

АННОТАЦИЯ ПЛАНИРУЕМОЙ ТЕМЫ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

Наименование темы: Разработка технологий персонализированной инвазивной аритмологии у детей и взрослых.

Сроки выполнения: 2020-2022 гг.

Номер и дата гос. регистрации: АААА-А20-120041090006-1 от 10.04.2020

Номер в автоматизированной информационной системе Минобрнауки России: 0421-2020-0017

Шифр по институту: 007/п

Руководитель: д-р мед. наук Баталов Роман Ефимович

Ответственный исполнитель: канд. мед. наук Хлынин Михаил Сергеевич

Основные исполнители:

Отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции: д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, директор НИИ кардиологии Попов Сергей Валентинович.

Отделение детской кардиологии: д-р мед. наук, заведующий отделением Плотникова Ирина Владимировна.

Лаборатория радионуклидных методов исследования: д-р мед. наук, заведующий лабораторией Завадовский Константин Валерьевич.

Исполнители:

Отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции:

Канд. мед. наук, м.н.с. Киргизова Марина Александровна.

Канд. мед. наук, м.н.с. Арчаков Евгений Александрович.

Канд. мед. наук, врач Усенков Сергей Юрьевич.

Врач Криволапов Сергей Николаевич.

Врач Атабеков Тариэль Абдулазимович.

Аспирант Эшматов О.Р.

Аспирант Московских Т.В.

Отделение детской кардиологии:

Д-р мед. наук, заведующий отделением Плотникова Ирина Владимировна.

Д-р мед. наук, в.н.с. Свинцова Лилия Ивановна.

Канд. мед. наук, н.с. Джаффарова Ольга Юрьевна.

Лаборатория радионуклидных методов исследования:

Д-р мед. наук, заведующий Завадовский Константин Валерьевич.

Д-р мед. наук, в.н.с. Сазонова Светлана Ивановна.

Д-р мед. наук, врач-радиолог Веснина Жанета Владимировна.

Канд. мед. наук, врач-радиолог Варламова Юлия Вячеславовна.

М.н.с. Мишкина Анна Ивановна.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аритмии сердца в той или иной степени сопутствуют практически всем кардиологическим заболеваниям. По данным популяционных исследований до 35 – 45% в структуре аритмий занимает фибрилляция и трепетание предсердий, 10 – 15% желудочковая тахикардия и фибрилляция. От 5 до 10% пациентов с заболеваниями сердца умирают от внезапно развившейся аритмии. Современные кардиология и аритмология пока не в состоянии разрешить 3 крупные клинические проблемы: фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии в связке с внезапной сердечной смертью (ВСС), сердечная недостаточность (СН).

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых нарушений ритма сердца, которое может приводить к ухудшению гемодинамики, а в дальнейшем и к снижению толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациента в целом [Артеменко С.Н. и др., 2012]. Общая распространенность ФП в популяции составляет 2% [Go A., Stewart S. et al., 2001]. При этом распространенность ФП увеличивается с возрастом, составляя в возрасте 40-50 лет 0,5%, а к 80 годам достигая 5-15% [Heeringa J., Miyasaka Y. et al., 2006; Naccarelli G. et al., 2009].

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных выявлению механизмов развития и поддержания ФП и их связи с электрическими нарушениями, формирования и проведения импульса в ткани предсердий, выявить ключевой фактор, который позволит «выключить» первопричину электрических изменений, так и не удалось.

Оптимизм исследователей, возникший после появления радиочастотной аблации (РЧА) эктопической активности в устьях легочных вен, довольно быстро сменился разочарованием, что было связано с возникновением рецидивов ФП и низкой эффективностью процедур при персистирующих формах аритмии. Разработка более экстенсивных вмешательств также не позволила найти универсальную процедуру, подходящую для всех пациентов и форм аритмии. Поэтому многие исследователи вернулись к пересмотру патофизиологических механизмов, способствующих сохранению аритмии до и после радиочастотной аблации. Большое внимание уделяется триггерам аритмии, находящимся вне легочных вен, механизмам, поддерживающим функционирование микроориентри, изменению субстрата аритмии. В данном случае субстратом аритмии являются области анизотропного проведения и измененной амплитуды предсердного потенциала, что, в том числе, может быть связано с изменениями в вегетативной регуляции сердца. Тем не менее, несмотря на бурное прогрессирование фундаментальных исследований, значение симпато-вагусного дисбаланса в патогенезе развития ФП и его влияние на функциональное состояние миокарда, а также методы его коррекции при сердечно-сосудистых заболеваниях практически не изучены. Относительно новым подходом к оценке вегетативной регуляции сердца считается применение методов ядерной медицины. Благодаря использованию радиофармпрепаратов (РФП) способных избирательно аккумулироваться непосредственно в симпатических нервных терминалях, становится возможной как визуальная, так и количественная оценка состояния симпатической иннервации сердца [Kline R.C., 1981; Sergienko V.B., 2001]. Поэтому возможность получить данные о состоянии вегетативного баланса позволят: во-первых нивелировать его влияние с применением интервенционных методов лечения аритмии; а во-вторых, определить группы пациентов, у которых интервенционное вмешательство потенциально бесперспективно.

Несмотря на известные закономерности развития ФП, основным ограничением для высокоэффективного лечения является «уникальность» каждого пациента, а именно отсутствие возможности определить ключевой механизм, ответственный за возникновение и поддержание аритмии у конкретного больного в конкретный момент времени. Единственным способом решения данной проблемы в настоящее время является применение способов эндокардиального электрофизиологического картирования предсердий, позволяющего выявить индивидуальные

закономерности возникновения и поддержания аритмии. Комплексный анализ найденных электрофизиологических закономерностей в сочетании с оценкой состояния миокарда предсердий, клинико-анатомических особенностей пациентов делает возможным разработку технологии высокоэффективного индивидуализированного алгоритма интервенционного лечения ФП.

Большой интерес представляет изучение функции левого предсердия до и после оперативного вмешательства – радиочастотной или криоаблации. Свойства предсердия можно оценить, используя эхокардиографию. Оценка деформации (strain) и скорости деформации (strain rate) основана на технологии отслеживания пятен серой шкалы («speckle tracking imaging или 2D Strain») и позволяет эффективно оценивать регионарную и глобальную функцию левого предсердия в продольном направлении. Деформация левого предсердия представляет собой изменение длины стенки левого предсердия относительно его исходной величины, выраженное в процентах, и может иметь положительные или отрицательные значения, которые отражают его удлинение (в диастолу) или сокращение (в систолу), соответственно. Скорость деформации левого предсердия является оценкой скорости, с которой происходит деформация, и выражается в единицах, обратных секунде. Технология ультразвуковой оценки деформации подтвердила информативность при сравнении с сономикрометрией и магнитно-резонансной томографией [Korinek J. et al., 2005, Cho G.Y. et al., 2006]. Известно, что «основной задачей» левого предсердия является обеспечение наполнения левого желудочка. Соответственно, можно выделить несколько его функций. Во время систолы левого желудочка левое предсердие функционирует как резервуар (reservoir) для венозного потока из легочных вен (фаза накопления). Во время ранней диастолы левое предсердие осуществляет функцию трубопровода (conduit), когда кровь, поступающая из легочных вен при открытом митральном клапане, проходит непосредственно в левый желудочек (фаза протекания). Наконец, во время поздней диастолы, при активном сокращении мышечных волокон левое предсердие нагнетает кровь в левый желудочек и обеспечивает насосную (booster pump) функцию (контрактивная фаза) [Павлюкова Е.Н. и др., 2017]. Наличие изменений одной из функций может являться результатом структурного ремоделирования предсердий у пациентов как с воспалительными заболеваниями миокарда, так и гипертонической и ишемической болезнями сердца, что может определить предикторы неэффективности медикаментозного или катетерного лечения.

Еще одним актуальным и перспективным направлением в части персонификации аритмии у пациента с различными нарушениями ритма сердца (НРС), позволяющим, в том числе, определить механизм аритмии, является неинвазивное электрофизиологическое картирование источника аритмии. Новые возможности в этом направлении открывают методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности, на решении обратной задачи электрокардиографии. Опубликованные данные свидетельствуют о достаточно высоких возможностях неинвазивного картирования предсердных НРС. Интраоперационное одновременное использование неинвазивного поверхностного вычислительного картирования и инвазивного эндокардиального позволит увеличить эффективность интервенционного вмешательства в лечении ФП. Однако в настоящее время в мире отсутствует оборудование, которое позволило бы провести подобные исследования. Поэтому разработка данного оборудования является перспективным научно-практическим направлением.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире погибают 17 миллионов человек, из них 25% становятся жертвами ВСС. Основным методом профилактики ВСС в настоящее время является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). На сегодняшний день доказано неопределимое влияние ИКД на риск развития ВСС по результатам серии крупных рандомизированных исследований. Выбор места имплантации дефибриллирующего электрода проводится на основании двух критериев: порог стимуляции и амплитуда электрического сигнала. В то же время, отсутствие данных о распространенности ишемического повреждения перед имплантацией дефибриллирующего электрода, даже при соответствии критериям, может привести к последующему нарушению детекции жизнеугрожающих аритмий и дисфункции системы ИКД, что может, в свою очередь, стать причиной смерти пациента или необходимости повторного оперативного вмешательства. Поэтому поиск новых факторов или их комбинаций, способных

выявить наиболее подходящую область для имплантации дефибриллирующего электрода, является актуальным и может оптимизировать технологии кардиоресинхронизации.

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности – один из основных вариантов драматического развития структурной патологии сердца. Одним из перспективных способов лечения является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Одним из факторов, влияющим на отрицательный ответ на такую терапию, является неоптимальное расположение левожелудочкового электрода. Общепринятой областью для имплантации левожелудочкового электрода является задняя или задне-боковая вена коронарного синуса сердца. Однако для нереспондеров «целевой» областью стимуляции может быть совершенно другая, которую необходимо выявить до момента имплантации устройства, тем самым потенциально увеличить эффективность СРТ.

Радиочастотная абляция в детской кардиологии имеет преимущества перед антиаритмической терапией, так как является радикальным методом лечения аритмий. У детей без структурной патологии сердца РЧА приводит к полному восстановлению здоровья. Известно, что развитие аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) определяет клиническую значимость и прогноз аритмии. На формирование синдрома АКМП существенно влияют такие факторы, как длительность существования тахикардии, частота ритма, клиническая форма аритмии и ее электрофизиологические механизмы. Дети первых лет жизни составляют группу риска развития АКМП вследствие высокой частоты сердечных сокращений во время тахикардии, ее склонности к хроническому течению, медикаментозной рефрактерности. Клиническими исследованиями продемонстрирована обратимость СН и нормализация эхокардиографических характеристик после устранения аритмии. Однако возможности проведения РЧА у детей раннего возраста до настоящего времени дискутируются специалистами вследствие высокого риска осложнений процедуры и неизученных отдаленных результатов интервенционного лечения. После первоначально успешной РЧА рецидивы возникают в 4,9 – 29% случаев. В качестве причин рецидивов рассматриваются особенности анатомического расположения субстрата тахикардии, наличие множественных дополнительных предсердно-желудочковых соединений или эктопических фокусов, неточность картирования аритмии. Несмотря на довольно продолжительное время использования интервенционного лечения аритмий, выявить фактор или сочетание факторов, влияющих на развитие рецидивов, не удалось. Поэтому выявление предикторов, ответственных за формирование синдрома АКМП и рецидив аритмии, а также разработка технологии минимально необходимого и достаточного интервенционного лечения у детей является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать инновационные гибридные технологии и оптимизировать существующие интервенционные технологии лечения предсердных и желудочковых аритмий, а также сердечной недостаточности на основе изучения механизмов сложных нарушений ритма сердца, направленные на улучшение качества жизни и выживаемости пациентов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить эффективность и разработать способ интервенционного лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий на основании данных внутрисердечного электрофизиологического картирования, выявленных паттернов проведения и инициации аритмии, а также функции левого предсердия по результатам эхокардиографии.
2. Изучить эффективность и разработать способ интервенционного лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий на основании использования сочетанного одномоментного неинвазивного и инвазивного картирования и трехмерной реконструкции сердца.

3. Разработать способ и устройство сочетанного одномоментного неинвазивного и инвазивного картирования и трехмерной реконструкции сердца для лечения больных со сложными нарушениями ритма сердца.
4. Изучить эффективность лечения тяжелой сердечной недостаточности у потенциальных нереспондеров к кардиоресинхронизирующей терапии и разработать технологию оптимизации поиска места установки левожелудочкового электрода на основании комбинации данных перфузионной сцинтиграфии миокарда и рентгеновской компьютерной томографии.
5. Определить эффективность и разработать оптимальный способ выбора технологии и объема интервенционного лечения фибрилляции предсердий – радиочастотная или криодеструкция, по результатам оценки симпатической иннервации сердца метайодбензилгуанидином, меченым ^{123}I .
6. Изучить эффективность и разработать технологию для оптимального выбора места имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.
7. Разработать способ прогнозирования рецидивирования аритмий после интервенционного лечения и изучить его эффективность и безопасность при проведении радиочастотной абляции у детей дошкольного возраста.
8. Определить предикторы формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии у детей дошкольного возраста по результатам комплексного клинико-инструментального обследования и разработать технологию их выявления.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты с различными формами ФП, которым будет проводиться электрофизиологическое исследование и интервенционное лечение аритмии, внутрисердечное и трансторакальное ультразвуковое, трехмерное поверхностное, многополюсное эндокардиальное картирование.

Пациенты до и после интервенционного лечения ФП, которым будет проводиться сцинтиграфия для исследования симпатической иннервации миокарда.

Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти и/или жизнеугрожающими аритмиями с показаниями к имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов.

Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью II – III ФК по NYHA, и показаниями для имплантации кардиоресинхронизирующих устройств, которым будет проведена сцинтиграфия миокарда и рентгеновская компьютерная томография для определения места имплантации левожелудочкового электрода.

Дети с аритмиями в возрасте от 0 до 7 лет и наличием синдрома и ЭКГ- феномена Вольфа-Паркинсона-Уайта, суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол и тахиаритмий.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

1. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании пациентом или его законным представителем.
2. Пациенты старше 18 лет любого пола с наличием желудочковых нарушений ритма сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности III – IV ФК.
3. Дети с аритмиями в возрасте от 0 до 7 лет и наличием синдрома и ЭКГ-феномена Вольфа-Паркинсона-Уайта, суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол и тахиаритмий.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

1. Беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность на время проведения исследования.
2. Недееспособные пациенты по психоневрологическим состояниям.

3. Пациенты, имеющие некардиологические заболевания, которые не предполагают продолжительность жизни более 1 года.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

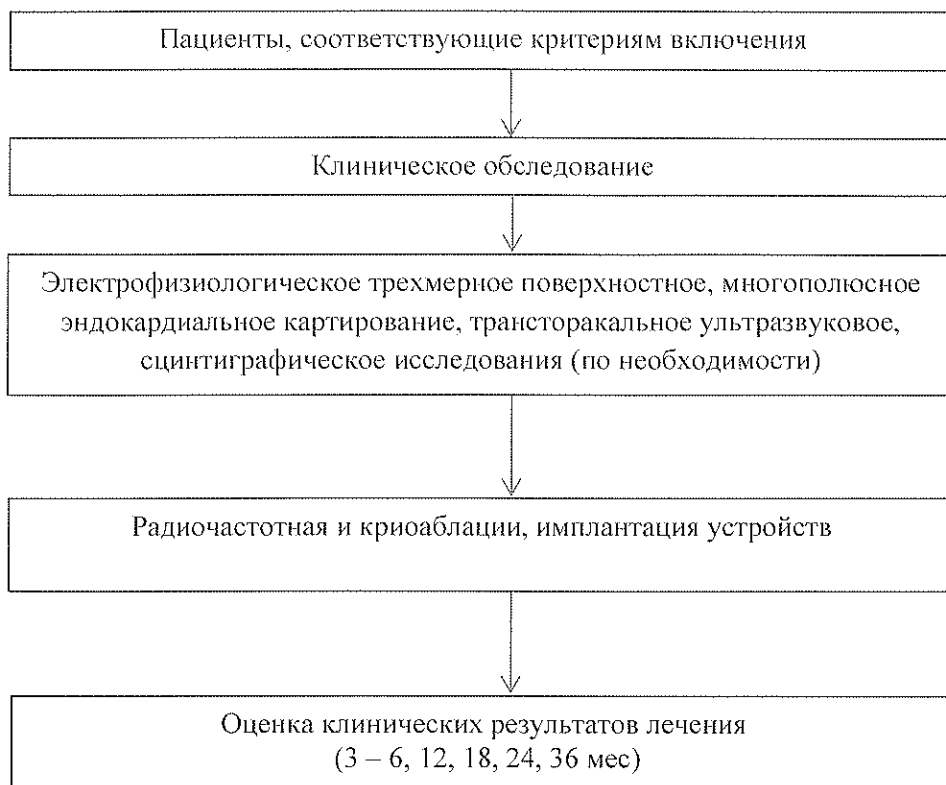
1. Клиническое обследование пациентов. Проспективное наблюдение по основным контрольным точкам.
2. Эхо-КГ в М-, В- доплер режимах.
3. Суточное мониторирование ЭКГ.
4. Оценка физической толерантности посредством тестов 6-минутной ходьбы и ВЭМ.
5. Селективная коронарография и левая венгерулография (по необходимости).
6. Эндокардиальное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция аритмий.
7. Эндокардиальная трехмерная реконструкция полостей сердца с оценкой амплитуды потенциалов и распространения возбуждения, многоэлектродное картирование.
8. Поверхностная трехмерная реконструкция сердца с созданием воксельных и полигональных моделей.
9. Компьютерная рентгеновская томография с трехмерной реконструкцией полостей.
10. Эндомиокардиальная биопсия и гистохимическое исследование.
11. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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 мониторирования ЭКГ Shiller.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование открытое проспективное



СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ полученных данных будет осуществляться с помощью пакета STATISTICA 6.0 и Excel 2010. Для оценки дискретных величин будет применяться критерий χ^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 $p < 0,05$.

ОСНОВНАЯ НАУЧНАЯ ГИПОТЕЗА

Увеличение эффективности лечения сердечных аритмий возможно только при применении персонифицированных технологий и подходов определения их механизмов инициации и поддержания у конкретного пациента на основе изучения фундаментальных и клинических аспектов, а также разработки новых устройств картирования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном, клинически контролируемом исследовании будет изучен патогенез возникновения фибрилляции предсердий на основе данных многополюсного поверхностного и эндокардиального картирования, вклад изменения функции левого предсердия в развитие и поддержание аритмии, а также определены предикторы эффективности интервенционных вмешательств. Будет разработана стратегия индивидуализации лечения фибрилляции предсердий на основании использования сочетанного одномоментного неинвазивного и инвазивного картирования и трехмерной реконструкции сердца. С применением электрофизиологического и сцинтиграфического исследований будут разработаны способы выявления областей миокарда с наилучшими показателями для имплантации электродов кардиовертеров-дефибрилляторов и ресинхронизирующих устройств. Будет проведен анализ клинического течения аритмий в зависимости от возраста пациентов и периода первой манифестации аритмии. Будут установлены

особенности формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии у детей. На основе проспективного исследования будет дана оценка непосредственной и отдаленной эффективности радиочастотной абляции у детей различных возрастных групп, определены факторы, ассоциированные с риском рецидивирования аритмий после успешной РЧА.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

На основе проспективного клинического исследования будут разработаны новые медицинские технологии, что позволит увеличить эффективность медикаментозного и интервенционного лечения аритмий, повысить качество жизни и выживаемость пациентов, снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения за счет оптимизации подходов, увеличения качества и эффективности лечения. Будут предложены более эффективные научно обоснованные рекомендации для врачей клинической практики по клинико-функциональному прогнозированию особенностей течения предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Будут разработаны научно обоснованная стратегия диагностики и лечения сердечных аритмий, новые медицинские технологии и подходы к снижению сердечно-сосудистой смертности на основе оптимизации фармакологических, гибридных и интервенционных методов лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии. Планируется разработать способ и устройство для лечения больных со сложными нарушениями ритма сердца. На основе полученных данных планируется определить прогноз различных групп пациентов, подвергшихся фармакологическому, интервенционному или гибриднему лечению.

Годовые этапы исследования:

2020 г. – обсуждение и утверждение темы НИР. Обследование 100-200 тематических пациентов. Анализ литературы. Подготовка к печати 2-3 публикаций.

2021-2022 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.

2022 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 - 12, научные доклады и - 12, 1-2 докторских и 3 кандидатских диссертаций, 6 патентов на изобретения.
Медицинские технологии - 4.

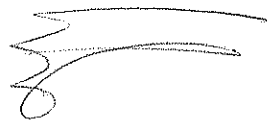
Уровень внедрения: в рамках Российской Федерации результаты настоящего исследования планируется внедрить в клиническую практику кардиологических и терапевтических отделений клиник, диспансеров, профильных НИИ в регионе Сибири и Дальнего Востока.

В рамках научного исследования планируется разработать 4 медицинские технологии:

1. Способ лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий с использованием неинвазивного и инвазивного картирования и трехмерной реконструкции сердца;

2. Технология оптимизации установки левожелудочкового электрода при кардиоресинхронизирующей терапии;
3. Определение предикторов формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии у детей дошкольного возраста;
4. Оптимизация отбора пациентов на интервенционное лечение фибрилляции предсердий.

Руководитель темы
д-р мед. наук



Р.Е. Баталов

Рецензенты:

1. Д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Павлюкова Елена Николаевна.
2. Д-р мед. наук, профессор, в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии Вечерский Юрий Юрьевич.