций было 4, что составило 30,8%.

У пациентов с СССУ и имплантированным желудочковым стимулятором частота госпитализация была чаще в группе синдром тахи и бради и составила 83,3% (n=5), эта тенденция и сохранилась при анализе госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, число госпитализаций было 66,7% (n=4). Больше количество смертей было в объединенной группе СА блокада III степени и отказа СУ – 13 (32,5%), наименьшее – в группе СА блокады II степени (n=5, 21,7%).

Таблица 16 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС VVI (R) в зависимости от варианта синдрома слабости синусового узла

События	Синусовая брадикардия	СА блокада II степени	Отказ СУ + СА блокада III степени	Синдром тахикардии	р-уровень по тесту Кохрана
п (в % от всех)	88	23	40	6	
Наблюдение, мес	40,9±1,0	31,2±2,3	34±2,4	41,7±4,4	p=0,214 (по Краскеллу-Уолису)
Госпитализация, п	42 (47,8)	10 (43,5)	16 (40,0)	5 (83,3)	p=0,049*
СС, п (%)	21 (23,9)	3 (13,1)	10 (25,0)	4 (66,7)	p=0,015*
Не СС, п (%)	21 (23,9)	7 (30,4)	6 (15,0)	1 (16,6)	p=0,087
ИМ, п (%)	0	0	1 (2,5)	1 (16,7)	p=0,051
Инсульты, п (%)	3 (3,4)	0	1 (2,5)	0	p=0,078
Смерти, п (%)	23 (26,1)	5 (21,7)	13 (32,5)	0	p=0,009**

Была прицельно проанализирована группа отказ СУ + СА блокада III степени (таблица 17), где была самая высокая смертность (16,9%).

Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам чаще в группе пациентов с имплантированным двухкамерным ЭКС – 32,4% (n=23), наименьшая госпитализация по сердечно-сосудистым причинам была у пациентов с ЭКС в режиме AAI(R) – 7,7% (n=1), но в этой группе отмечена наибольшая госпитализация по не сердечно-сосудистым причинам – 5, что составило 38,5%. Самую высокую смертность предсказуемо продемонстрировал режим VVI (R) – 32,5% (n=13), а наименьшую – с режим AAI(R) – 7,7% (n=1).

Таблица 17 – Влияние режима стимуляции на сердечно-сосудистые события в группе отказ СУ и СА блокада III степени после установки ЭКС

События	AAI(R)	DDD(R)	VVI (R)	р-уровень
п (в % от всех)	13	71	40	по тесту Кохрана
Наблюдение, мес.	34,0±2,7	34,1±2,4	34,7±3,4	р=0,687 (по Краскеллу- Уолису)
Госпитализация, п	6 (46,2)	36 (50,7)	16 (40,0)	р=0,674
СС, п (%)	1 (7,7)	23 (32,4)	11 (27,5)	р=0,044*
не СС, п (%)	5 (38,5)	13 (18,3)	5 (12,5)	р=0,047*
ИМ, п (%)	0	2 (2,8)	1 (2,5)	р=0,451
Инсульты, п (%)	0	3 (4,2)	1 (2,5)	р=0,378
Смерти, п (%)	1 (7,7)	7 (9,9)	13 (32,5)	р=0,029*

Модель выживаемости для больных с синдромом слабости синусового узла (в 4-летнем периоде). Данные, которые использовались для построения модели, являлись обследованием 610 пациентов с установленным синдромом СССУ, наблюдение за которыми проводилось с 2013 по 2018 год. Для анализа выживаемости рассматривались данные 226 пациентов, наблюдение за которыми велось более 4-х лет (48 месяцев). Была получена переменная периода жизни, рассчитанная в месяцах как разница между временем произошедшего события и временем установки кардиостимулятора. Сравнение функций выживаемости при группировке по факторам риска приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Достоверность различий влияния факторов риска на выживаемость у больных с синдромом слабости синусового узла

Фактор риска	Значение статистики теста Гехана-Вилкоксона	Значение статистики теста Кокса-Мантеля	Значение статистики логрангового теста	Значение по тесту Пето и Пето-Вилкоксона
Пол	-0,607	-0,55	0,55	0,607
ГБ	-1,454	-1,604	1,578	1,455
СД	-0,416	-0,258	0,264	1,455
ИБС	-1,089	-0,955	1,024	1,091
ИМ	3,085 ^{***}	3,552 ^{***}	-3,354 ^{***}	-3,086 ^{***}
ЭКС	0,574	-0,493	0,504	-0,573

* – 10% уровень значимости; ** – 5% уровень значимости; *** – 1% уровень значимости.

В таблице 19 представлены результаты определения количественных оценок влияния отдельных факторов на функцию выживаемости.

Для детального анализа влияния типа СССУ на выживаемость больного была произведена группировка по вариантам СССУ: 1 – синусовая брадикардия, 2 – СА блокада II степени, 3 – СА блокада III степени и отказ СУ, 4 – синдром тахи-бради. На рисунке 8 изображены функции выживаемости больных при различных вариантам СССУ в период до 4-х лет.

**Таблица 19 – Влияния отдельных факторов риска на выживаемость
у больных с синдромом слабости синусового узла**

Фактор риска	Коэффициент β	Статистика Вальда	р-уровень	Мультиплика- тивный эффект риска
Возраст	0,0574	16,8***	0,000042	1,059
Пол	-0,133	0,3	0,584	0,875
ГБ	-0,453	2,5	0,112	0,636
СД	-0,096	0,066	0,797	0,908
ИМ	0,993	11,55***	0,00067	2,701
ИБС	0,287	4,99**	0,0254	1,333
Синусовая брадикардия	-0,802	11,08***	0,0008	0,448
СА блокада II степени	0,309	0,948	0,33	1,362
СА блокада III степени + отказ СУ	1,112	16,43***	0,005	3,04
Синдром тахи-бради	-0,889	0,774	0,378	0,412
ФК1	-0,305	1,28	0,2571	0,736
ФК2	0,0919	0,039	0,843	1,096
ФК3	0,668	4,978**	0,025	1,951
ЛП	-0,006	0,102	0,749	0,993
ПЖ	-0,072	5,138**	0,023	0,930

* – $p = 0,05\%$; ** – $0,01\%$; *** – $0,001\%$.

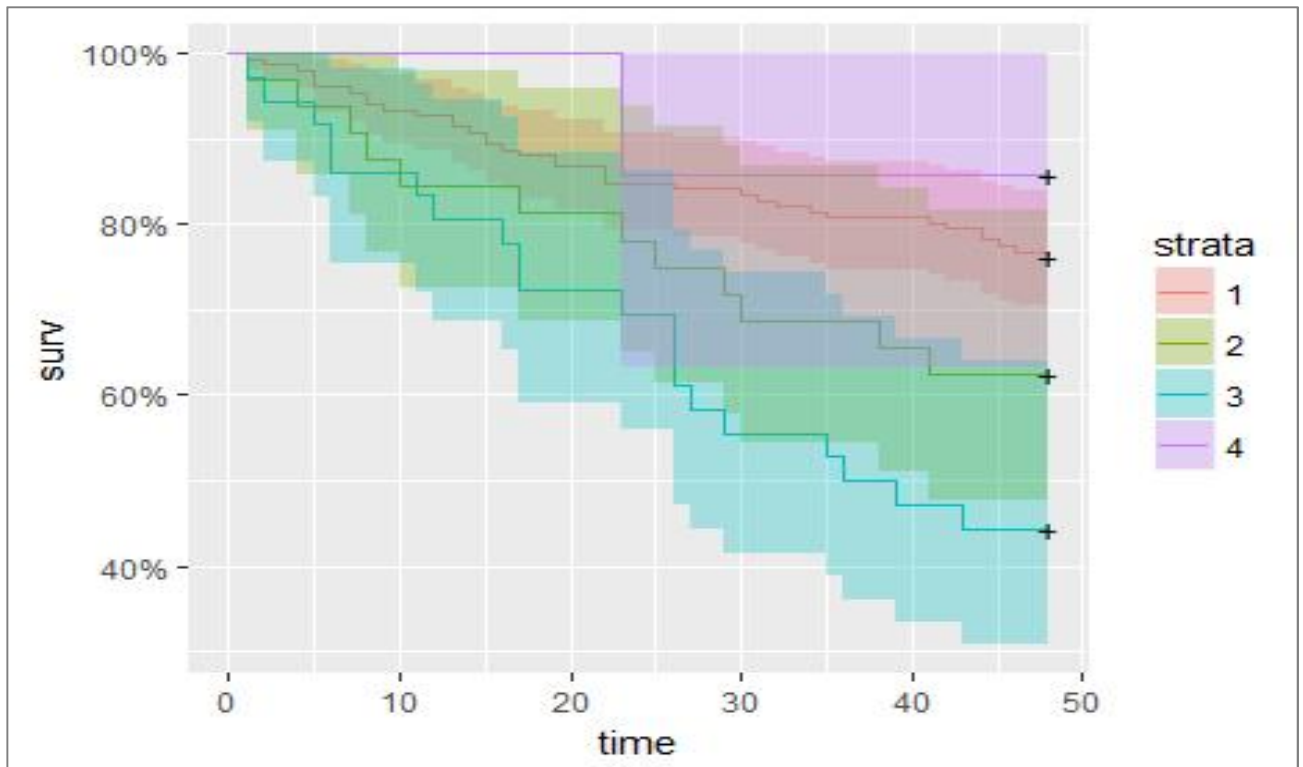


Рисунок 8 – График выживаемости Каплана-Майера в период до 4-х лет в зависимости от варианта СССУ (1 – синусовая брадикардия, 2 – СА блокада II степени, 3 – СА блокада III степени и отказ СУ, 4 – синдром тахи-бради)

С учетом полученных данных были построены модели пропорциональных рисков Кокса по оценке влияния различных вариантов СССУ на выживаемость в период до 4-х лет после установки пейсмекера при включении контрольных переменных возраста и наличия инфаркта миокарда в анамнезе. В результате выяснили, что варианты СССУ синусовая брадикардия, СА блокада III степени и отказ СУ являются достоверными предикторами, влияющими на вероятность смерти больного с СССУ в период 4-х лет после установки кардиостимулятора (таблица 20).

Однако из модели нельзя исключить контрольные переменные, такие как пожилой возраст, наличие сахарного диабета (СД) и наличие в анамнезе ИМ.

**Таблица 20 – Влияние типов синдрома слабости
синусового узла на смертность**

Типы СССУ	Коэффициент β	Статистика Вальда	р- уровень	Мультиплика- тивный эффект риска
Синусовая брадикардия	-0,728**	8,918	0,002825	0,0483
СА блокада II степени	0,117	0,129	0,719	1,124
СА блокада III сте- пени + отказ СУ	1,2***	19,653	0,000009	3,323
Синдром тахи-бради	-1,018	1,014	0,314	0,361

* – $p = 0,05\%$; ** – $0,01\%$; *** – $0,001\%$.

В результате построения модели Кокса методом максимального правдоподобия с включением таких переменных: наличие ИМ в анамнезе, возраст, наличие СД, режим стимуляции ААI, типы СССУ 1 – синусовая брадикардия и 3 – СА блокада III степени и отказ СУ было получено следующее уравнение регрессии Кокса (8). При этом вариант СССУ 1 был не значим ($p = 0,65$), и его из конечной модели исключили.

$$\lambda_i(t | x_i) = \lambda_0(t) e^{0,063 * \text{Возраст} + 1,19 * \text{СД} + 1,07 * \text{ИМ} + 0,99 * \text{Тип СССУ} - 0,81 * \text{Режим Стимуляции А.}} \quad (8)$$

Таким образом, на основании модели выживаемости были получены следующие результаты: пожилой возраст на 10% увеличивает риск вероятности наступления смерти (в 1 раз, $p < 0,05$); наличие ИМ в анамнезе увеличивает вероятность наступления смерти в 3 раза (ДИ 1,62-5,24, $p < 0,05$); наличие сахарного диабета увеличивает риск наступления смерти в 3,5 раза (ДИ 1,67-6,51, $p < 0,05$); СА блокада III степени и отказ СУ увеличивают риск наступления смерти в 3 раза (ДИ 1,56-4,67, $p < 0,05$).

3.3 Анализ влияния режима стимуляции на развитие фибрилляции предсердий у больных с синдромом слабости синусового узла

Многочисленные исследования доказали влияние правожелудочковой стимуляции на развитие и прогрессирование ФП [146, 158, 162, 200]. В нашем исследовании мы провели сравнение режимов стимуляции на риск развития ФП у пациентов с СССУ.

В изученном регистре были выделены пациенты с СССУ, у которых на момент имплантации в анамнезе не отмечались пароксизмы ФП и которые были живы к окончанию наблюдения ($34,0 \pm 2,4$ мес.). Таковыми оказались 344 пациента, которые были сравнены с группой пациентов с исходно имевшейся ФП, которые было 187 человек. Сравнение клинических показателей исследуемых групп пациентов представлено в таблице 21.

Частота ИБС была одинакова в обеих группах; ИМ чаще встречался в группе пациентов с ФП в анамнезе 10,7% ($n=20$) против 8,1% ($n=28$) в группе без ФП, а перенесенные оперативные вмешательства, в том числе реваскуляризация миокарда, были одинаковы в обеих группах 4,8% ($n=9$) и 4,7% ($n=16$) соответственно. При проведении сравнения этих пациентов по функциональному классу ХСН и другим показателям посредством использования χ^2 -критерия с поправкой Йетса различия в группах не были определены ($p < 0,05$).

При сравнении данных ЭхоКГ у пациентов с ФП была показана тенденция к большему диаметру левого предсердия – 35,4 мм против 29,9 мм у пациентов без ФП, размер правого желудочка – 22,7 мм и 21,4 мм соответственно, более низкая ФВ левого желудочка. Сравнение эхокардиографических показателей вместе с результатами теста Манна-Уитни представлено в таблице 22.

**Таблица 21 – Сравнение клинических показателей
исследуемых групп пациентов**

Показатели	ФП в анамнезе (n=187)	Без ФП в анамнезе (n=344)	р-уровень (χ^2 -критерий)
ИБС, n (%)	137 (72,7)	243 (70,6)	p=0,975
ХСН 0, n (%)	0	9 (2,6)	p=0,887
ХСН I ст. ФК I, n (%)	154 (82,4)	291 (84,6)	p=0,964
ХСН II А ст. ФК II, n (%)	32 (17,1)	44 (12,8)	p=0,897
ХСН II Б ст. ФК III, n (%)	1 (0,5)	0	p=0,901
ИМ, n (%)	20 (10,7)	28 (8,1)	p=0,902
КАГ, n (%)	62 (33,2)	78 (22,7)	p=0,798
Реваскуляризация миокарда, n (%)	9 (4,8)	16 (4,7)	p=0,985
Протезирование клапанов, n (%)	2 (1,1)	1 (0,3)	p=0,971

**Таблица 22 – Сравнение эхокардиографических показателей
пациентов исследуемых групп**

Показатели	ФП в анамнезе (n=187)	Без ФП в анамнезе (n=344)	р-уровень по тесту Манна-Уитни
ЛП, мм	35,4	29,9	p =0,541
ПЖ, мм	22,7	21,4	p =0,931
ФВ, %:	59,6	62,9	p =0,632

Затем разделили пациентов без исходной ФП на две группы: первая – пациенты, у которых возник хотя бы один устойчивый пароксизм аритмии, и вторая – пациенты, у которых ФП за время наблюдения не появилась (таблица 23).

**Таблица 23 – Сравнение клинических показателей пациентов
с впервые развившейся фибрилляцией предсердий**

Показатели	ФП, возникшая за время наблюдения (n=55)	ФП не возникла за время наблюдения (n=289)	р-уровень (χ^2 -критерий)
ИБС, n (%)	41 (74,5)	202 (69,9)	p=0,912
ХСН 0, n (%)	0	9 (32,1)	p=0,004**
ХСН I ст. ФК I, n (%)	45 (81,2)	246 (85,1)	p=0,931
ХСН II А ст. ФК II, n (%)	10 (18,2)	34 (11,8)	p=0,816
ХСН II Б ст. ФК III, n (%)	0	0	p=1
ИМ, n (%)	5 (9,1)	23 (8,0)	p=0,978
КАГ, n (%)	15 (27,3)	63 (21,8)	p=0,798
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	6 (10,9)	5 (1,7)	p=0,048*
Протезирование клапанов, n (%)	1 (1,8)	0	p=0,949

Таким образом, число пациентов без ФП без хронической сердечной недостаточности было 9, в группе с ФП таких пациентов не было. Пациентов с реваскуляризацией миокарда в группе с аритмией было 6, что составило 10,9%, в группе без нее – 5, что составило 1,7%. По остальным показателям достоверных различий не было: χ^2 -критерий определил различия только по признаку ХСН 0 (p<0,01) и реваскуляризации миокарда в анамнезе (p<0,05).

При сравнении данных ЭхоКГ у пациентов с возникшей ФП за время наблюдения была выявлена тенденция к увеличению диаметру левого предсердия – 40,3 мм против 38,4 мм у пациентов без приступов фибрилляции предсердий, размер правого желудочка – 23,1 мм и 22,3 мм соответственно, более низкая ФВ левого желудочка – 61,9%. Сравнение эхокардиографических показателей вместе с результатами теста Манна-Уитни представлено в таблице 24. Тест Манна-

Уитни не определил различий в эхокардиографических показателях пациентов в сформированных группах.

Таблица 24 – Сравнение эхокардиографических показателей пациентов исследуемых групп

Показатели	ФП, возникшая за время наблюдения (n=55)	ФП не возникла за время наблюдения (n=289)	р-уровень (Манна-Уитни)
ЛП, мм	40,3	38,4	p = 0,624
ПЖ, мм	23,1	22,3	p = 0,971
ФВ, %:	61,9	63,1	p = 0,887

Затем пациентов с ССССУ и имплантированным ЭКС без ФП в анамнезе мы разделили на группы по режимам стимуляции (таблица 25). Среди пациентов с имплантированным однокамерным желудочковым стимулятором ФП развилась у 21% (n=14), среди пациентов с однокамерным предсердным стимулятором – 12,7% (n=8), в случае с двухкамерным стимулятором – изучаемая аритмия возникла у 33 пациентов, что составило 15,5%. После имплантации ЭКС в процессе наблюдения за $39,7 \pm 0,8$ месяцев ФП впервые развилась у 55 пациентов, и общее количество пациентов с фибрилляцией предсердий к концу наблюдения оказалось 253 человека. При сравнении по гендерному признаку, ФП впервые после имплантации ЭКС возникала чаще у женщин, а средний возраст пациентов составил 76,3 лет при имплантации двухкамерного ЭКГ, 70,7 лет при имплантации ЭКС в режиме VVI(R) и 75,9 лет при имплантации однокамерного предсердного кардиостимулятора.

Для проверки выводов были проведены тесты Кохрана и Краскелла-Уоллиса, которые не подтвердили значимых различий в половом распределении, наличии фибрилляции предсердия и в возрасте пациентов, разделенных по группам в соответствии с режимом стимуляции.

**Таблица 25 – Сравнение параметров влияния режима стимуляции
на развитие ФП**

Параметры	Режимы стимуляции (n=344)			Достоверность различий
	VVI(R) (n=68)	DDD(R) (n=213)	AAI(R) (n=63)	
Пациенты с ФП, n (%)	14 (21)	33 (15,5)	8 (12,7)	p=0,458 (по Кохрану)
М/ж, n	4/10	13/20	3/5	p=0,144 (по Кохрану)
Возраст, лет	70,7	76,3	75,9	p=0,821 (по Краскеллу-Уоллису)

Были проанализированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события после имплантации ЭКС в зависимости наличия и отсутствия ФП в анамнезе (таблица 26).

**Таблица 26 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС
в зависимости от наличия фибрилляции предсердий в анамнезе**

События	ФП в анамнезе (n=266)	Без ФП в анамнезе (n=344)	p (χ-квадрат)
Наблюдение, мес.	39,1	38,7	
Госпитализация, n (%):	136 (51,1)	193 (56,1)	0,220
СС, n (%)	93 (35,0)	87 (25,3)	0,583
не СС, n (%)	43 (16,1)	106 (30,8)	<0,001
ИМ, n (%)	8 (3,0)	9 (2,6)	0,759
Инсульты, n (%)	11 (4,1)	9 (2,6)	0,297
Смерти, n (%)	65 (24,4)	14 (4,1)	0,001

Это было произведено посредством регулярных визитов в клинику для проверки системы стимуляции, а также при помощи анализа данных, полученных из системы медицинской статистики «Промед», где отслеживались неблагоприятные события. Время наблюдения составило более 3-х лет ($39,7 \pm 0,8$ мес.).

Частота сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых госпитализаций была примерно одинакова в обеих группах ($p=0,220$), но в группе пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе отмечена большая частота сердечно-сосудистых госпитализаций ($p<0,001$). Частота ИМ, инсультов достоверно не отличалась в сравниваемых группах, однако смертельные исходы значительно преобладали в группе пациентов с фибрилляцией предсердий ($p<0,001$).

На следующем этапе были проанализированы отделенные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в изучаемых группах пациентов, у которых ФП развилась в процессе наблюдения в сравнении с теми, у которых ФП не развилась (таблица 27).

Таблица 27 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС в зависимости от развития фибрилляции предсердий за время наблюдения

События	ФП, возникшая за время наблюдения (n=55)	ФП не возникла за время наблюдения (n=289)	p (χ-квадрат)
Наблюдения, мес.	38,8	38,7	
Госпитализация, n (%):	40 (72,7)	153 (52,9)	0,007
СС, n (%)	26 (47,3)	61 (21,1)	<0,001
не СС, n (%)	14 (25,4)	92 (31,8)	0,348
ИМ, n (%)	4 (7,3)	5 (1,7)	0,019
Инсульты, n (%)	3 (5,5)	6 (2,1)	0,151
Смерти, n (%)	7 (12,7)	7 (2,4)	<0,001

Частота всех госпитализаций была выше в группе у пациентов с ФП ($p=0,007$) преимущественно за счёт сердечно-сосудистых госпитализаций

($p<0,001$), так как различия по не сердечно-сосудистым госпитализациям отсутствовали ($p=0,348$). Частота ИМ, инсультов, а также смертельные исходы достоверно преобладали в первой группе.

Затем все 610 пациентов были разделены на 2 группы: группа пациентов с ФП в анамнезе и с возникшей за время наблюдения и группу пациентов ($n=321$), у которых ФП отсутствовала ($n=289$). Результаты анализа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов данных групп представлены в таблице 28. Частота всех госпитализаций не различалась ($p=0,553$), однако в группе с ФП было больше сердечно-сосудистых госпитализаций ($p<0,001$), а в группе без ФП – не сердечно-сосудистых ($p<0,001$). Имелась тенденция к увеличению ИМ и инсультов в группе ФП ($p>0,05$), а частота смертельных исходов достоверно преобладала ($p<0,001$).

**Таблица 28 – Сердечно-сосудистые события после установки ЭКС
в зависимости от наличия фибрилляции предсердий**

События	ФП в анамнезе + возникшая при наблюдении ($n=321$)	ФП отсутствовала ($n=289$)	p (χ -квадрат)
Наблюдение, мес.	39,7	38,7	
Госпитализация, n (%):	176 (54,8)	153 (52,9)	0,553
СС, n (%)	119 (37,1)	61 (21,1)	$<0,001$
не СС, n (%)	57 (17,8)	92 (31,8)	$<0,001$
ИМ, n (%)	12 (3,7)	5 (1,7)	0,133
Инсульты, n (%)	14 (4,4)	6 (2,1)	0,112
Смерти, n (%)	72 (22,4)	7 (2,4)	$<0,001$

Таким образом, однокамерная предсердная стимуляция благоприятнее с точки зрения риска возникновения ФП, которая развилась у 12,7% пациентов, двухкамерная стимуляция остается «физиологичной», в этой группе пациентов

ФП была выявлена у 15,5%, риск ФП снижается только при низкой доле правожелудочковой стимуляции. Режим VVI не желателен для имплантации у пациентов с СССУ, из нашей выборки у 21% пациентов с желудочковой стимуляцией возникла ФП за время наблюдения. Фибрилляция предсердий достоверно увеличивает развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СССУ в отдаленном периоде после имплантации ЭКС.

3.4 Анализ ассоциации наследственной предрасположенности с синдромом слабости синусового узла

В данной части диссертационного исследования представлен результат анализа ассоциации полиморфных вариантов локусов генов с развитием синдрома слабости синусового узла и его различными вариантами. Мы отобрали для проведения исследования следующие гены-кандидаты: CHRM2 rs2350782, SYT10 rs7980799, MYH6 rs365990, FNDC3B rs9647379, MIR146A rs2910164, MIR196A2 rs11614913.

Предварительно была сделана обязательная оценка соответствия распределения частот генотипов полиморфных локусов равновесию Харди-Вайнберга, а также вычисление частоты редкого аллеля, как для смешанной выборки больных и контроля, так и отдельно для каждой группы. Для группы контроля были получены следующие результаты: CHRM2 rs2350782 ($p=0,022$, $MAF=0,22$), SYT10 rs7980799 ($p=0,081$, $MAF=0,33$), MYH6 rs365990 ($p=0,18$, $MAF=0,26$), FNDC3B rs9647379 ($p=0,37$, $MAF=0,49$), MIR146A rs2910164 ($p=0,23$, $MAF=0,2$), MIR196A2 rs11614913 ($p=0,0001$, $MAF=0,22$). По локусу MIR196A2 rs11614913 наблюдалось статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга, следовательно MIR196A2 rs11614913 был исключен из дальнейшего

анализа. Однако, результат анализа ассоциации гена микроРНК приведен в таблице, поскольку ни один из изученных полиморфных локусов не анализировался на территории Российской Федерации.

3.5 Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием синдрома слабости синусового узла

Нами проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей между группами с CCCУ и здоровых индивидов. Результаты для всех исследованных локусов представлены в таблице 29.

Как видно из таблицы 27 статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей не было выявлено ни для одного из изученных полиморфных локусов. По локусу FNDC3B rs9647379 различий в распределении частот обнаружено не было ($\chi^2=3,550$, $p=0,17$), однако в распределении частот аллелей наблюдалась тенденция к увеличению частоты минорного аллеля G в выборке контроля – 48,56% против 42,78% у пациентов с CCCУ ($\chi^2=3,30$, $p=0,07$).

Нами проведен анализ ассоциации с развитием CCCУ с расчетом коэффициента регрессии (beta), экспоненту которого интерпретировали как отношение шансов (OR) для логистической модели с расчетом 95% доверительного интервала, и уровня значимости с учетом пола и возраста в различных моделях. В таблице 30 приведены статистически значимые результаты данного анализа.

**Таблица 29 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов-кандидатов
в группах СССУ и контроля, анализ ассоциации с развитием заболевания**

Ген, полиморф- ный локус	Хромосом- ная локали- зация	Редкий аллель	Геноти- пы аллели	СССУ абс. (%) (n=284)	Контроль абс. (%) (n=243)	¹ p	p _{cor-FDR}	OR (95% CI)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
CHRM2 rs2350782 g.136642634T >C	7q33	C	TT	202 (71,13)	155 (63,79)	0,09	—	1,40 (0,97-2,02) 0,70 (0,48-1,05) 0,90 (0,46-1,75)
			TC	63 (22,18)	70 (28,81)	0,10	—	
			CC	19 (6,69)	18 (7,41)	0,88	—	
			$\chi^2=3,41$, p=0,18					
			T	467 (82,22)	380 (78,19)	0,118	—	1,29 (0,95-1,75)
C	101 (17,78)	106 (21,81)	—	0,77 (0,57-1,05)				
SYT10 rs7980799 g.33576990A >C	12p11.1	A	CC	135 (47,54)	116 (47,74)	0,97	— —	0,99 (0,70-1,40) 1,16 (0,82-1,64) 0,72 (0,42-1,24)
			CA	121 (42,61)	95 (39,09)	0,47		
			AA	28 (9,86)	32 (13,17)	0,29		
			$\chi^2=1,66$, p=0,44135					
			C	391 (68,84)	327 (67,28)	0,64	—	1,07 (0,83-1,39)
A	177 (31,16)	159 (32,72)	0,93 (0,72-1,21)					

1	2	3	4	5	6	7	8	9
MYH6 rs365990 g.23861811A >G p.Val1101Ala	14q11.2	G	AA	151 (53,17)	1 (56,61)	0,48	—	0,87 (0,62-1,23) 1,13 (0,79-1,62) 1,07 (0,58-1,98)
			AG	108 (38,03)	85 (35,12)	0,55	—	
			GG	25 (8,80)	20 (8,26)	0,95	—	
			$\chi^2 = 0,63, {}^2p=0,73$					
			A	410 (72,18)	359 (74,17)	0,51	—	0,90 (0,69-1,19)
			G	158 (27,82)	125 (25,83)			1,11 (0,84-1,46)
FNDC3B rs9647379 g.171785168G >C	3q26.31	G	CC	95 (33,45)	68 (27,98)	0,21	—	1,29 (0,89-1,87) 1,03 (0,73-1,44) 1,08 (0,71-1,65)
			CG	135 (47,54)	114 (49,91)	0,96	—	
			GG	54 (19,01)	61 (25,10)	0,80	—	
			$\chi^2 = 3,50, p=0,17$					
			C	325 (57,22)	250 (51,44)	0,07	—	1,26 (0,99-1,61)
			G	243 (42,78)	236 (48,56)			0,79 (0,62-1,01)
MIR146A rs2910164 g.160485411C >G	5q33.3	C	GG	169 (59,51)	157 (64,88)	0,24	—	0,80 (0,56-1,13) 1,22 (0,85-1,77) 1,19 (0,57-2,48)
			GC	97 (34,15)	72 (29,75)	0,33	—	
			CC	18 (6,34)	13 (5,37)	0,78	—	
			$\chi^2 = 1,60, p=0,45$					
			G	435 (76,58)	386 (79,75)	0,25	—	0,83 (0,62-1,12)
			C	133 (23,42)	98 (20,25)			1,20 (0,90-1,62)

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9
MIR196A2 rs11614913 g.54385599C> T	12q13.13	T	CC CT TT	220 (77,46)	164 (67,49)	0,01	—	1,66 (1,12-2,44) 0,34 (0,20-0,57) 1,25 (0,75-2,07)
				23 (8,10)	50 (20,58)	0,0001	0,0033	
				41 (14,44)	29 (11,93)	0,48	—	
			$\chi^2=17,12$, p=0,0001					
			C T	463 (81,51) 105 (18,49)	378 (77,78) 108 (22,22)	0,15	—	1,26 (0,93-1,70) 0,79 (0,59-1,07)

* – p – значение для теста χ^2 на гомогенность выборок; ¹p – значение для двустороннего теста Фишера при попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля; OR – показатель отношения шансов, CI95% – 95% доверительный интервал для OR; ²p_{cor-FDR} – значимость теста после коррекции False discovery rate (FDR).

Таблица 30 – Анализ ассоциации полиморфного локуса *rs2350782* гена *CHRM2* с развитием CCCУ с учётом пола и возраста

Ген, полиморфный локус	n	Генотипы, модель	CCCУ абс. (%) (n=284)	Контроль абс. (%) (n=243)	OR _{adj} (CI95%)	P _{adj}	P _{cor-FDR}
CHRM2 <i>rs2350782</i>	527	T/T T/C-C/C доминантная	202 (71,1) 82 (28,9)	155 (63,8) 88 (36,2)	1,00 0,69 (0,47-1,00)	0,052	—
		T/T-T/C C/C рецессивная	225 (92,6) 18 (7,4)	265 (93,3) 19 (6,7)	1,00 0,81 (0,40-1,64)	0,56	—
		аддитивная	—	—	0,78 (0,58-1,04)	0,086	—

* – n – количество индивидов, включенных в регрессионный анализ, P_{adj} – значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста и пола, OR_{adj} – отношение шансов с учетом всех факторов, CI95% – 95% доверительный интервал для OR; P_{cor-FDR} – значимость теста после коррекции FDR; аддитивная модель на дозу редкого аллеля – увеличение дозы редкого аллеля в ряду: гомозигота по частому аллелю (0) – гетерозигота (1) – гомозигота по редкому аллелю (2).

Таблица 31 – Анализ ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием синдрома слабости синусового узла с учётом возраста в выборках мужчин и женщин

Ген, поли- морфный локус	Гено типы	Женщины			Мужчины		
		СССУ	кон- троль	OR _{adj} (CI95%)	СССУ	кон- троль	OR _{adj} (CI95%)
1	2	3	4	5	6	7	8
CHRM2 rs2350782	T/T	132	83	1,00	70	72	0,75 (0,48-1,18)
	T/C	43	42	0,68 (0,40-1,16)	20	28	0,49 (0,26-0,95)
	C/C	11	14	0,52 (0,22-1,25)	8	4	1,09 (0,31-3,86)
	p _{interact} =0,4						
SYT10 rs7980799	C/C	85	65	1,00	50	51	0,88 (0,52-1,49)
	A/C	82	57	1,10 (0,67-1,79)	39	38	0,85 (0,48-1,51)
	A/A	19	17	0,80 (0,38-1,70)	9	15	0,56 (0,23-1,39)
	p _{interact} =0,91						

Продолжение таблицы 31							
1	2	3	4	5	6	7	8
MYH6 rs365990	A/A	98	78	1,00	53	59	0,82 (0,50-1,35)
	A/G	70	50	1,08 (0,66-1,76)	38	35	0,96 (0,55-1,70)
	G/G	18	11	1,22 (0,53-2,81)	7	9	0,71 (0,25-2,06)
	$p_{\text{interact}}=0,84$						
FNDC3B rs9647379	C/C	62	35	1,00	33	33	0,60 (0,31-1,16)
	G/C	92	64	0,81 (0,47-1,39)	43	50	0,59 (0,32-1,08)
	G/G	32	40	0,49 (0,26-0,95)	22	21	0,73 (0,34- 1,56)
	$p_{\text{interact}}=0,2$						
MIR146A rs2910164	G/G	108	90	1,00	61	67	0,91 (0,57-1,45)
	C/G	67	44	1,27 (0,78-2,08)	30	28	0,93 (0,51-1,71)
	C/C	11	5	1,55 (0,50-4,82)	7	8	0,84 (0,29-2,50)
	$p_{\text{interact}}=0,75$						

Были выявлены протективные ассоциации для выборки женщин: генотип G/G гена FNDC3B rs9647379 (OR=0,49 95%CI 0,26-0,95); для выборки мужчин: генотип T/C гена CHRM2 (OR=0,49 95%CI 0,26-0,95)

3.6 Изучение ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием СССУ в зависимости от варианта синдрома

Проведён анализ ассоциации в зависимости от варианта СССУ: синусовая брадикардия, СА блокада II степени, СА блокада III степени, отказ СУ, синдром тахи-бради. Больные с СА блокадой III степени и отказом СУ нами были объединены, в связи с трудностью дифференциальной диагностики между ними без применения инвазивных методов. Было проведено сравнение пациентов каждого варианта СССУ с группой контроля. Самой большой оказалась группа пациентов СССУ с синусовой брадикардией. Группа составила 170 человек. Группу «синдром тахи-бради» исключили из генетического анализа ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов в зависимости от варианта синдрома в связи с маленькой выборкой. Результаты представлены в таблице 32.

Цель исследования – поиск рискованных (протективных) генетических маркеров конкретного варианта СССУ. В результате проведённого анализа были получены маркеры риска развития синусовой брадикардии. Маркеров, характерных для развития СА блокады II, СА блокады III степени и отказа СУ обнаружено не было.

Так, было установлено, что маркером развития синусовой брадикардии является гомозиготный генотип C/C локуса rs9647379 гена FNDC3B ($p=0,05$, OR=1,55). Протективный эффект связан с дозой аллеля G локуса rs9647379 гена FNDC3B в аддитивной модели ($p=0,014$, OR=0,71).

Таким образом, в результате проведённого исследования нами показано, что синдром слабости синусового узла может быть ассоциирован с локусами FNDC3B rs9647379, CHRM2 rs2350782.

**Таблица 32 – Анализ ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов
с развитием синдрома слабости синусового узла в зависимости
от варианта заболевания**

Ген, полиморф- ный локус	Генотипы, модель	СССУ абс. (%)	Контроль абс. (%) (n=243)	OR (CI95%)	p
1	2	3	4	5	6
по типу синусовой брадикардии (n=170)					
CHRM2 rs2350782	T/T	119 (70)	155 (63,8)	1,32 (0,87-2,02)	0,23
	T/C	36 (21,2)	70 (28,8)	0,66 (0,42-1,05)	0,10
	C/C	15 (8,8)	18 (7,4)	1,21 (0,59-2,47)	0,74
	T/T	119 (70)	155 (63,8)	1,00	0,19
	T/C-C/C доминантная	51 (30)	88 (36,2)	0,75 (0,50-1,15)	
	T/T-T/C	155 (91,2)	225 (92,6)	1,00	0,6
	C/C рецессивная	15 (8,8)	18 (7,4)	1,21 (0,59-2,47)	
	аддитивная	—	—	0,89 (0,65-1,21)	0,45
SYT10 rs7980799	C/C	83 (48,8)	116 (47,7)	1,18 (0,79-1,76)	0,48
	A/C	71 (41,8)	95 (39,1)	1,12 (0,75-1,67)	0,66
	A/A	16 (9,4)	32 (13,2)	0,69 (0,36-1,29)	0,31
	C/C	116 (47,7)	83 (48,8)	1,00	0,83
	A/C-A/A доминантная	127 (52,3)	87 (51,2)	0,96 (0,65-1,42)	
	C/C-A/C	154 (90,6)	211 (86,8)	1,00	0,24
	A/A рецессивная	16 (9,4)	32 (13,2)	0,69 (0,36-1,29)	
	аддитивная	—	—	0,90 (0,67-1,20)	0,48

Продолжение таблицы 32					
1	2	3	4	5	6
MYH6 rs365990	A/A	89 (52,4)	137 (56,6)	0,84 (0,57-1,25)	0,45
	A/G	65 (38,2)	85 (35,1)	1,14 (0,76-1,72)	0,59
	G/G	16 (9,4)	20 (8,3)	1,15 (0,58-2,30)	0,82
	A/A	89 (52,4)	137 (56,6)	1,00	0,39
	A/G-G/G				
	доминантная	81 (47,6)	105 (43,4)	1,19 (0,80-1,76)	0,69
	A/A-A/G	154 (90,6)	222 (91,7)	1,00	
FNDC3B rs9647379	G/G				
	рецессивная	16 (9,4)	20 (8,3)	1,15 (0,58-2,30)	0,039
	аддитивная	—	—	1,14 (0,84-1,53)	
	C/C	64 (37,6)	68 (28)	1,55 (1,02-2,36)	0,05
	G/C	77 (45,3)	114 (46,9)	0,94 (0,63-1,39)	0,82
	G/G	29 (17,1)	61 (25,1)	0,61 (0,37-1,01)	0,07
	C/C	64 (37,6)	68 (28)	1,00	0,049
MIR146A rs2910164	G/C-G/G				
	доминантная	106 (62,4)	175 (72)	0,64 (0,42-0,98)	0,014
	C/C-G/C	141 (82,9)	182 (74,9)	1,00	
	G/G				
	рецессивная	29 (17,1)	61 (25,1)	0,61 (0,37-1,01)	0,67
	аддитивная	—	—	0,71 (0,54-0,94)	
	G/G	106 (62,4)	157 (64,9)	0,90 (0,60-1,35)	0,84
MIR146A rs2910164	C/G	53 (31,2)	72 (29,8)	1,07 (0,70-1,64)	0,80
	C/C	11 (6,5)	13 (5,4)	1,22 (0,53-2,79)	0,6
	G/G	106 (62,4)	157 (64,9)	1,00	
	C/G-C/C				0,64
	доминантная	64 (37,6)	85 (35,1)	1,12 (0,74-1,68)	
	G/G-C/G	159 (93,5)	229 (94,6)	1,00	
	C/C				0,55
	рецессивная	11 (6,5)	13 (5,4)	1,22 (0,53-2,79)	
	аддитивная	—	—	1,11 (0,80-1,53)	
по типу СА блокады II степени (n=49)					

Продолжение таблицы 32					
1	2	3	4	5	6
CHRM2 rs2350782	T/T	34 (69,4)	155 (63,8)	1,29 (0,66-2,49)	0,56
	T/C	13 (26,5)	70 (28,8)	0,84 (0,42-1,68)	0,75
	C/C	2 (4,1)	18 (7,4)	0,53 (0,12-2,37)	0,60
	T/T	34 (69,4)	155 (63,8)	1,00	0,45
	T/C-C/C				
	доминантная	15 (30,6)	88 (36,2)	0,78 (0,40-1,51)	
	T/T-T/C	47 (95,9)	225 (92,6)	1,00	0,37
	C/C				
	рецессивная	2 (4,1)	18 (7,4)	0,53 (0,12-2,37)	
	аддитивная	—	—	0,78 (0,46-1,33)	0,35
SYT10 rs7980799	C/C	26 (53,1)	116 (47,7)	1,24 (0,67-2,29)	0,60
	A/C	18 (36,7)	95 (39,1)	0,90 (0,48-1,71)	0,88
	A/A	5 (10,2)	32 (13,2)	0,75 (0,28-2,03)	0,74
	C/C	25 (51,0)	83 (48,8)	1,00	0,5
	A/C-A/A	26 (53,1)			
	доминантная	23 (46,9)	87 (51,2)	0,81 (0,44-1,49)	
	C/C-A/C	44 (89,8)	211 (86,8)	1,00	0,56
	A/A				
	рецессивная	5 (10,2)	32 (13,2)	0,75 (0,28-2,03)	
	аддитивная	—	—	0,84 (0,53-1,32)	0,44
MYH6 rs365990	A/A	33 (67,3)	137 (56,6)	1,58 (0,83-3,02)	0,22
	A/G	13 (26,5)	85 (35,1)	0,67 (0,34-1,33)	0,32
	G/G	3 (6,1)	20 (8,3)	0,73 (0,21-2,54)	0,83
	A/A	33 (67,3)	137 (56,6)	1,00	0,16
	A/G-G/G				
	доминантная	16 (32,6)	105 (43,4)	0,63 (0,33-1,21)	
	A/A-A/G	46 (93,9)	222 (91,7)	1,00	0,6
	G/G				
	рецессивная	3 (6,1)	20 (8,3)	0,72 (0,21-2,54)	
	аддитивная	—	—	0,71 (0,42-1,20)	0,19

Продолжение таблицы 32					
1	2	3	4	5	6
FNDC3B rs9647379	C/C	14 (28,6)	68 (28)	1,44 (0,71-2,94)	0,41
	G/C	27 (55,1)	114 (46,9)	1,39 (0,75-2,57)	0,37
	G/G	8 (16,3)	61 (25,1)	0,58 (0,26-1,31)	0,26
	C/C	14 (28,6)	68 (28)	1,00	0,93
	G/C-G/G				
	доминантная	35 (71,4)	175 (72)	0,97 (0,49-1,92)	
	C/C-G/C	41 (83,7)	182 (74,9)	1,00	0,17
	G/G				
	рецессивная	8 (16,3)	61 (25,1)	0,58 (0,26-1,31)	
	аддитивная	—	—	0,83 (0,54-1,28)	0,4
MIR146A rs2910164	G/G	27 (55,1)	157 (64,9)	0,66 (0,36-1,24)	0,26
	C/G	17 (34,7)	72 (29,8)	1,25 (0,66-2,40)	0,61
	C/C	5 (10,2)	13 (5,4)	2,00 (0,68-5,90)	0,34
	G/G	27 (55,1)	157 (64,9)	1,00	0,2
	C/G-C/C	28 (57,1)			
	доминантная	22 (44,9)	85 (35,1)	1,51 (0,81-2,80)	
	G/G-C/G	44 (89,8)	229 (94,6)	1,00	0,23
	C/C				
	рецессивная	5 (10,2)	13 (5,4)	2,00 (0,68-5,90)	
	аддитивная	—	—	1,45 (0,90-2,33)	0,13
по типу блокады III степени и отказа СУ (n=60)					
CHRM2 rs2350782	T/T	44 (73,3)	155 (63,8)		—
	T/C	14 (23,3)	70 (28,8)	—	
	C/C	2 (3,3)	18 (7,4)		
	T/T	44 (73,3)	155 (63,8)	1,00	0,16
	T/C-C/C				
	доминантная	16 (26,7)	88 (36,2)	0,64 (0,34-1,20)	
	T/T-T/C	58 (96,7)	225 (92,6)	1,00	0,22
	C/C				
	рецессивная	2 (3,3)	18 (7,4)	0,43 (0,10-1,91)	
	аддитивная	—	—	0,67 (0,40-1,12)	0,11

Продолжение таблицы 32					
1	2	3	4	5	6
SYT10 rs7980799	C/C	24 (40)	116 (47,7)	–	–
	A/C	29 (48,3)	95 (39,1)		
	A/A	7 (11,7)	32 (13,2)		
	C/C	24 (40)	83 (48,8)	1,00	0,28
	A/C-A/A				
	доминантная	36 (60)	87 (51,2)	1,37 (0,77-2,43)	
MYH6 rs365990	C/C-A/C	53 (88,3)	211 (86,8)	1,00	0,75
	A/A				
	рецессивная	7 (11,7)	32 (13,2)	0,87 (0,36-2,08)	
	аддитивная	–	–	1,14 (0,76-1,70)	0,53
FND3B rs9647379	A/A	28 (46,7)	137 (56,6)	–	–
	A/G	26 (43,3)	85 (35,1)		
	G/G	6 (10,0)	20 (8,3)		
	A/A	28 (46,7)	137 (56,6)	1,00	0,17
	A/G-G/G				
	доминантная	32 (53,3)	105 (43,4)	1,49 (0,85-2,63)	
	A/A-A/G	54 (90,0)	222 (91,7)	1,00	0,67
	G/G				
FND3B rs9647379	рецессивная	6 (10,0)	20 (8,3)	1,23 (0,47-3,22)	
	аддитивная	–	–	1,31 (0,86-1,99)	0,22
	C/C	16 (26,7)	68 (28,0)	–	–
	G/C	29 (48,3)	114 (46,9)		
	G/G	15 (25,0)	61 (25,1)		
	C/C	16 (26,7)	68 (28,0)	1,00	0,84
	G/C-G/G				
FND3B rs9647379	доминантная	44 (73,3)	175 (72,0)	1,07 (0,57-2,02)	
	C/C-G/C	45 (75,0)	182 (74,9)	1,00	0,99
	G/G				
	рецессивная	15 (25,0)	61 (25,1)	0,99 (0,52-1,91)	
	аддитивная	–	–	1,02 (0,69-1,51)	0,91

Продолжение таблицы 32					
1	2	3	4	5	6
MIR146A rs2910164	G/G	33 (55,0)	157 (64,9)	—	—
	C/G	25 (41,7)	72 (29,8)		
	C/C	2 (3,3)	13 (5,4)		
	G/G	33 (55,0)	157 (64,9)	1,00	0,16
	C/G-C/C				
	доминантная	27 (45,0)	85 (35,1)	1,51 (0,85-2,68)	
	G/G-C/G	58 (96,7)	229 (94,6)	1,00	0,5
	C/C				
	рецессивная	2 (3,3)	13 (5,4)	0,61 (0,13-2,77)	
	аддитивная	—	—	1,25 (0,78-1,99)	0,36

ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром слабости синусового узла преимущественно распространен у пожилых людей и в большинстве случаев протекает бессимптомно [51]. Несмотря на большое количество возможных диагностических исследований, дисфункция синусового узла чаще устанавливается при помощи ЭКГ в 12 отведениях. На стандартной ЭКГ возможно определить синусовую брадикардию, отказ СУ и синоатриальную блокаду. Холтеровское мониторирование, тесты с физической нагрузкой и электрофизиологические исследования (включая фармакологические вмешательства с целью вызвать полную вегетативную блокаду) больше необходимы для диагностики преходящих или скрытых аномалий синусового узла.

Идиопатический СССУ встречается преимущественно у лиц пожилого возраста. Фиброз СУ часто указывается в качестве основной причины заболевания. Гистологические исследования в 1970-х годах у пациентов с диагнозом СССУ показали, что большинство случаев были связаны либо с фиброзом, либо с атрофией СУ. Однако те же исследования показали, что синдром может быть связан с нормальной гистологией, а в некоторых случаях был выявлен выраженный фиброз с нормальным синусовым ритмом. Кроме того, было показано, что нормальное старение узла связано с его атрофией и жировой инфильтрацией. Поэтому возможно, что некоторые из гистологических изменений, наблюдаемых в случаях СССУ, были результатом старения СУ. Четкой причины СССУ при фиброзе не установлено.

Целью исследования было улучшение диагностики и лечения синдрома слабости синусового узла путем анализа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от варианта СССУ, влияния режима стимуляции на риск развития фибрилляции предсердий и генетической предрасположенности к заболеванию.

Диссертационное исследование включало в себя создание регистра пациентов с СССУ на территории Республики Башкортостан. В регистр вошли 610 пациентов с установленным диагнозом СССУ и имплантированным ЭКС. Эти пациенты подверглись наблюдению в течение длительного времени с целью выявления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторные госпитализации по сердечно-сосудистым и не сердечно-сосудистым причинам, ИМ, инсульт, ФП, смерть).

В структуре пациентов регистра преобладала синусовая брадикардия – 387 (64%), на втором месте СА блокады III степени и отказа СУ – у 124 (20%), далее СА блокада II степени – 81 (13%) и синдром «тахи-бради» – 18 (3%). В исследованиях В.А. Снежицкого распределение видов нарушений автоматизма СУ было следующим: в 22% случаев встречалась синусовая брадикардия, в 24% – СА блокада II степени, в 10% случаев было сочетание СА блокады и синусовой брадикардии, отказ СУ – в 16% случаев, 20% – выскальзывающие комплексы и ритмы, 24% – предсердные экстрасистолы, угнетающие СУ и 4% – синусовые брадиаритмии. Отличие полученных данных по распределению по вариантам СССУ от литературных можно объяснить подходом к формированию групп. Нами были объединены группы СА блокады III степени и отказа СУ в связи с трудностью дифференциальной диагностики данных вариантов СССУ без применения инвазивных методик. В группу тахи-бради входили пациенты только с неустойчивой предсердной тахикардией, которая длилась менее 30 секунд.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события были выявлены при помощи анализа полученных данных из системы медицинской статистики «Промед», а также в результате полученных данных во время контрольных осмотров через 3-и, 6-, 12-ть месяцев после имплантации ЭКС, а затем во время ежегодных осмотров. Срок наблюдения составил $39,7 \pm 0,8$ мес.

Более половины пациентов были вновь госпитализированы по сердечно-сосудистым (27,7%) и по не сердечно-сосудистым причинам (26,2%). За время мониторинга после имплантации ЭКС установлено 79 (12,95%) случаев смертей, в 17 случаях развился ИМ и в 20 – инсульт. В группе с ИБС время наблюде-

ния составило $24,3 \pm 0,5$ мес., при этом по всем параметрам частота конечных точек в группе СССУ была выше, чем в контрольной, кроме параметра «ИМ».

При анализе сердечно-сосудистых точек в зависимости от варианта СССУ частота сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых госпитализаций была примерно одинакова во всех 4-х группах, в группе «тахи-бради» отмечена большая частота сердечно-сосудистых госпитализаций. ИМ и инсульты отмечались чаще в группе синдрома «тахи-бради». Смертельные исходы чаще регистрировались в группе с отказом СУ + СА блокада III степени, и на втором месте была группа СА-блокады II. Для подтверждения валидности исследования все 4 группы пациентов, сгруппированные от варианта СССУ, были протестированы с помощью критерия Манна-Уитни на наличие различий по демографическим признакам: возрасту, полу, наличию гипертензии, наличию ИМ до установки ЭКС. Для каждой пары статистически значимые различия отсутствовали ($p > 0,05$). За нулевую гипотезу в дисперсионном анализе (ANOVA-анализ) принимали гипотезу, при которой конечные точки при всех 4-х вариантах СССУ были одинаковы. В результате нулевая гипотеза была отвергнута для оценки влияния варианта СССУ на смертность ($p = 0,041$) в отличие от госпитализации, ИМ и инсультов (все $p > 0,05$).

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях была доказана высокая смертность среди больных с СССУ (более 5% в год по сравнению с ИБС), высокая частота развития фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений [62] с СССУ, у которых наблюдается только синусовая брадикардия, имеют лучший прогноз. В исследовании [171] показано, что смертность у этих больных может не отличаться от смертности в «здоровой» популяции.

В нашем исследовании также были получены данные о том, что синусовая брадикардия является относительно благоприятным вариантом СССУ. Это может быть связано с «неяркостью» симптомов, вызванных брадикардией, таких как слабость, утомляемость и головокружения. Достаточно часто эти пациенты длительное время лечатся у неврологов с проявлениями хронического нарушения мозго-

вого кровоснабжения. Данные исследования THEOPACE [131], подтверждают наши данные. При длительном наблюдении за больными СССУ, не получающими лечения, благоприятное течение заболевания можно ожидать только у 43% больных, у которых имеются следующие факторы: возраст моложе 65 лет, нормальная функция левого желудочка, ЧСС в покое > 40 ударов в минуту и минимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ > 35 в 1 минуту. Частично неблагоприятный прогноз можно ожидать в начале заболевания по следующим признакам: возраст старше 65 лет, конечно-диастолический размер левого желудочка > 52 мм, фракция выброс $< 55\%$, КВВФСУ ≥ 800 мс. В нашем исследовании средняя ЧСС у пациентов в регистре была $42,4 \pm 0,4\%$ уд. в мин, то есть согласно исследованию THEOPACE изучаемые пациенты имели благоприятный прогноз.

«Тахи-бради» среди других вариантов СССУ является достаточно неблагоприятным [48], и у таких пациентов повышен риск инсультов (5,5%) Действительно, частота ИМ в данной группе составила 11,1%. Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам была также достаточно велика и составила 11,1%, что на 10–20% больше, чем в других группах. Это может быть связано с тем, что синдром тахи-бради является сильным предиктором риска развития ФП, которая, как известно, приводит к прогрессированию ХСН, повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличению общей смертности [72, 91, 95]. По данным Л.О. Бокерии [10], у больных с синдромом тахи-бради наблюдается рост случаев фибрилляции предсердий в количестве 5–17% в год, а значит и риск тромбоэмболических осложнений; на долю данного варианта СССУ приходится, по его данным, от 30 до 50% всех случаев смерти пациентов патологией СУ. СА блокада III степени и отказ СУ показали себя самыми неблагоприятными вариантами СССУ в отношении смертности (16,9%). Это может быть связано с тем, что возникновение пауз появляется при поражении значительной части проводящей системы. То есть пациенты этой группы чаще имеют более выраженное основное заболевание и длительный анамнез.

По данным Kristensen L. et al., 2004 [120], в 50% и более случаев причиной поражения СУ является ИБС вследствие тромбоза или спазма правой коронарной

артерии либо огибающей ветви левой коронарной артерии. Известно, что органическая патология сердца может вызывать структурное ремоделирование предсердий и желудочков. Пациенты с отказом СУ и СА блокадой III степени чаще теряют сознание, что зачастую сопровождается переломами, в том числе с летальными исходами.

Далее был проведен анализ выживаемости у 226 пациентов при наблюдении в течение 4-х лет. Была построена регрессионная модель Кокса с включением таких переменных, как возраст, наличие ИМ в анамнезе, наличие сахарного диабета, режим стимуляции ААI, вариант СССУ – СА блокада III степени + отказ СУ. В результате на основании перестроенной модели выживания получили следующие результаты: пожилой возраст увеличивает риск вероятности наступления смерти в среднем в 1,06 раз; ИМ в анамнезе увеличивает вероятность наступления смерти в 2,92 раза (ДИ 1,62-5,24, $p<0,05$); наличие сахарного диабета увеличивает риск наступления смерти в 3,3 раза (ДИ 1,67-6,51, $p<0,05$); СА блокада III степени и отказ СУ увеличивают риск наступления смерти в 2,7 раза (ДИ 1,56-4,67, $p<0,05$).

Затем анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был проведен в зависимости от преобладания ритма сердца после имплантации ЭКС. У части больных ритм ФП преобладал над ритмом ЭКС и синусовым ритмом ($n=39$), которые были удалены из последующего анализа. По данным хи-квадрат анализа частота смертельных исходов ($p=0,228$), ИМ ($p=0,328$), инсультов ($p=0,117$), госпитализаций ($p=0,703$) между группами с синусовым ритмом и с ритмом ЭКС достоверно не отличалась.

Имплантация постоянного ЭКС является общепринятым методом лечения синкопальных состояний и симптомов, характерных для СССУ. Контроль системы стимуляции, наблюдение за пациентами с имплантированными устройствами были существенной частью работы. Пациенты с имплантированным ЭКС приходили с визитом для оценки работы пейсмекера дважды в течение первого полугодия, затем – один раз в год. Имеются литературные данные о высокой частоте возникновения ФП в течение первого года после имплантации ЭКС [10]. Такая

частота визитов, где во время телеметрии возможен просмотр событий в памяти ЭКС, позволяет выявлять пациентов с ФП, которая нередко протекает бессимптомно и ассоциирована с высоким риском тромбоэмболических осложнений. При имплантации ЭКС с двухкамерной стимуляцией ФП впервые возникла в 15,5% случаев. Эти данные сопоставимы с данными исследования SAVE RACE, где указано увеличение риска развития ФП, несмотря на обеспечение АВ синхронии, что объясняется большой долей правожелудочковой стимуляции [162]. В исследовании MOST получены результаты, подтверждающие, что «увеличение правожелудочковой стимуляции на 1% приводит к увеличению риска развития ФП на 1% и увеличению госпитализации по поводу ХСН на 5,4%» [123]. Исследование STOPP также подтвердило указанную тенденцию [112].

Еще в 1925 году С. Wiggers показал, что желудочковая стимуляция приводит к снижению насосной функции левого желудочка. Причиной снижения насосной функции является последовательность электрической активации левого желудочка, напоминающая блокаду левой ножки пучка Гиса. Результирующая электрическая асинхронность проявляется в длительных интервалах QRS из-за медленной проводимости миокарда. Десинхронизация желудочка, вызванная стимуляцией, приводит к хроническому ремоделированию левого желудочка, включая асимметричную гипертрофию и дилатацию, что приводит к снижению фракции выброса [52]. В проведенном исследовании при имплантации однокамерной предсердной стимуляции ФП возникала реже, чем при имплантации других ЭКС, а именно – в 12,7% случаев. Согласно исследованию STOPP [112], предсердная стимуляция снижает риск развития и прогрессирования ФП и ХСН, а также улучшает выживаемость в сравнение с остальными режимами стимуляции. Это подтверждается результатами DANISH II, где было доказано, что с увеличением доли предсердной стимуляции снижается риск развития ФП у пациентов с CCCY.

Хотя большинство исследований показали очень низкую частоту АВ во время наблюдения, риск ухудшения АВ проводимости считается противопоказанием для однокамерной стимуляции предсердия. Ежегодная частота АВ-блокады составляет примерно 0,6% / год [142]. В нашем регистре 98 пациентам были им-

плантированы ЭКС в режиме VVI. Они были имплантированы при наличии у пациентов нарушений AV проводимости или проведения в системе Гиса-Пуркинье, когда имплантация однокамерного ЭКС в предсердную позицию не представлялась возможной. У исследуемых пациентов с имплантированным ЭКС в режиме VVI чаще всего возникала ФП (21%), это связано с развитием предсердно-желудочковой диссинхронии. Стимуляция в режиме VVI приводит к структурным изменениям в миокарде, что в конечном итоге усугубляет течение ХСН и увеличивает риск развития ФП, сердечно-сосудистой и общей смертности [13]. Наши данные сопоставимы с ретроспективным исследованием под руководством М. Rosenqvist (1988 г.), где было проведено сравнение режимов стимуляции предсердий и желудочков у 168 пациентов с СССУ. Была показана значительно более высокая частота развития постоянной фибрилляции предсердий и застойной сердечной недостаточности у пациентов, получавших стимуляцию желудочков (VVI), по сравнению со стимуляцией предсердий (AAI).

Таким образом, из-за стимуляции правого желудочка большинство пациентов с СССУ подвергается «вынужденной» желудочковой десинхронизации на протяжении всей жизни. С появлением функции ЭКС минимизации желудочковой кардиостимуляции сократился процент стимуляции желудочков до среднего значения 9%, сохраняя при этом высокий уровень стимуляции предсердий. Двухкамерная система стимуляции с минимизацией желудочковой стимуляции обеспечила абсолютное снижение риска развития ФП на 4,8%, что привело к снижению относительного риска развития пароксизмальной фибрилляции предсердий на 40% по сравнению с обычной двухкамерной стимуляцией [22].

Согласно данным ФП увеличивает риск смертности в 2 раза. Андерсон в своем исследовании, куда вошли 272186 пациентов, показал, что наличие ФП увеличивает риск смерти у женщин в 2,15 раз, у мужчин – в 1,76 раз. Согласно Фрамингемскому исследованию, даже коррекция факторов риска и коморбидных состояний, риск смерти остается высоким [28]. Наши данные также показали достоверное увеличение риска смертности в группе пациентов с наличием ФП.

ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и является причиной каждого 5 инсульта. Кардиоэмболические инсульты чаще приводят к смертельным исходам и инвалидности [44]. В нашем исследовании также имела тенденция к увеличению инсультов в группе ФП ($p>0,05$).

Госпитализация по причине возникновения ФП также достаточно высокая. Имеются данные увеличение госпитализация по причине ФП на 66% за последние 20 лет. Частота всех госпитализаций по нашим данным достоверно не различалась ($p=0,553$), однако в группе с ФП было больше сердечно-сосудистых госпитализаций ($p<0,001$), а в группе без ФП – не сердечно-сосудистых ($p<0,001$).

Следующим этапом стал поиск генов-кандидатов, ассоциированных с синдромом, среди пациентов с CCCУ в сравнении с группой контроля. Можно предположить, что при полиморфизме различных генов, определенная их комбинация играет важную роль в возникновении идиопатического CCCУ в относительно позднем возрасте. В настоящее время в мире проведено достаточное количество полногеномных исследований (genome-wide association studies (GWAS)), в которых были идентифицированы однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphisms (SNPs)), ассоциированные с чувствительностью к фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков, ЧСС и электрокардиографическими индексами сердечной проводимости и реполяризации [54, 55, 56]. Предполагается, что SNPs, выявленные в результате полногеномных исследований, могут прямо или косвенно влиять на соответствующий клинический фенотип из-за неравновесной связи с основными вариантами в гаплотипе. Интересно отметить, что многие выявленные локусы расположены в некодирующих областях генома и, возможно, моделируют соответствующий признак посредством изменения экспрессии генов.

Для проведения анализа ассоциации генов-кандидатов с развитием CCCУ были отобраны 5 полиморфных локусов: CHRM2 rs2350782, SYT10 rs7980799, MYH6 rs365990, FNDC3B rs9647379, MIR146A rs2910164, MIR196A2 rs11614913. Были исследованы 248 больных с CCCУ и 243 индивида без сердечно-сосудистых заболеваний. В результате анализа полиморфизма генов было пока-

зано, что CCCY ассоциирован с локусами FNDC3B rs9647379, CHRM2 rs2350782, кодирующими соединительную ткань. Классические холинергические влияния на миокард обусловлены активацией M2-холинорецепторов, являющихся доминирующим типом мускариновых рецепторов в сердце. Известно, что активация M2-рецепторов сердца гиперполяризует клетки СУ и замедляет синусный ритм. В опытах *in vivo* на мышах с нокаутом по CHRM2 брадикардия, вызванная вагусной стимуляцией, была полностью отменена. Имеются данные о том, что полиморфизмы гена CHRM2 ассоциируют с различной частотой сердцебиения после максимальной нагрузки [83, 100]. В результате полногеномного исследования den Hoed et al. выявили rs2350782 гена CHRM2, ассоциированный с риском развития мерцательной аритмии. Кроме того, этой же группой авторов на модельных объектах было показано, что полиморфизмы гена CHRM2 играют важную роль в патофизиологии дилатационной кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности и/или внезапной сердечной смерти [84].

FNDC3B – один из 8 недавно обнаруженных членов семейства фибронектинов, также известен как фактор дифференциации адипоцитов [70], функции FNDC3B изучены мало, однако известно, что этот белок регулирует дифференцировку адипоцитов и остеобластов. Домены фибронектинов играют важную роль в процессах клеточной адгезии, роста клеток. Имеются данные о том, что FNDC3B ассоциирует с ростом, инвазивностью и метастазированием опухолей [64]. В частности, было показано, что гиперэкспрессия FNDC3B активирует такие пути как RB-pathway (Rb1), PI3-kinase/Akt pathway, Raf/Mek, TGF β [74]. den Hoed et al. (2013) на выборке из 88823 человек – европеоидов, принявших участие в GWAS, показали ассоциацию FNDC3B rs9647379 с частотой сердцебиения ($p > 5 \cdot 10^{-8}$) [85].

Таким образом, в регистре по CCCY больше половины пациентов – это пациенты с синусовой брадикардией (64%), в три раза меньше пациентов с СА блокадой II степени (20%), 13% случаев – это пациенты с СА блокадой III степени и отказом СУ (20%), СА блокада II степени – у 13% пациентов, и с синдромом «тахи-бради» – 3% случаев. При проведении долгосрочного наблюдения

наиболее неблагоприятным в отношении развития инфарктов миокарда и инсультов, а также госпитализации по сердечно-сосудистым причинам показал себя вариант синдрома «тахи-бради» (11,1%, 5,5 и 38,9% соответственно), в отношении смертности – группа отказ СУ+СА блокада III степени (16,9%). Различия влияния на отдаленные конечные точки между группами с синусовым ритмом и с ритмом ЭКС достоверно не обнаружено. При проведении молекулярно-генетического исследования были получены данные о том, что полиморфные локусы *rs9647379* гена *FNDC3B* и *rs2350782* гена *CHRM2* ассоциированы с CCCУ.

ВЫВОДЫ

1. В структуре регистра пациентов с CCCУ (n=610) встречались синусовая брадикардия (64%), СА блокада III степени и отказ СУ (20%), СА блокада II степени (13%) и синдром «тахи-бради» (3%).

2. При долгосрочном наблюдении после имплантации ЭКС ($39,7 \pm 0,8$ мес.) наиболее неблагоприятной в отношении смертности была группа с отказом СУ+СА блокада III степени (16,9%, $p=0,048$), а частота госпитализаций, инфарктов миокарда и инсультов не различалась ($p>0,05$).

3. У пациентов с CCCУ после имплантации ЭКС, у которых преобладал синусовый ритм частота смертельных исходов ($p=0,228$), инфарктов миокарда ($p=0,328$), инсультов ($p=0,117$) и госпитализаций ($p=0,703$) достоверно не отличались по сравнению с ритмом ЭКС.

4. У больных с CCCУ с имплантированным ЭКС СА блокада III степени и отказ СУ увеличивают риск смертности в 2,7 раза (ДИ 1,56-4,67, $p=0,05$).

5. ЭКС в режиме VVI показали тенденцию к увеличению риска развития фибрилляции предсердий (21%) по сравнению с двухкамерной DDD (15,5%) и предсердной AAI (12,7%), $p>0,05$. Наличие фибрилляций предсердий в анамнезе и ее развитие после имплантации ЭКС увеличивало смертность больных с CCCУ ($p<0,001$).

6. У женщин с CCCУ выявлены генетические ассоциации генотипа G/G гена фибронектина FNDC3B rs9647379 (OR=0,49 95% CI 0,26-0,95) и у мужчин – генотипа T/C гена мускаринового рецептора типа 2 CHRM2 (OR=0,49 95% CI 0,26-0,95).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с имплантированным ЭКС по причине отказа СУ и СА блока III степени имеют высокий риск смертности и требуют наблюдения с целью предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

2. Для определения пациентов с высоким риском развития CCCУ рекомендуется генотипировать локусы генов FNDC3B rs9647379 для мужчин и CHRM2 rs2350782 – для женщин.

3. Учитывая увеличение смертности у больных с CCCУ и имплантированным ЭКС в связи с наличием фибрилляции предсердий в анамнезе или появление ее в послеоперационном периоде, необходимо проводить профилактику ее возникновения, в том числе путем своевременной имплантации ЭКС.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ	– атриовентрикулярный
ВВФСУ	– время восстановления синусового узла
ГБУЗ	– городское бюджетное учреждение здравоохранения
ГКБ	– городская клиническая больница
ЖЭ	– желудочковая экстрасистолия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КВВФСУ	– скорректированное время восстановления синусового узла
ЛП	– левое предсердие
МАС	– синдром Морганьи-Адамса-Стокса
ПД	– потенциал действия
ПЖ	– правый желудочек
РКЦ	– республиканский кардиологический центр
СУ	– синусовый узел
СССУ	– синдром слабости синусового узла
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ФРП	– функциональный рефрактерный период
ХМ	– холтеровское мониторирование электрокардиографии
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭКС	– электрокардиостимуляция
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
ЭХОКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, Е.А. Возможности современных имплантируемых двухкамерных электрокардиостимуляторов в профилактике фибрилляции предсердий / Е.А. Авдеева, Т.П. Гизатулина // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14, №. 1. – С. 158-162.
2. Аппаду, К. Фибрилляция предсердий как ведущий фактор снижения упруго-эластических свойств артерий у пациентов с тахи-бради вариантом синдрома слабости синусового узла / К. Аппаду, В.А. Снежицкий, М.С. Дешко // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: матер. X Юбил. Междунар. науч.-практич. конф. / гл. ред. С.С. Лазуко. – Витебск, 2018. – С. 111-115.
3. Синдром слабости синусового узла: современное состояние проблемы и его генетические основы / М.Р. Бадыков, Е.А. Бадыкова, И.Ш. Сагитов, Н.Ш. Загидуллин // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 3. – С. 43-47.
4. Анализ отдаленных сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором / Е.А. Бадыкова, М.Р. Бадыков, В.В. Плечев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 53-57.
5. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев. – СПб.: Интермедика, 2000. – 270 с.
6. Бова, А.А. Бинодальная болезнь сердца / А.А. Бова, С.Е. Трегубов // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 110-115.
7. Визуализация артерии синусного узла с помощью многосрезовой компьютерной ангиографии / Л.А. Бокерия, В.Н. Макаренко, Л.А. Юр-

польская [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 1. – С. 19-22.

8. Бокерия, Л.А. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы / Л.А. Бокерия, Л.Д. Шенгелия // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 4.

9. Бокерия, Л.А. Частота выявления дисфункции синусового узла у пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий, нуждающихся в хирургической коррекции порока митрального и трикуспидального клапанов одномоментно с операцией «Лабиринт ППВ» / Л.А. Бокерия, А.А. Куликов // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № S3. – С. 40-48.

10. Клинические рекомендации / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Е.З. Голухова [и др.]. – М.: Минздрав РФ, ФГБУ ННПССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Центр хирургической интервенционной аритмологии, 2017. – 56 с.

11. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия: *conditores et collegis pro sexaginta annis* / Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2016. – Т. 17, № 6. – С. 5-33.

12. Бокерия, Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя) / Л.А. Бокерия // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21, № 1-2. – С. 10-18.

13. Бокерия, О.Л. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусного узла / О.Л. Бокерия, А.В. Сергеев // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 13-21.

14. Бочков, Н.П. Постгеномная эра в медицине / Н.П. Бочков // Врач. – 2001. – № 10. – С. 4-5.

15. Вёрткин, А.Л. Электрокардиостимуляция: показания, режимы, предостережения / А.Л. Вёрткин, А.М. Грицанчук, Д.Ю. Юдина // Заместитель главного врача. – 2015. – № 3. – С. 90-101.
16. Воробьев, А. Электрокардиография / А. Воробьев. – М.: Litres, 2017. – 455 с.
17. Клинические рекомендации диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости. Часть I / С.П. Голицын, Е.С. Кропачёва, Е.Б. Майков [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 3-43.
18. Клинические рекомендации диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости. Часть II / С.П. Голицын, Е.С. Кропачёва, Е.Б. Майков [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 3-52.
19. Давыдова, Е.В. Дизрегуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у пациентов с хронической профессиональной интоксикацией / Е.В. Давыдова, Т.А. Соколова, Э.А. Сафронова // Научный медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 11-22.
20. ЭКГ-диагностика нарушений функции автоматизма синусового узла, замещающих комплексов и ритмов / В.С. Задионченко, А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, А.М. Щикота // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 9. – С. 530-539.
21. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) / Е.В. Затонская, Г.В. Матюшин, Н.Г. Гоголашвили, Н.Н. Новгородцева // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 3 (99). – С. 5-16.
22. Значение алгоритмов минимизации правожелудочковой электростимуляции в профилактике прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла / А.Е. Иванчина, Ф.Ю. Копылов, И.В. Самойленко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 76-81.

23. Современные возможности постоянной электрокардиостимуляции в профилактике фибрилляции предсердий и прогрессирования сердечной недостаточности / А.Е. Иванчина, Ф.Ю. Копылов, Е.В. Перова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 65-69.
24. Казакова, Е.К. Синдром слабости синусового узла у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения / Е.К. Казакова, А.С. Котов, М.А. Мартаков // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39. – С. 132-135.
25. Козьмин-Соколов, Н.Б. Миграция водителя ритма и суправентрикулярные эктопические ритмы у подростков – электрокардиографические варианты, распространенность и их клиническое значение / Н.Б. Козьмин-Соколов // Медицина. – 2018. – № 2. – С. 79-93.
26. Кускаева, А.В. Генетические предикторы фибрилляции предсердий / А.В. Кускаева, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 331-336.
27. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин. – СПб: Фолиант, 2017. – 720 с.
28. Лосик, Д.В. Нерешенные вопросы в современной тактике ведения пациентов с фибрилляцией предсердий / Д.В. Лосик, С.А. Байрамова, Е.А. Покушалов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 7, № 147. – С. 162-170.
29. Лысенко, Л.М. Синусовая брадикардия у юных спортсменов / Л.М. Лысенко, Л.В. Шилина, М.В. Тиханова // Современные проблемы и перспективные направления инновационного развития науки: сб. ст. Междунар. науч.-практич. конф. – Екатеринбург, 2016. – С. 128-133.
30. Неинвазивное длительное мониторирование электрокардиограммы против имплантации петлевого регистра для оценки течения фибрилляции предсердий: пилотное исследование / С.Е. Мамчур,

Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова [и др.] // Вестник аритмологов. – 2018. – № 94. – С. 5-10.

31. Ближайшие и отдаленные результаты реабилитации детей после имплантации электрокардиостимуляторов при брадиаритмиях / М.А. Мартаков, Е.М. Зайнетдинов, М.А. Попов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 175-176.

32. Медведев, М.М. Холтеровское мониторирование в комплексной диагностике синдрома слабости синусового узла / М.М. Медведев // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 24-30.

33. Высокоразрешающий анализ вариабельности сердечного ритма у больных стенокардией напряжения во время коронарного шунтирования / Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов, Е.В. Куватова, В.А. Куватов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 9.

34. Никулина, С.Ю. Полиморфизмы гена SCN10A у пациентов с синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, О.В. Мариловцева, А.А. Чернова // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 4. – С. 53-59.

35. Полиморфизмы гена TBX5 у пациентов с синдромом слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, О.В. Мариловцева, А.А. Чернова [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 724-728.

36. Роль гена интерлейкина-6 в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, О.В. Мариловцева, А.А. Чернова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 10 (138). – С. 32-36.

37. Осмоловский, А.Н. Острые брадиаритмии, осложняющие течение инфаркта миокарда, и возможности их прогнозирования / А.Н. Осмоловский // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 31-38.

38. Случай первичной лимфомы сердца, протекавшей с синдромом слабости синусового узла / Е.В. Пеняева, А.Д. Петросян, А.М. Коври-

гина [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № S6. – С. 82-82.

39. Спектр мутаций в гене KCNQ1 у российских пациентов с синдромом удлинённого интервала QT / М.Е. Поляк, Е.А. Иванова, А.В. Поляков, Е.В. Заклязьминская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 10 (138). – С. 15-20.

40. Полякова, Е.Б. Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла / Е.Б. Полякова, М.А. Школьников, В.Ю. Воинова // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 75-82.

41. Пристром, М.С. Характеристика феномена долголетия. Взгляд на проблему / М.С. Пристром, В.Э. Сушинский, И.И. Семененков // Медицинские новости. – 2016. – № 1. – С. 48-51.

42. Пузырев, В.П. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В.П. Пузырев, В.А. Степанов, О.А. Макеева // Медицинская генетика. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 31-38.

43. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А.Ш. Ревешвили, Е.В. Шляхто, С.В. Попов [и др.] – М., 2017. – 304 с.

44. Выявление фибрилляции предсердий у пациентов с сердечными имплантируемыми электронными устройствами распространенность и факторы риска / Ю.С. Сазонова, Д.А. Андреев, И.В. Самойленко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 12, № 152. – С. 62-67.

45. Симоненко, В.Б. Электрическая стимуляция сердца: история, современное состояние и перспектива развития / В.Б. Симоненко, В.И. Стеклов // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 12. – С. 4-10.

46. Синев, А.Ф. Хирургическая анатомия проводящей системы сердца / А.Ф. Синев, Л.Д. Крымский. – М., 1985. – 272 с.

47. Снежицкий, В.А. Электрофизиологические особенности различных форм синдрома слабости синусового узла при чреспищеводной урежающей стимуляции предсердий / В.А. Снежицкий, Н.В. Шпак // Кардиология в Беларуси. – 2009. – №. 3. – С. 34-40.
48. Снежицкий, В.А. Синдром брадикардии-тахикардии / В.А. Снежицкий, Н.В. Шпак. – М., 2013. – 151 с.
49. Соколова, Т.А. Вегетативные дисрегуляции синусового узла сердца и ранние кардиоваскулярные расстройства при профессиональных заболеваниях / Т.А. Соколова, Е.В. Давыдова, Э.А. Сафронова // Научный альманах. – 2016. – № 11-2. – С. 391-394.
50. Сыркин, А.Л. Электроимпульсное лечение аритмий сердца в терапевтической клинике / А.Л. Сыркин, А.В. Недоступ, И.В. Маевская. – М., 1970. – 222 с.
51. Филюкова, М.В. Нарушение функции синусового узла / М.В. Филюкова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – № 1. – С. 11-19.
52. Хасанов, И.Ш. К патофизиологическим аспектам электрокардиотерапии (обзор литературы) / И.Ш. Хасанов // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 7-16.
53. Полиморфизм rs1800795 гена IL6-предиктор развития наследственного синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, О.В. Мариловцева [и др.] // Кремлевская медицина. – 2018. – № 4. – С. 46-53.
54. Чернова, А.А. Ассоциации генетических полиморфизмов в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина О.В. Мариловцева // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 42-48.
55. Генетические аспекты этиологии синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова [и др.] // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 15-22.

56. Чернова, А.А. Генетические предикторы синдрома слабости синусового узла / А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 12-17.
57. Использование показателей утреннего подъема частоты сердечных сокращений при суточном мониторинге электрокардиограммы у пациентов с синдромом слабости синусового узла / Н.В. Шпак, В.А. Снежицкий, Е.С. Овсяник [и др.] // I съезд Евразийской аритмологической ассоциации: сб. матер. Междунар. науч.-практич. конф. / под ред. В.А. Снежицкого. – Гродно, 2018. – С. 81-82.
58. Шубик, Ю.В. Рекомендации по холтеровскому мониторингу электрокардиограммы: прошлое, настоящее, будущее / Ю.В. Шубик, М.А. Батунова, А.В. Трегубов // Вестник аритмологии. – 2018. – № 94. – С. 57-67.
59. Клинические и генетические предикторы заболеваний проводящей системы сердца / В.А. Шульман, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина [и др.]. – Красноярск, 2016. – 99 с.
60. Alboni, P. Differential diagnosis of vasovagal syncope: sick sinus syndrome / P. Alboni, N. Paparella // Vasovagal Syncope. – Springer, Cham, 2015. – P. 189-196.
61. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) / E.M. Aliot, W.G. Stevenson, J.M. Almendral-Garrote [et al.] // Heart Rhythm. – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 886-933.
62. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study / A. Alonso, P.N. Jensen, F.L. Lopez [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e109662.

63. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome / H.R. Andersen, J.C. Nielsen, P.E.B. Thomsen [et al.] // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350, № 9086. – P. 1210-16.
64. Overexpression of fibronectin type III domain containing 3B is correlated with epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma / T. Bian, L. Zheng, D. Jiang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 3317-26.
65. John Hopps and the pacemaker: A history and detailed overview of devices, indications, and complications / P. Bains [et al.] // *BC Med. J.* – 2017. – Vol. 58, № 1. – P. 22-29.
66. A gain-of-function mutation in the cardiac pacemaker HCN4 channel increasing cAMP sensitivity is associated with familial Inappropriate Sinus Tachycardia / M. Baruscotti, A. Bucchi, R. Milanese [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 280-88.
67. Bernstein, A.D. Survey of cardiac pacing and defibrillation in the United States in 1993 / A.D. Bernstein, V. Parsonnet // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78, № 2. – P. 187-96.
68. Black, N. Restoration of normal sinus node physiology in a model of sick sinus syndrome; Tbx18 overexpression improves heart rate, rate stability and adrenergic response / N. Black // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 817.
69. Association between microrna 146a and microrna 196a2 genes polymorphism and breast cancer risk in North Indian women / V.K. Bodal, S. Sangwan, M.S. Bal [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 2345.
70. Embryology, anatomy, and pathology of ventricular outflow tracts related to cardiac mapping and arrhythmias / B.J.D. Boukens, C. Basso, F. Migliore [et al.] // *Cardiac mapping* / M. Shenasa, G. Hindricks, D.J. Callans [et al.]. – Wiley, 2019. – Ch. 2. – P. 7-28.

71. Risk factor management in atrial fibrillation / A. Brandes, M.D. Smit, B.O. Nguyen [et al.] // *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 118.
72. Single lead atrial vs. dual chamber pacing in sick sinus syndrome: extended register-based follow-up in the DANPACE trial / N.H. Brandt, R.E. Kirkfeldt, J.C. Nielsen [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 19, № 12. – P. 1981-87.
73. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy / J. Cadrin-Tourigny, A. Shohoudi, D. Roy [et al.] // *JACC: Heart Failure.* – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 99-106.
74. Activation of multiple cancer pathways and tumor maintenance function of the 3q amplified oncogene FNDC3B / C. Cai, M. Rajaram, X. Zhou [et al.] // *Cell Cycle.* – 2012. – Vol. 11, № 9. – P. 1773-81.
75. Capel, R.A. The importance of Ca²⁺-dependent mechanisms for the initiation of the heartbeat / R.A. Capel, D.A. Terrar // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 80.
76. Cardiac pacing strategies and post-implantation risk of atrial fibrillation and heart failure events in sinus node dysfunction patients: a collaborative analysis of over 6000 patients / S. Chen, Z. Wang, M.G. Kiuchi [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2016. – Vol. 105, № 8. – P. 687-98.
77. Choudhury, M. Biology of the sinus node and its disease / M. Choudhury, M.R. Boyett, G.M. Morris // *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 28.
78. TBX18 overexpression enhances pacemaker function in a rat subsidiary atrial pacemaker model of sick sinus syndrome / M. Choudhury, N. Black, A. Alghamdi [et al.] // *J. Physiol.* – 2018. – Vol. 596, № 24. – P. 6141-55.

79. Christophersen, I.E. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes / I.E. Christophersen, P.T. Ellinor // *J. Hum. Genet.* – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 61.
80. Chutani, S.K. Pacing to prevent atrial fibrillation / S.K. Chutani, A.N. Shah, B.K. Kantharia // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 22-26.
81. Cox, D.R. Regression models and life-tables / D.R. Cox // *Breakthroughs in statistics.* – N.Y.: Springer, 1992. – P. 527-541.
82. Efficacy, safety, and performance of isolated left vs. right ventricular pacing in patients with bradyarrhythmias: a randomized controlled trial / E.S. Crevelari, K R.D. Silva, C.M.D.M. Albertini [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2019. – Vol. 112, № 4. – P. 410-21.
83. Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways / T.A. Csepe, J. Zhao, B.J. Hansen [et al.] // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 120, № 1-3. – P. 164-78.
84. Sick sinus syndrome / R. De Ponti, J. Marazzato, G. Bagliani [et al.] // *Card. Electrophysiol. Clin.* – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 183-95.
85. Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders / M. Den Hoed, M. Eijgelsheim, T. Esko [et al.] // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45, № 6. – P. 621.
86. Long- term impact of right ventricular pacing on left ventricular systolic function in pacemaker recipients with preserved ejection fraction: results from a large single- center registry / M. Ebert, N. Jander, J. Minners [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 7. – P. 1-9.
87. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation / S.J. Edwards, C. Karner, N. Trevor [et al.] // *Health Technol. Asses.* – 2015. – Vol. 19, № 65. – P. 1.

88. Genome-wide association analysis identifies multiple loci related to resting heart rate / M. Eijgelsheim, C. Newton-Cheh, N. Sotoodehnia [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19, № 19. – P. 3885-94.
89. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta- analysis of randomized trials / K.A. Ellenbogen, J.S. Healey, L.V. Armaganijan [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 131-34.
90. Computational analysis of the human sinus node action potential: model development and effects of mutations / A. Fabbri, M. Fantini, R. Wilders [et al.] // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, № 7. – P. 2365-96.
91. Folino, A.F. Incidence of atrial fibrillation in patients with different mode of pacing. Long- term follow- up / A.F. Folino, G. Buja, L.D. Corso // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21, № 1. – P. 260-63.
92. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / J.V. Freeman, D.N. Simon, A.S. Go [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 393-402.
93. Gehan, E.A. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored samples / E.A. Gehan // *Biometrika.* – 1965. – Vol. 52. – P. 203-24.
94. Guha, A. Eleven- year trends of inpatient pacemaker implantation in patients diagnosed with sick sinus syndrome / A. Guha, X. Xiang, D. Haddad // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 28, № 8. – P 933-43.
95. Guzman, J.C. Sick sinus syndrome / J.C. Guzman, C.A. Morillo // *Vasovagal Syncope.* – Springer, Cham, 2015. – P. 271-276.
96. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non- valvular atrial fibrillation / M. Haim, M. Hoshen, O. Reges [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. e001486.

97. Hayashi, K. The genetics of atrial fibrillation / K. Hayashi, H. Tada, M. Yamagishi // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 10-16.
98. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE / A. Hernández-Madrid, T. Paul, D. Abrams [et al.] // *Ep. Europace.* – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 1719-53.
99. Hiestand, B. Cardiac implantable electronic devices in the short stay management of atrial fibrillation / B. Hiestand, A. Wong // *Short Stay Management of Atrial Fibrillation.* – Cham: Humana Press, 2016. – P. 133-144.
100. Ho, S.Y. Anatomy and pathology of the sinus node / S.Y. Ho, Sánchez- D. Quintana // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 46, № 1. – P. 3-8.
101. A rare variant in MYH6 is associated with high risk of sick sinus syndrome / H. Holm, D.F. Gudbjartsson, P. Sulem [et al.] // *Nature Genet.* – 2011. – Vol. 43. – P. 316-20
102. Proteomics screen to reveal molecular changes mediated by C722G missense mutation in CHRM2 gene / D. Hou, Y. Chen, J. Liu [et al.] // *J. Proteomics.* – 2013. – Vol. 89. – P. 39-50.
103. Inoue, R. TRP channels in cardiac and intestinal fibrosis / R. Inoue, L.H. Kurahara, K. Hiraishi // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2018, Nov 17.
104. Association of polymorphism in SCN5A, GJA5, and KCNN3 gene with Sudden Cardiac Death / A.A. Ivanova, V.N. Maksimov, D.E. Ivanoshchuk [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 163, № 1. – P. 73-77.
105. Sinus node dysfunction is associated with higher symptom burden and increased comorbid illness: results from the ORBIT- AF registry /

- L.R. Jackson, S.H. Kim, J.P. Piccini Sr. [et al.] // Clin. Cardiol. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 119-25.
106. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, J.S. Alpert [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 21. – P. e1-e76.
107. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population / P.N. Jensen, N.N. Gronroos, L.Y. Chen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 6. – P. 531-538.
108. John, R.M. Sinus node and atrial arrhythmias / R.M. John, S. Kumar // Circulation. – 2016. – Vol. 133, № 19. – P. 1892-900.
109. Clinical profiles and outcomes of patients undergoing pacemaker implantation / V.Y. Kanse, D.S. Chongtham, K.S. Salam [et al.] // J. Med. Soc. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 40.
110. Kaplan, E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // J. Am. Statist. Assoc. – 1958. – Vol. 53, № 282. – P. 457-81.
111. Sinoatrial node remodels in chronic sleep-restricted rats / F. Karimi, A. Rafati, A. Noorafshan [et al.] // Chronobiol. Int. – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 510-16.
112. Kato, Y. Ischemic stroke with cardiac pacemaker implantation: comparison of physiological and ventricular pacing modes / Y. Kato, T. Hayashi, R. Kato // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2017. – Vol. 26, № 9. – P. 1948-52.
113. Canadian trial of physiological pacing: effects of physiological pacing during long-term follow-up / C.R. Kerr, S.J. Connolly, H. Abdollah [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 3. – P. 357-62.

114. Computational assessment of the functional role of sinoatrial node exit pathways in the human heart / S.R. Kharche, E. Vigmond, I.R. Efimov [et al.] // PLoS one. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0183727.
115. A novel SCN5A mutation found in a familial case of long QT syndrome complicated by severe left ventricular dysfunction / M. Kimura, T. Kohno, Y. Aizawa [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 554.
116. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2016. – Vol. 50, № 5. – P. 1-88.
117. Ko, D. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis / D. Ko, F. Rahman, R.B. Schnabel // Nature Rev. Cardiol. – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 321.
118. Koenig, J. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis / J. Koenig, J.F. Thayer // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2016. – Vol. 64. – P. 288-310.
119. Genome-wide identification of expression quantitative trait loci (eQTLs) in human heart / T.T. Koopmann, M.E. Adriaens, P.D. Moerland [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e97380.
120. Electrophysiological parameters of sinus node function in patients with paroxysmal tachyarrhythmias / A.A. Kotlyarov, A.V. Kokorev, L.A. Balykova [et al.] // KnE Energy. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. 155-61.
121. Kristensen, L. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome / L. Kristensen, J.C. Nielsen, P.T. Mortensen // Heart. – 2004. – Vol. 90, № 6. – P. 661-66.
122. The IKr drug response is modulated by KCR1 in transfected cardiac and noncardiac cell lines / S. Kupersmidt, I.C. Yang, K. Hayashi [et al.] // FASEB journal. – 2003. – Vol. 17, № 15. – P. 2263-65.

123. ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society / F.M. Kusumoto, M.H. Schoenfeld, C. Barrett [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018, Oct. 31. – P. 25701.
124. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients / G.A. Lamas, K. Lee, M. Sweeney [et al.] // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140, № 4. – P. 541-51.
125. Lang, T. Core proteins of the secretory machinery / T. Lang, R. Jahn // Pharmacology of neurotransmitter release. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. – P. 107-127.
126. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on longterm progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) Study / C.P. Lau, N. Tachapong, C.C. Wang [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 687–93.
127. cSCN5A and sinoatrial node pacemaker function / M. Lei, H. Zhang, A. Grace, C. Huang // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 74. – P. 356-65.
128. Impact of prior permanent pacemaker on long- term clinical outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention / Y.J. Li, W.W. Zhang, X.X. Yang [et al.] // Clin. Cardiol. – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 205-209.
129. Lown, B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias / B. Lown // Brit. Heart J. – 1967. – Vol. 29, № 4. – P. 469.
130. Natriuretic peptide receptor-C protects against angiotensin ii-mediated sinoatrial node disease in mice / M. Mackasey, E.E. Egom,

H.J. Jansen [et al.] // JACC Basic Transl. Sci. – 2018. – Vol. 3, № 6. – P. 824-43.

131. Why we need postmortem analysis of cardiac implantable electronic devices / S. Mauf, T. Jentsch, P.J. Laberke [et al.] // J. Forens. Sci. – 2016. – Vol. 61, № 4. – P. 988-92.

132. Menozzi, C. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome / C. Menozzi, M. Brignole, P. Alboni // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 1205-209.

133. Mezzano, V. Desmosomal junctions are necessary for adult sinus node function / V. Mezzano, Y. Liang, A. T. Wright // Cardiovasc. Res. – 2016. – Vol. 111, № 3. – P. 274-86.

134. Miquerol, L. Origin and development of the cardiac conduction system / L. Miquerol // The ESC Textbook of Cardiovascular Development. – Oxford, 2018. – P. 136.

135. Miragoli, M. Atrial fibrillation and fibrosis: beyond the cardiomyocyte centric view / M. Miragoli, A.V. Glukhov // BioMed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 798768-68.

136. Moghtadaei, M. The impacts of age and frailty on heart rate and sinoatrial node function / M. Moghtadaei, H.J. Jansen, M. Mackasey // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594, № 23. – P. 7105-26.

137. Mohan, R. Cardiac conduction system / R. Mohan, V.M. Christoffels // Congenital heart diseases: the broken heart. – Vienna: Springer, 2016. – P. 83-95.

138. Monfredi, O. Sick sinus syndrome and atrial fibrillation in older persons—a view from the sinoatrial nodal myocyte / O. Monfredi, M.R. Boyett // J. Molec. Cell. Cardiol. – 2015. – Vol. 83. – P. 88-100.

139. Recommendations for the use of electrophysiological study: Update 2018 / L. Muresan, G. Cismaru, R. P. Martins [et al.] // Hellenic J. Cardiol. – 2018, Sep. 19.

140. Nag, K. Role of temporary pacing at the right ventricular outflow tract in anesthetic management of a patient with asymptomatic sick sinus syndrome / K. Nag, A.B. Nagella, V.H. Kumar // *Anesth. Essays Res.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 423-26.
141. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome / J.C. Nielsen, P.E. Thomsen, S. Højberg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 686-96.
142. Nielsen, J.C. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: Echocardiographic and clinical outcome / J.C. Nielsen, L. Kristensen, H.R. Andersen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 614-23.
143. Health economic evaluation of single-lead atrial pacing vs. dual-chamber pacing in sick sinus syndrome / L. Oddershede, S. Riahi, J.C. Nielsen [et al.] // *Europace.* – 2014. – Vol. 16, № 6. – P. 866-72.
144. Opacic, D. Atrial metabolism and tissue perfusion as determinants of electrical and structural remodelling in atrial fibrillation / D. Opacic, K.A. van Bragt, H.M. Nasrallah // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 109, № 4. – P. 527-41.
145. Peto, R. Asymptotically efficient rank invariant test procedures / R. Peto, J. Peto // *J. Royal Statist. Soc. Series A (General).* – 1972. – Vol. 135, № 2. – P. 185-207.
146. Cell-specific dynamic clamp analysis of the role of funny I_f current in cardiac pace making / E. Ravagli, A. Bucchi, C. Bartolucci [et al.] // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 120, № 1-3. – P. 50-66.
147. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF study / J.A. Reiffel, A. Verma, P.R. Kowey [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2, № 10. – P. 1120-27.
148. Rationale and design of REVEAL AF: a prospective study of previously undiagnosed atrial fibrillation as documented by an insertable cardiac

monitor in high-risk patients / J. Reiffel, A. Verma, J.L. Halperin [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167, № 1. – P. 22-27.

149. Rhodes, L. History of cardiac pacing and defibrillation in the young / L. Rhodes, R. Campbell // *Cardiac pacing and defibrillation in pediatric and congenital heart disease* / ed. by M. Shah, L. Rhodes, J. Kaltman. – Wiley, 2017. – P. 1-11.

150. Richardson, L. Sick sinus syndrome / L. Richardson // *J. Am. Acad. Pas.* – 2017. – Vol. 30, № 7. – P. 50-51.

151. Robinson, R.B. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function / R.B. Robinson, S.A. Siegelbaum // *Ann. Rev. Physiol.* – 2003. – Vol. 65, № 1. – P. 453-80.

152. Robinson, V.M. Basic electrophysiology / V.M. Robinson, S. Nattel // *Cardiac arrhythmias, pacing and sudden death.* – Cham: Springer, 2017. – P. 1-13.

153. Rudy, Y. Electrocardiographic imaging of heart rhythm disorders: from bench to bedside / Y. Rudy, B.D. Lindsay // *Cardiac Electrophysiol. Clin.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 17-35.

154. Management of bradyarrhythmias in emergency / L. Salvatore, S. Magnani, G. Lardieri [et al.] // *The arrhythmic patient in the emergency department.* – Cham: Springer, 2016. – P. 29-41.

155. Sanders, P. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling / P. Sanders, J.B. Morton, P.M. Kistler // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 12. – P. 1514-22.

156. Santini, L. The role of implantable devices to treat atrial fibrillation / L. Santini, M. Santini // *Future cardiology.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 689-95.

157. Schweizer, P.A. Sinus node disease and cardiac conduction disease / P.A. Schweizer // *Channelopathies in Heart Disease.* – Cham: Springer, 2018. – P. 215-229.

158. Safety and efficacy of AAIR pacing in selected patients with sick sinus syndrome/ J. Senaratne, T.T. Herath, D. Beaudette [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 42. – P. e12833.
159. Is programming a long A-V delay effective in permitting spontaneous ventricular activation? / E.B. Sgarbossa, S.L. Pinski, B.L. Wilkoff [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1993. – № 16. – P. 872.
160. Shaw, D.B. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome) / D.B. Shaw, R.R. Holman, J.I. Gowers // *Br. Med. J.* – 1980. – Vol. 280, № 6208. – P. 139-41.
161. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience based cardiovascular therapeutics / K. Shivkumar, O.A. Ajijola, I. Anand [et al.] // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594, № 14. – P. 3911-54.
162. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, № 9. – P. 1501-17.
163. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease / M.O. Sweeney, A.J. Bank, E. Nsah [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 10. – P. 1000-1008.
164. Thiagarajah, A. Atrial fibrillation and conduction system disease: the roles of catheter ablation and permanent pacing / A. Thiagarajah, D.H. Lau, P. Sanders // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 395-402.
165. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study / H. Tsuji, M.G. Larson, F.J. Venditti Jr. [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, № 11. – P. 2850-55.
166. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT / I.C. Van Gelder, J.S. Healey, H.J. Crijns [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 17. – P. 1339-44.

167. Vijayaraman, P. The continued search for physiological pacing: where are we now? / P. Vijayaraman, P. Bordachar, K.A. Ellenbogen // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69, № 25. – P. 3099-114.
168. Zhang, H. Activities of the sinus node pacemaking during the simulated atrial reentry / H. Zhang, R.J. Li, X. Huang // Computer Assist. Surg. – 2016. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 278-85.
169. Cloning and characterization of human synaptotagmin 10 gene / E. Zhao, Y. Li, X. Fu [et al.] // DNA Sequence. – 2003. – Vol. 14, № 5. – P. 393-98.
170. Targeted next-generation sequencing of candidate genes reveals novel mutations in patients with dilated cardiomyopathy / Y. Zhao, Y. Feng, Y.M. Zhang [et al.] // Int. J. Molec. Med. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 1479-86.
171. TRPM7 regulates angiotensin II-induced sinoatrial node fibrosis in sick sinus syndrome rats by mediating Smad signaling / H. Zhong, T. Wang, G. Lian [et al.] // Heart Vessels. – 2018. – Vol. 33, № 9. – P. 1094-105.
172. Wahls, S. A. Sick sinus syndrome / S.A. Wahls // Am. Fam. Physician. – 1985. – Vol. 31. – P. 117-24.
173. Wu, Y. CaMKII in sinoatrial node physiology and dysfunction / Y. Wu, M.E. Anderson // Front. Pharmacol. – 2014. – Vol. 5. – P. 11-16.