

## АННОТАЦИЯ ПЛАНИРУЕМОЙ ТЕМЫ

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии»**

**Наименование темы:** Разработка и внедрение новых способов диагностики и лечения сердечных аритмий.

**Сроки выполнения:** 2015-2019 гг.

**Номер в автоматизированной информационной системе ФАНО России:** 0548-2016-0004

**Шифр по институту:** 002/п

**Руководитель** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Попов С.В.

**Ответственные исполнители:**

к.м.н., старший научный сотрудник Баталов Р.Е.

к.м.н., научный сотрудник Борисова Е.В.

к.м.н., научный сотрудник Кистенева И.В.

**Соисполнители:**

Лаборатория радионуклидных методов исследования, руководитель член-корр. РАН Лишманов Ю.Б.

Отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, руководитель д.м.н. Усов В.Ю.

Отделение сердечно-сосудистой хирургии, руководитель д.м.н. профессор Шипулин В.М.

Отделение неотложной кардиологии, руководитель д.м.н. профессор Марков В.А.

Отделение амбулаторной и профилактической кардиологии, руководитель д.м.н. профессор Гарганеева А.А.

Отделение функциональной и лабораторной диагностики, руководитель д.м.н., проф. Соколов А.А., в.н.с., к.м.н. Сулова Т.Е.

Лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, руководитель д.м.н. профессор Афанасьев С.А.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Аритмии сердца в той или иной степени сопутствуют практически всем кардиологическим заболеваниям. По данным популяционных исследований до 35 – 45% в их структуре занимает фибрилляция и трепетание предсердий, 10 – 15% желудочковая тахикардия и фибрилляция. От 5 до 10% пациентов с заболеваниями сердца умирают от внезапно развившейся аритмии. По данным разных авторов, основными этиологическими факторами возникновения аритмий являются ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда от 70 до 80%, дилатационная кардиомиопатия от 20 до 30%, воспалительные заболевания сердца 10 - 20%. Несмотря на бурное развитие интервенционного и фармакологического лечения аритмий, их количество неуклонно растет, что в свою очередь увеличивает кардиологическую смертность, заболеваемость, длительность госпитализации и общие затраты на систему здравоохранения. Современные кардиология и аритмология пока не в состоянии разрешить 3 крупные проблемы – фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии в связке с внезапной сердечной смертью, сердечной недостаточностью.

Известно, что важной частью патофизиологии ФП является ремоделирование предсердий, которое имеет три основных компонента: структурный, электрический и механический [Schoonderwoerd A., et al., 2005]. Немаловажной частью структурного ремоделирования являются процессы воспаления. Так, в работе D. Lau et al. была выявлена воспалительная инфильтрация в миокарде предсердий у пациентов с изолированной ФП. Еще одним доказательством связи ФП и воспаления является увеличение концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови, таких как

C-реактивный белок (СРБ), ФНО- $\alpha$ , интерлейкины и цитокины [Psychari S.N., et al., 2010]. Кроме того, уровень сывороточных маркеров воспаления увеличивался как у пациентов с изолированной ФП, так и с ФП, ассоциированной с основным заболеванием [Lau D., et al., 2010]. Однако объяснить появление клеточной инфильтрации и увеличение маркеров воспаления только наличием ФП без присутствия инфекционного агента невозможно.

Нередко под диагнозом «идиопатическая ФП» кроется нераспознанное поражение миокарда определенной этиологии, и одной из наиболее частых причин является хронический миокардит, протекающий без ярких клинических проявлений [Frustaci A., et al., 1997]. Подтверждение активного миокардита, наличие которого можно заподозрить по совокупности минимальных клинических и лабораторно-инструментальных признаков с помощью эндомикардиальной биопсии дает основание с успехом проводить противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

Как показывают исследования, пациенты с идиопатической формой фибрилляции предсердий с проведенными им радиочастотной аблацией и эндомикардиальной биопсией, имеют гистологически подтвержденный миокардит и лимфоидную инфильтрацию, а также вирусную инвазию. Однако неясно, что происходит в миокарде этих пациентов после интервенционного вмешательства.

С другой стороны, известно, что одним из основных критериев эффективности РЧА ФП является стопроцентная изоляция всех легочных вен. Однако в настоящее время не существует прямых достоверных методов определения трансмуральности повреждения миокарда под действием РЧ энергии. В клинической практике используют косвенные признаки, такие как изменение импеданса ткани под аблационным катетером, уменьшение амплитуды потенциала на эндограмме, с аблационного катетера. Перспективным интраоперационным методом контроля в данном случае может быть внутрисердечное ультразвуковое исследование, которое позволяет визуализировать устья всех легочных вен, что ранее, при использовании чреспищеводного датчика было затруднено, а так же позволяет применить Speckle-tracking. Speckle-tracking эхокардиография – недавно появившаяся количественная ультразвуковая методика точной оценки функции миокарда путем анализа движения спеклов, выявленных на обычных 2-мерных сонограммах. Она предоставляет данные о недоплеровской, угол-независимой и объективной количественной деформации миокарда, систолической и диастолической динамике исследуемой области. При отслеживании перемещения спеклов во время сердечного цикла саму деформацию и скорость её изменения можно быстро измерить после соответствующего проведенного исследования. Speckle-tracking эхокардиография основана на анализе пространственного смещения (именуемый отслеживанием или трекингом) спеклов (которые определяются в виде пятен, точек в серошкальном изображении, генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда) при обычной 2-мерной сонографии. До введения этой сложной эхокардиографической техники только магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяла выполнить точный анализ нескольких компонентов деформации, которые характеризуют динамику миокарда. Хотя магнитно-резонансная томография считается золотым стандартом в этой области исследования, ее рутинное использование ограничено высокой стоимостью, малой доступностью, относительной сложностью получения изображений и длительным анализом данных.

Известно, что вегетативная нервная система играет значимую роль в появлении, поддержании и прекращении ФП. Ее влияние рассматривается как совокупность прямых и непрямых эффектов вегетативной нервной системы на специализированную проводящую ткань сердца, миокард, барорецепторы и сосуды сердца [Мясников А.Л., 1965; Беленков, Ю.Н., 2000; Lefrowitz RJ, 2000]. Нарушение иннервации сердца может являться прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении многих сердечно-сосудистых заболеваний [Inoue H, 1987; Schwartz PJ, 1992]. Возможность развития ФП не является результатом активности симпатического или парасимпатического звена, а является результатом их комплексного воздействия. Тем не менее, несмотря на бурное прогрессирование фундаментальных исследований, значение симпато-вагусного дисбаланса в патогенезе развития желудочковых и

наджелудочковых аритмий и его влияние на функциональное состояние миокарда, а также методы его коррекции при сердечно-сосудистых заболеваниях практически не изучены. Таким образом, выраженность дисбаланса между звеньями вегетативной нервной системы может играть существенную роль в оценке прогноза лечения ФП. Определение баланса между симпатической и парасимпатической иннервацией сердца с использованием методов радионуклидной визуализации в сочетании с определением полиморфизма генов и, соответственно, кодируемых ими  $\beta$ 1-адренорецепторов у пациентов до и после интервенционного лечения, позволит прогнозировать результат лечения.

В настоящее время установлено, что механизмы повреждения сократительной функции сердца, так или иначе, связаны с нарушением внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [Lehnart S.E. et al., 2009; Ward ML et al., 2011]. Осцилляции  $Ca^{2+}$  внутри клетки играют определяющую роль в процессах электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, а, соответственно, и сократительной активности целого сердца. Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СПР) [Franzini-Armstrong C., 1999]. Кальций транспортирующие системы СПР осуществляют связывание и перенос этого иона внутри СПР. Так,  $Ca^{2+}$ -АТФ-аза (SERCA2a) СПР участвует в процессах обратного захвата  $Ca^{2+}$ , белок -кальсеквестрин обеспечивает связывание  $Ca^{2+}$  внутри СПР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их освобождение из СПР [Heinzel F.R. et al., 2011]. Известно, что в процессе ремоделирования миокарда и развития сердечной недостаточности уровень  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы снижается, что снижает эффективность работы систем, ответственных за удаление  $Ca^{2+}$  из миоплазмы. В результате этого возникает перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, что повышает риск возникновения аритмий. Ремоделирование кардиомиоцитов приводит к изменению структуры рианодиновых рецепторов [Bround M.J. et al., 2013; Galfré E. et al., 2012; Shan J. et al., 2010]. Эти изменения приводят к дестабилизации рианодиновых рецепторов в закрытом состоянии, что приводит к формированию диастолического тока утечки  $Ca^{2+}$  [Fauconnier J. et al., 2011; Di Carlo M.N. et al., 2014]. Такие кальциевые «волны» могут индуцировать деполяризацию мембраны и, соответственно, триггерную активность кардиомиоцитов. Ремоделированные таким образом клетки рабочего миокарда способны стать очагами эктопического возбуждения и/или мостиками аномального проведения возбуждения.

При всем универсальном характере нарушений внутриклеточного гомеостаза ионов кальция их индивидуальное проявление в большой мере может иметь генетическую природу и определяться полиморфизмом генов ответственных за синтез конкретных изоформ белков, формирующих, в том числе,  $Ca^{2+}$  транспортирующие системы кардиомиоцитов, что может проявиться в виде синдрома слабости синусового узла в сочетании с фибрилляцией предсердий. Имплантация электрокардиостимулятора у этих пациентов решает только проблему с брадикардией, однако, практически у всех пациентов сохраняется фибрилляция предсердий, которая не поддается медикаментозной коррекции. Применение интервенционного лечения у таких пациентов в большинстве случаев позволит устранить аритмию, а имплантируемый ЭКС позволит отследить появление послеоперационных аритмий.

В последнее время все больше исследователей проявляют интерес к неинвазивному поверхностному картированию предсердных аритмий, что в первую очередь обусловлено активным внедрением в клиническую практику методов интервенционного лечения нарушений ритма сердца. Однако для успешного применения последних технологий необходима точная топическая диагностика аритмогенного очага. Существующие методики, основанные на анализе 12-канальной ЭКГ, применении поверхностной магнитокардиографии, тканевого доплеровского картирования, равновесной томовентрикулографии с мечеными эритроцитами, показывают достаточно высокую специфичность и чувствительность в плане определения принадлежности аритмогенного фокуса к тем или иным анатомическим зонам сердца. Однако размер этих зон достаточно большой, и поэтому точно локализовать аритмогенный фокус невозможно.

Новые возможности диагностики предсердных аритмий открывают методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности, на решении обратной задачи электрокардиографии. Однако, несмотря на определенные успехи,

достигнутые в этом направлении рядом научно-исследовательских групп, остаются актуальными задачи разработки более эффективных методов решения обратной задачи электрокардиографии и совершенствования методов электрофизиологической диагностики на ее основе.

Одним из наиболее частых осложнений операций на сердце является фибрилляция предсердий (ФП). По данным разных авторов она встречается в 30-40% случаев после коронарного шунтирования. Частота возникновения ФП достигает максимума на 2-4 день после операции. Появление ФП связано с повышенной смертностью и сниженной выживаемостью в ранний и поздний послеоперационные периоды. ФП выявляется у 50% пациентов, подвергающихся операции на митральном клапане, и от 1% до 6% больных, которым проводится операция прямой реваскуляризации миокарда [Ad N., et al, 2002, Grigioni F., et al 2002]. Так как ФП чаще встречается у больных с пороками митрального клапана, в большинстве исследований изучалась эффективность и безопасность эпикардиальной аблации [Deneke T., et al 2002, Chevalier P., et al 2009]. У больных с пороком митрального клапана ФП является маркером тяжести заболевания по сравнению с теми, у кого ФП нет. Больные с ФП имеют более высокий класс сердечной недостаточности по классификации NYHA и тяжелую дисфункцию левого желудочка [Obadia J.F., et al 1997]. Появление ФП в послеоперационном периоде является частым нарушением ритма сердца после прямой реваскуляризации миокарда. С другой стороны, возникновение пароксизма ФП создает условия для внутрисердечного тромбоза с последующим развитием тромбоэмболии в жизненно важные органы, что непосредственно угрожает жизни пациента. Образованию тромбов в ушке левого предсердия способствуют его анатомические особенности: узкая конусовидная форма, а также неровность внутренней поверхности, обусловленная наличием гребенчатых мышц и мышечных трабекул. ФП приводит к расширению полости левого предсердия, нарушению его сократительной функции, а отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка — к замедлению кровотока в ушке левого предсердия. Кроме того, ФП характеризуется активацией системы свертывания крови и агрегацией эритроцитов. Нарушается также функция эндотелия.

Исследования, посвященные новым пероральным антикоагулянтам (НОАК): RE-LY – дабигатрана этаксилат, ROCKET-AF – ривароксабан и ARISTOTLE – апиксабан – показали, что время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО (2-3) составляло 64%, 55% и 64%, соответственно. Эти же исследования показали не меньшую, чем варфарин эффективность НОАК, а частота крупных кровотечений, как и у варфарина, составляла от 2,13% до 3,6%. Так, исследование RE-LY показало, что частота возникновения ишемического инсульта на фоне приема дабигатрана этаксилата в дозе 300 мг и 220 мг в сутки составила 1,11% и 1,53% в год, соответственно, а на фоне приема варфарина 1,69%. В случае приема ривароксабана в суточной дозе 20 мг, согласно результатам исследования ROCKET-AF, инсульт или системная тромбоэмболия развивались у 1,7% пациентов в год, а на фоне варфарина – у 2,2% в год. Исследование ARISTOTLE показало, что частота первичной конечной точки эффективности (любой инсульт и системная тромбоэмболия) за период наблюдения на фоне приема апиксабана и варфарина составила 1,27% и 1,6% в год, соответственно. Проведенные мета-анализы международных исследований также показывают, что НОАК могут быть безопасной альтернативой варфарину для антикоагуляции пациентов, подвергающихся катетерной аблации или электрической кардиоверсии при ФП. Однако работ, посвященных оценке развития сердечно-сосудистых событий на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, имплантированными устройствами и ФП, в настоящее время нет. Поэтому, неясным остается применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП после прямой реваскуляризации миокарда и при тяжелой сердечной недостаточности.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и необходимостью частых госпитализаций представляет собой значительную статью расходов общественного здравоохранения. Среди кардиомиопатий неишемического генеза наиболее распространенной формой является

дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), распространенность которой среди больных с ХСН III-IV функциональных классов по NYHA отмечается приблизительно в 5% случаев [Cleland J.G., 2003]. Дилатация полостей сердца сопровождается развитием диссинхронии миокарда, которая в свою очередь приводит к повышению энергозатрат и ещё более усугубляет нарушения сократительной функции левого желудочка. Кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) в результате нормализации фазовой структуры сердечного цикла приводит к повышению контрактильной способности миокарда, что проявляется улучшением гемодинамических показателей, клинического статуса, а также к уменьшению количества госпитализации и смертности больных ХСН. Наиболее эффективен данный вид интервенционного вида лечения у пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии. Однако, несмотря на успешную имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства (КРУ), у 25-30% больных пациентов КРТ не приводит к ожидаемому эффекту [Leckerсq 2002, Abraham, 2002]. В связи с этим поиск дополнительных предикторов эффективности кардиоресинхронизирующей терапии является актуальным вопросом современной кардиологии и лучевой диагностики.

Устойчивые желудочковые нарушения ритма осложняют до 10% всех случаев с острым инфарктом миокарда, что является жизнеугрожающим осложнением, как в раннем, так и отдаленном периоде. Поздние желудочковые аритмии, в частности, устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия, чаще всего имеют механизм повторного входа возбуждения и связаны с наличием рубцовой ткани после перенесенного инфаркта миокарда. Пациентам, имеющим зарегистрированные желудочковые аритмии и пережившим эпизод внезапной сердечной смерти, а также имеющим низкую фракцию выброса следует имплантировать кардиовертер-дефибриллятор. Однако, необходимость имплантации устройств у пациентов с желудочковыми аритмиями в раннем периоде инфаркта миокарда до настоящего времени точно не определена. Так, исследования показали, что пациенты с фибрилляцией желудочков во время острого периода инфаркта миокарда имеют более высокую госпитальную смертность, при этом, полагают, что связано это с транзиторной ишемией. Напротив, данные о выживаемости в средней и долгосрочной перспективе являются ограниченными и спорными.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Определить патогенетическую роль клинических и фундаментальных аспектов воспалительных, нейроэндокринных и генетических механизмов в развитии фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма сердца, их связи с сердечной недостаточностью, и разработать инновационные гибридные технологии интервенционной терапии аритмий, направленные на улучшение качества жизни и выживаемости.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с воспалительными заболеваниями миокарда, выявленными по результатам эндомиокардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, и оценить исходы лечения в проспективном исследовании (Отв.: Баталов Р.Е.).
2. Оценить эффективность РЧА фибрилляции предсердий на основании оценки совместного применения электрофизиологических методов и определения изменений свойств ткани по результатам внутрисердечного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии, и разработать критерии для их интраоперационного использования (Отв. Баталов Р.Е., Сморгон А.В.).
3. Оценить динамику симпатического и парасимпатического тонуса после интервенционного лечения фибрилляции предсердий, используя комплекс методов радионуклидной индикации изучить взаимосвязь симпатической иннервации миокарда левого желудочка с уровнем гуморальных маркеров, отражающих состояние симпато-адреналовой системы, а также определить зависимость адренореактивности организма от тонуса вегетативной нервной

системы и полиморфного варианта (A145G и C1165G) гена  $\beta$ 1-адренорецепторов (Отв. Кистенева И.В., Саушкина Ю.В).

4. Изучить эффективность лечения тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и ДКМП, в том числе и с одномоментной коррекцией клапанных пороков сердца, после имплантации устройств для профилактики внезапной сердечной смерти и кардиоресинхронизирующей терапии, в зависимости от наличия диссинхронии, позиции электродов и функции правого желудочка, с применением методов радионуклидной индикации изучить состояние миокардиальной перфузии, внутри- и межжелудочковой диссинхронии, а также исследовать процессы ремоделирования миокарда у этих пациентов, в отдаленном периоде и разработать алгоритм их лечения (Отв. Лебедев Д.И., Завадовский К.В.).

5. Изучить эффективность и безопасность применения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с ишемической и дилатационной кардиомиопатией, низкой фракцией выброса левого желудочка ( $\leq 35\%$ ), тяжелой застойной сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий после имплантации устройств для кардиоресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора (Отв. Савенкова Г.М.).

6. Изучить эффективность и безопасность использования антикоагулянтной терапии, у пациентов с фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда, изолированно и в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен, а также после комбинированного этапного подхода, при котором в качестве второго этапа используется эндокардиальное вмешательство, выявить частоту неврологических, сердечно-сосудистых, геморрагических осложнений (Дедкова А.А).

7. Оценить эффективность РЧА фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла корригированного электрокардиостимулятором, по результатам удаленного наблюдения, а также сахарным диабетом II типа, в связи с полиморфизма генов  $Ca^{2+}$ -транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума ( $Ca^{2+}$ -АТФ-азы, рианодиновых рецепторов кальсиквестрина) (Борисова Е.В.).

8. Изучить зависимость возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов в остром периоде первичного инфаркта миокарда от степени поражения коронарного русла и подходов к реваскуляризации, а также выявить пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти, нуждающихся в длительной антиаритмической терапии и установке имплантируемых устройств в ранние и отдаленные сроки (Отв.: Хлынин М.С.).

9. Изучить особенности распространения возбуждения у пациентов с предсердными нарушениями ритма сердца, по результатам неинвазивного поверхностного картирования и трехмерной реконструкции сердца, и оценить эффективность интервенционного лечения предсердных тахикардий (Хлынин М.С.).

10. Сформировать регистр имплантированных устройств и оценить продолжительность адекватного функционирования электродов в зависимости от методики имплантации, инфекционных осложнений, необходимости экстракции электродов и путей их удаления, возможностей для внесения изменений в имплантированную систему – добавления, замены электродов, смена позиции (отв. Криволапов С.Н.).

## **ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Пациенты с различными формами ФП и воспалительными заболеваниями миокарда, которым будет проведена эндокардиальная радиочастотная процедура «Лабиринт», эндомиокардиальная биопсия правого желудочка с последующим проведением гистологического, гистохимического исследования полученных биоптатов, а также исследование полимеразно-цепной реакции сыворотки и тканей.

Пациенты с различными формами ФП, которым будет проводиться интервенционное лечение аритмии, внутрисердечное ультразвуковое и электрофизиологическое исследование, а также контрастусиленная магнитно-резонансная томография.

Пациенты после интервенционного лечения ФП, которым будет проводиться сцинтиграфия для исследования симпатической иннервации миокарда, и взяты пробы для определения полиморфизма генов.

Пациенты с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца (ФП, трепетание предсердий, внутрипредсердная тахикардия), которым будет проводится поверхностное и эндокардиальное картирование источника аритмии, с проведением компьютерной рентгеновской томографии.

Пациенты с острым инфарктом миокарда и жизнеугрожающими аритмиями, высоким риском внезапной сердечной смерти, которым будут имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, а также пациенты после прямой реваскуляризации миокарда и ФП с показаниями для назначения пероральных антикоагулянтов.

Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью, имплантированными кардиоресинхронизирующими устройствами, которым будет проведена сцинтиграфия миокарда для определения миокардиальной перфузии, внутри- и межжелудочковой диссинхронии, определены тактика назначена антикоагулянтной терапии и оценены первичные и вторичные конечные точки.

### **КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

1. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
2. Пациенты любого пола и возраста с наличием желудочковых нарушений ритма сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности III – IV ФК;

### **КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ**

1. Беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность на время проведения исследования;
2. Недееспособные пациенты по психо-неврологическим состояниям;
3. Пациенты, имеющие некардиологические заболевания, которые не предполагают продолжительность жизни более 1 года.

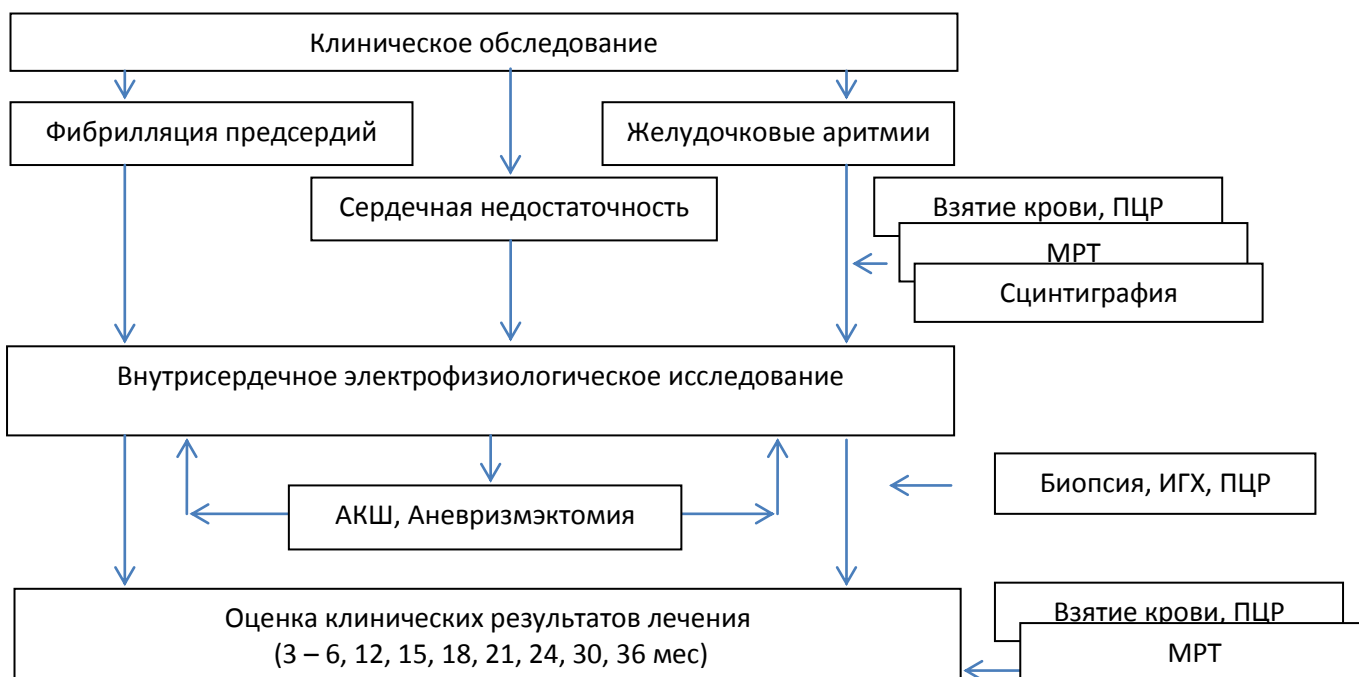
### **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Клиническое обследование пациентов. Проспективное наблюдение по основным контрольным точкам.
2. Эхо-КГ в М-, В- доплер режимах.
3. Суточное мониторирование ЭКГ.
4. Оценка физической толерантности посредством тестов 6-минутной ходьбы и ВЭМ.
5. Селективная коронарография и левая вентрикулография (по необходимости).
6. Эндокардиальное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция аритмий.
7. Эндокардиальная трехмерная реконструкция полостей сердца, с оценкой амплитуды потенциалов и распространения возбуждения.
8. Поверхностная трехмерная реконструкция сердца с созданием воксельных и полигональных моделей.
9. Компьютерная рентгеновская томография с трехмерной реконструкцией полостей.
10. Контраст усиленная магнитно-резонансная томография.
11. Эндомиокардиальная биопсия и гистохимическое исследование.
12. Определение содержания 1, 3, 9 – матриксных металлопротеиназ, факторов роста фибробластов и трансформирующего бета-1, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, альфа-2-макроглобулина с применением иммуноферментного анализа.
13. Радионуклидная равновесная томовентрикулография с <sup>99m</sup>Tc-пирфотехом.
14. Сцинтиграфия миокарда с <sup>123</sup>I-МИБГ, <sup>123</sup>I-ФМПДК, <sup>99m</sup>Tc-технетрилом.

## ИСПОЛЬЗУЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

1. Аппаратно-программный комплекс «Элкарт II» (Электропульс, Россия) и Bard (США);
2. Аппаратно-программный комплекс «Амикард» (Амикард, Россия);
3. Система трехмерного нефлюороскопического картирования CARTO 3 (BiosenseWebster, США);
4. Гамма-камера «Forte» (Philips Medical Systems, Netherlands);
5. Магнитно-резонансный томограф «Toshiba Vantage»;
6. Рентгеновский компьютерный томограф.
7. Система суточного мониторинга ЭКГ Shiller.
8. Анализатор иммуноферментный фотометрический «Sunrise», (Tecan, USA)
- 9.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ полученных данных будет осуществляться с помощью пакета STATISTICA 6.0 и Excel 2010. Для оценки дискретных величин будет применяться критерий  $\chi^2$  с коррекцией по Йейтсу или точный метод Фишера в зависимости от числа и распределения отдельных популяционных групп. Для оценки зависимости между изучаемыми явлениями будет использоваться коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми будут считаться  $p < 0,05$ .

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном, клинически контролируемом исследовании будет изучен патогенез желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов после острого инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий, вклад генетических, воспалительных и нейроэндокринных механизмов в развитие и поддержание аритмий, а также предпосылки для разработки этиотропного лечения, с возможностью персонализированного подхода. Будет разработана стратегия использования пероральных антикоагулянтов у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для кардиоресинхронизирующей терапии, а также у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда, в том числе и после комбинированного этапного



лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. Будет разработан регистр имплантированных устройств для проведения профилактики внезапной сердечной смерти и кардиоресинхронизирующей терапии.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

На основе проспективного клинического исследования будут разработаны и предложены более эффективные научно обоснованные рекомендации для врачей клинической практики по клинико-функциональному, генетическому, прогнозированию особенностей течения фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма сердца. Что позволит увеличить эффективность медикаментозного и интервенционного лечения аритмий, повысить качество жизни и выживаемость пациентов с жизнеугрожающими аритмиями.

### **ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Будет разработана научно обоснованная стратегия диагностики и лечения сердечных аритмий, разработаны новые подходы к снижению сердечно-сосудистой смертности, на основе оптимизации фармакологических, гибридных, генетических и интервенционных методов лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии. По данным проспективного клинического исследования предполагается установить новые научные данные об особенностях клинических проявлений и патогенезе, аритмий сердца при воспалительных заболеваниях миокарда. На основе полученных данных планируется определить прогноз различных групп пациентов, подвергшихся фармакологическому, интервенционному или гибриднему лечению.

#### **Годовые этапы исследования:**

2015 г. – обсуждение и утверждение темы НИР. Обследование 100-200 тематических пациентов. Анализ литературы. Подготовка к печати 2-3 публикаций.

2016-2018 гг. – продолжение набора клинического материала: обследование 250-300 тематических больных. Подготовка 10 публикаций в центральной печати, 5-8 сообщений на научных конференциях по результатам полученных данных. Анализ литературных данных. Статистический анализ предварительных результатов исследования. Завершение набора клинического материала.

2019 г. - Подготовить и представить в центральную печать 2-3 публикации, 5 докладов на научных конференциях. Окончательная статистическая обработка полученных научных данных. Оформление 1-2 докторских и 3 кандидатских диссертаций, методических рекомендаций, 2 монографий.

#### **Внедрение результатов исследования**

Форма внедрения: научные публикации 10-15, научные доклады и сообщения 10-12, 1-2 докторских и 3 кандидатских диссертаций, 2 монографии, 1-2 патентов на изобретения.

Уровень внедрения: в рамках Российской Федерации результаты настоящего исследования планируется внедрить в клиническую практику кардиологических и терапевтических отделений клиник, диспансеров, профильных НИИ в регионе Сибири и Дальнего Востока.

Руководитель темы, чл.-корр. РАН



С.В.Попов