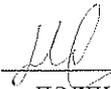
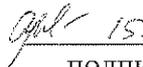
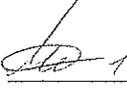




## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Руководитель темы</b><br>Вед. науч. сотр. отделения<br>хирургического лечения сложных<br>нарушений ритма сердца и<br>электрокардиостимуляции НИИ<br>кардиологии, д-р мед. наук | <br>15.12.2020<br>подпись, дата   | Р.Е. Баталов (введение, раздел<br>2.1, 2.2, 2.4, 2.5, заключение) |
| <b>Отв. исполнитель</b><br>Науч. сотр. отделения<br>хирургического лечения сложных<br>нарушений ритма сердца и<br>электрокардиостимуляции НИИ<br>кардиологии, канд. мед. наук     | <br>15.12.20<br>подпись, дата     | М.С. Хлынин (раздел 2.1, 2.2,<br>2.4., заключение)                |
| <b>Исполнители темы</b><br>Зав. отделением детской<br>кардиологии НИИ кардиологии,<br>д-р мед. наук   | <br>15.12.20<br>подпись, дата     | И.В. Плотникова (раздел 2.6)                                      |
| Вед. науч. сотр. отделения<br>детской кардиологии НИИ<br>кардиологии, д-р мед. наук   | <br>15.12.20<br>подпись, дата     | Л.И. Свинцова (раздел 2.6)  |
| Ст. науч. сотр. отделения детской<br>кардиологии НИИ кардиологии,<br>канд. мед. наук  | <br>15.12.20<br>подпись, дата    | О.Ю. Джаффарова (раздел 2.6)                                      |
| Мл. науч. сотр. отделения<br>функциональной и лабораторной<br>диагностики НИИ кардиологии   | <br>15.12.20<br>подпись, дата   | А.В. Сморгон (раздел 2.1, 2.3)                                    |
| Мл. науч. сотр. отделения<br>хирургического лечения сложных<br>нарушений ритма сердца и<br>электрокардиостимуляции НИИ<br>кардиологии   | <br>15.12.2020<br>подпись, дата | Б.А. Арчаков (раздел 2.1, 2.2,<br>2.4)                            |
| Врач отделения хирургического<br>лечения сложных нарушений ритма<br>сердца и электрокардиостимуляции<br>НИИ кардиологии, канд. мед. наук  | <br>15.12.2020<br>подпись, дата | С.Ю. Усенков (раздел 2.1, 2.2,<br>2.4)                            |
| Врач отделения хирургического<br>лечения сложных нарушений ритма<br>сердца и электрокардиостимуляции<br>НИИ кардиологии   | <br>15.12.2020<br>подпись, дата | С.Н. Криволапов (раздел 2.3,<br>2.5, 2.6)                         |
| Врач отделения хирургического<br>лечения сложных нарушений ритма<br>сердца и электрокардиостимуляции<br>НИИ кардиологии   | <br>15.12.2020<br>подпись, дата | Т.А. Атабеков (раздел 2.3, 2.5,<br>2.6)                           |
| Аспирант отделения<br>хирургического лечения сложных<br>нарушений ритма сердца и<br>электрокардиостимуляции НИИ<br>кардиологии  | <br>15.12.2020<br>подпись, дата | Т.В. Московских (раздел 2.1)                                      |

Нормоконтроль

*Л.В. Понгольская*

Л.В. Понгольская

подпись, дата

## РЕФЕРАТ

Отчет 61 с., 7 рис., 4 табл., 44 источн.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА, РАДИОЧАСТОТНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН, СКОРОСТЬ ТКАНЕВОЙ ДЕФОРМАЦИИ, SPECKLE TRACKING, ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ, НЕИНВАЗИВНАЯ ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА, КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ, ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ, НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА, АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ, РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ, РЕЦИДИВЫ АРИТМИЙ У ДЕТЕЙ

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, сцинтиграфия для исследования симпатической иннервации миокарда; пациенты с показаниями к имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов или 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 экстрасистолий и тахиаритмий

Цель работы – 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.

Общая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий составила 66,7%. Повышение симпатической активности сердца приводит к избыточной продукции норадреналина, нарушению процессов постдеполяризации и активизации триггерной активности, облегчающих запуск и поддержание фибрилляции предсердий.

Разработка интегрированной системы неинвазивного электрофизиологического картирования с инвазивным трехмерным электроанатомическим картированием позволит устранять аритмии имеющие аperiодичный, политопный характер, нестабильный цикл или нестабильную гемодинамику, в том числе позволит повысить эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий.

Имплантация кардиовертера – дефибриллятора с учетом количественной радионуклидной оценки выраженности нарушения перфузии миокарда в апикальной и септальной сегментах позволяет уменьшить риск повышения порога стимуляции и снижения амплитуды желудочкового сигнала, тем самым увеличить срок службы кардиовертера – дефибриллятора и минимизировать нарушения детекции жизнеугрожающих желудочковых тахикардий в раннем и отдаленном периоде у пациентов с ИБС.

В детской популяции будут определены предикторы формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии и его регресса после устранения аритмии, а также выявлены факторы, влияющие на рецидивирование аритмий после первоначально успешной процедуры радиочастотной абляции.

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| Список исполнителей.....  | 2   |
| Реферат.....  | 4   |
| Содержание.....   | 6   |
| Перечень сокращений и обозначений.....  | 8   |
| Введение .....  | 10  |
| Основная часть .....  | 166 |
| Глава 1. Материал и методы исследования.....  | 166 |
| Глава 2. Результаты собственных исследований .....  | 244 |
| 2.1. 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.....                  | 244 |
| 2.2 Разработать способ и устройство сочетанного одномоментного неинвазивного и инвазивного картирования и трехмерной реконструкции сердца, а также изучить его эффективность для лечения больных со сложными нарушениями ритма сердца в том числе с персистирующей формой фибрилляции предсердий.....                                       | 288 |
| 2.3 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..... | 30  |
| 2.4 Определить эффективность и разработать оптимальный способ выбора технологии и объема интервенционного лечения фибрилляции предсердий – радиочастотная или криодеструкция, по результатам оценки симпатической иннервации сердца метайодбензилгуанидином, меченным <sup>123</sup> I.....   | 344 |
| 2.5 Изучить эффективность и разработать технологию для оптимального выбора места имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.....   | 377 |
| 2.6 Определить предикторы формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии и его регресса после устранения аритмии у детей   |     |

|  |     |
|--|-----|
| дошкольного возраста. Выявить факторы, влияющие на рецидивирование аритмий после первоначально успешной процедуры радиочастотной абляции у детей этой же возрастной категории..... | 455 |
| Заключение.....  | 533 |
| Список опубликованных работ.....   | 56  |
| Список использованных источников.....  | 58  |

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем отчете о НИР применяют следующие сокращения и обозначения:

|       |   |
|-------|---|
| АГ    | - артериальная гипертензия                          |
| ААТ   | - антиаритмическая терапия                          |
| АЖС   | - амплитуда желудочкового сигнала                   |
| АКМП  | - аритмогенная кардиомиопатия                       |
| АКШ   | - аортокоронарное шунтирование                      |
| БАБ   | - бета-адреноблокатор                               |
| ВСС   | - внезапная сердечная смерть                        |
| ДЭ    | - дефибриллирующий электрод                         |
| ЖТ    | - желудочковая тахикардия                           |
| ЖТА   | - желудочковые тахиаритмии                          |
| ЖЭС   | - желудочковая экстрасистолия                       |
| ЗСЛЖ  | - задняя стенка левого желудочка                    |
| ИБС   | - ишемическая болезнь сердца                        |
| ИММ   | - индекс массы миокарда                             |
| КАГ   | - коронаровентрикулография                          |
| КД    | - кардиовертер-дефибриллятор                        |
| КДО   | - конечный диастолический объем                     |
| КДР   | - конечный диастолический размер                    |
| КРТ-Д | - кардиоресинхронизирующее устройство с функцией КД |
| КС    | - коронарный синус                                  |
| КСО   | - конечный систолический объем                      |
| КСР   | - конечный систолический размер                     |
| ЛЖ    | - левый желудочек                                   |
| ЛП    | - левое предсердие                                  |
| МЖП   | - межжелудочковая перегородка                       |
| МПП   | - межпредсердная перегородка                        |
| МСКТ  | - мультиспиральная компьютерная томография          |
| НЖЭС  | - наджелудочковая экстрасистолия                    |
| НРС   | - нарушения ритма сердца                            |
| ОЭКТ  | - однофотонной эмиссионной компьютерной томографии  |
| ПЖ    | - правый желудочек                                  |
| ПП    | - правое предсердие                                 |

|                        |  |
|------------------------|--|
| ПС                     | - порог стимуляции                                   |
| ПСМ                    | - перфузионной сцинтиграфии миокарда                 |
| СДПЖ                   | - среднее давление в правом желудочке                |
| СМ ЭКГ                 | - Суточное мониторирование ЭКГ                       |
| СН                     | - сердечная недостаточность                          |
| СРТ                    | - сердечная ресинхронизирующая терапия               |
| ССЗ                    | - сердечно-сосудистые заболевания                    |
| ФВ                     | - фракция выброса                                    |
| ФВ (М)                 | - фракция выброса в М-режиме                         |
| ФВ (В)                 | - фракция выброса в В-режиме                         |
| ФК                     | - функциональный класс                               |
| ФП                     | - фибрилляция предсердий                             |
| РЧА                    | - радиочастотная абляция                             |
| РФП                    | - радиофармпрепарат                                  |
| ФЖ                     | - фибрилляция желудочков                             |
| ХСН                    | - хроническая сердечная недостаточность              |
| ЧКВ                    | - чрескожные вмешательства                           |
| ЧП ЭФИ                 | - чрезпищеводное электрофизиологическое исследование |
| ЧСС                    | - частота сердечных сокращений                       |
| ШИ                     | - шоковый импеданс                                   |
| ЭИ                     | - электродный импеданс                               |
| ЭКГ                    | - электрокардиограмма                                |
| ЭФИ                    | - электрофизиологическое исследование сердца         |
| ЭхоКГ                  | - эхокардиография                                    |
| <sup>99m</sup> Tc-МИБИ | - <sup>99m</sup> Tc-метокси-изобутил-изонитрил       |

## ВВЕДЕНИЕ

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. 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). По данным популяционных исследований фибрилляция и трепетание предсердий занимают до 35 – 45% в структуре аритмий. Общая распространенность ФП в популяции составляет 2%. При этом распространенность ФП увеличивается с возрастом, составляя в возрасте 40-50 лет 0,5%, а к 80 годам достигая 5-15%.

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

Оптимизм исследователей, возникший после появления радиочастотной абляции (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 абляции. Большое внимание уделяется триггерам аритмии находящимся вне легочных вен, механизмам поддерживающих функционирование микроориентри, изменению субстрата аритмии – наличие областей 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 накапливаться непосредственно в симпатических нервных терминалах, становится возможной как визуальная, так и количественная оценка состояния симпатической иннервации сердца. 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, клинко-анатомических особенностей пациентов сделает 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. 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 (контрактильная фаза). 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 персонализации 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 провести подобные исследования. Поэтому разработка подобного 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 (КД). На сегодняшний день доказано неопределимое влияние КД 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 КД, 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 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 неизученными отдаленными результатами 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, использование интервенционного лечения аритмий выявить фактор или сочетание факторов влияющих на развитие рецидивов не удалось.

Поэтому выявление предикторов ответственных за формирования синдрома АКМП у пациентов и рецидив аритмии, а также и разработка технологии минимально необходимого и достаточного интервенционного лечения детей является актуальной задачей.

Вышесказанное послужило основанием для выполнения данного исследования и определило его актуальность и новизну.

#### 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  $^{123}\text{I}$ .

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 аблации 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.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Глава 1 Материал и методы исследования

Исследование проводится на базе НИИ кардиологии (директор – академик РАН С.В. Попов). Исследование соответствует этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ кардиологии, протокол №95 от 27 июня 2012 г. Включенными в исследование пациентами подписано информированное согласие на участие.

#### 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 экстрасистолий и тахиаритмий

Исследование является открытым нерандомизированным клиническим проспективным, с глубиной проспекции до 36 мес. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

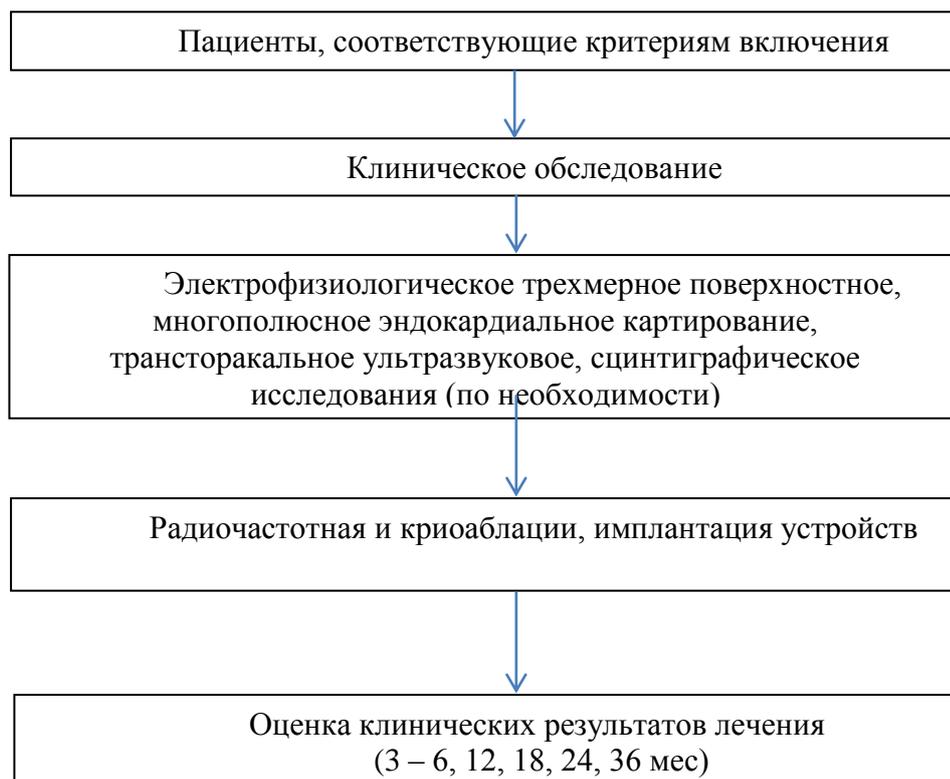


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 экстрасистолий 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 вентрикулография (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  $^{123}\text{I}$ -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. Консоль для крио абляции (Medtronic, USA).
5. Гамма-камера «Forte» (Philips Medical Systems, Netherlands).
6. Магнитно-резонансный томограф «Toshiba Vantage».
7. Рентгеновский компьютерный томограф.
8. Система суточного мониторирования ЭКГ Shiller.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании общепринятых клинико-диагностических критериев, по данным рентгенографии органов грудной клетки, велоэргометрии, эхокардиографии (ЭхоКГ), радиовентрикулографии и сцинтиграфии миокарда, суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру, коронаровентрикулографии (КАГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), чреспищеводного, поверхностного и внутрисердечного электрофизиологических исследований сердца (ЭФИ). Кроме инструментальных методов пациентам проводились лабораторные исследования, включающие определение липидного спектра, уровня глюкозы крови, тиреоидных гормонов.

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковой системе Philips HD15. Исследования проводились из стандартных ЭхоКГ позиций с определением конечного диастолического

объема левого желудочка (ЛЖ), максимальной и интегральной скорости доплеровского спектра трансаортального кровотока и площади поперечного сечения устья аорты. ФВ рассчитывали как отношение конечного систолического объема к конечному диастолическому объему и выражали в процентах. Кроме этого, всем больным определяли передне-задний диаметр левого предсердия (ЛП), а также размеры ЛП и правого предсердия (ПП) из четырехкамерной апикальной позиции. Систолическое давление в правом желудочке рассчитывалось по общепринятой методике.

Для оценки электромеханических свойств камер сердца использовалась технология speckle-tracking. Регистрация доплеровского движения миокарда синхронизировалась с ЭКГ.

Чреспищеводная ЭхоКГ выполнялась натощак. Местная анестезия глотки осуществлялась с использованием 10%-го аэрозоля лидокаина. Процедура выполнялась в положении пациента на левом боку. С момента введения датчика в пищевод до завершения исследования проводилась непрерывная видеозапись изображений для последующего анализа объема камер сердца. Исследование выполнялось по стандартной методике. Использовали ультразвуковую систему Esaote MyLab 30CW, применялся мультиплановый датчик 7,5 МГц. Кроме общепринятых измерений, поиска внутрисердечных тромбов, оценивали скорость изгнания из ушка ЛП и эффект спонтанного эхоконтрастирования предсердий для определения противопоказаний для ЭКВ или операции, проводилась оценка механической активности предсердий.

Для анатомической оценки состояния ЛВ, их размера, вариантов впадения в ЛП, состояния ушка, а также для выполнения объемной реконструкции ЛП, расчета его размеров и объема пациентам выполняли МСКТ-ангиографию ЛП на гибридном ОФЭКТ/КТ томографе GE Discovery NM/CT 570C (США) и SOMANTOM Sensation 4 (Siemens). При этом использовали ретроспективный ЭКГ-синхронизированный спиральный режим с напряжением трубки 120-140kV, силой тока 180-700 mAs, скоростью оборота трубки 0,35/с, толщиной срезов 0,6 мм и питчем 0,18:1 - 0,24:1. Контрастирование ЛП осуществляли посредством внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества (концентрация йода 350-370 мг/мл) в объеме 70-110 мл (в зависимости от веса пациента), со скоростью 4-5,5 мл/с (в зависимости от размера катетера и состояния вен пациента). Полученные данные были реконструированы в фазе диастолы (преимущественно 75% продолжительности интервала RR) и проанализированы при помощи интегрированных пакетов программ. В случае необходимости данные сохранялись в электронном виде формата DICOM. При наличии противопоказаний для введения контраста проводилась МРТ.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) проводили для выявления пароксизмов тахикардий и скрытых нарушений ритма сердца с использованием системы Memoport-4000 (Marquette-Helige, Германия) и MedilogHolter (Oxford Instruments Medical, США). В процессе исследования регистратор в период бодрствования фиксировали на боку. Все пациенты при холтеровском мониторинге вели дневник, в котором отмечали своё самочувствие, жалобы, вид деятельности, физические нагрузки, приём лекарственных препаратов, время бодрствования и сна. Анализ результатов исследования выполняли в соответствии со стандартным протоколом.

Перфузионную сцинтиграфию миокарда выполнялась в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) в условиях физиологического покоя и при нагрузке в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества ядерной медицины, используя 740 МБк РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ («Технетрил,  $^{99m}\text{Tc}$ », ОАО «Диамед», Россия). Запись сцинтиграмм будет проводиться на гамма-камере «GE Discovery NM/CT 570с», в матрицу 64x64 пиксела. Оценка распределения перфузионного РФП в миокарде выполнялась с помощью программы QPS (Cedars Sinai Medical Center, США), с построением 17 сегментарной карты полярных координат ЛЖ типа «бычий глаз». Анализ локальных нарушений перфузии миокарда в каждом сегменте, проводился по 5-балльной шкале (от 0 до 4) и определялся общий индекс нарушения перфузии в покое (SRS) и при нагрузке (SSS), рассчитанный как сумма баллов в гипоперфузируемых сегментах, выраженная в процентах от максимально возможной суммы баллов во всех 17 сегментах полярной карты (68 баллов) миокарда. При обработке сцинтиграмм отдельно оценивались нарушения перфузии миокарда в апикальных и септальных сегментах (по 5-балльной шкале (от 0 до 4)), являющихся общими для левого и правого желудочков, и эти результаты были включены в последующий анализ. Выявлялись зоны рубцовых и ишемических изменений в указанных сегментах.

Имплантация кардиоресинхронизирующего устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора (КРТ-Д) выполнялась по следующей методике. В левой подключичной области на 1,5-2,0 см ниже ключицы, параллельно ей, после местной инфильтрационной анестезии 60-100 мл 0,5% раствора новокаина, проводится разрез длиной 4-5 см., далее венесекция головной вены, при необходимости пунктируется подключичная вена, через которые проводятся электроды в полость правого предсердия. Имплантация электродов выполняется под рентгеноскопическим контролем на ангиографической установке Siemens Arcadis Avantic, Германия. В зависимости от результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом дефибриллирующий электрод устанавливается в септальную позицию правого желудочка, если нарушение перфузии

выявлены в апикальном сегменте. Если же нарушения перфузии выявлены в септальном сегменте, электрод имплантируется в апикальную позицию. Предсердный электрод устанавливается в ушко или межпредсердную перегородку правого предсердия на основании определения оптимального места со значениями порога стимуляции  $\leq 1,0$  В и амплитуды предсердного сигнала  $\geq 2,0$  мВ. Дополнительно проводится доставочная система, посредством которой выполняется венография. Лезвие левожелудочковый электрод имплантируется в целевую вену, оцененную по результатам трехмерной реконструкции сердца с соотношением вен сердца и состоянием миокардиальной перфузии до операции. Оценка порога стимуляции и амплитуды внутрисердечных сигналов проводится с помощью анализатора системы стимуляции Medtronic, США. Электрод/электроды фиксируются к вене и мягким тканям. После чего электроды соединяются с КРТ-Д, который помещается в заранее сформированное ложе. Далее осуществляется гемостаз и послойное ушивание раны.

Эндокардиальное ЭФИ проводилось на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия). Трехмерное электроанатомическое картирование выполняли с применением навигационной системы CARTO 3, (Biosense Webster, США), с использованием интегрированного пакета программ FAM. В качестве абляционного электрода использовали NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 mm (Biosense Webster, США). В качестве радиочастотного генератора применялся RF100-TZ («Электропульс», Россия). При использовании орошаемых катетеров применялся ирригационный насос COOLFLOW (Biosense Webster, США), коммутированный с генератором для подачи охлаждающего физиологического раствора при включении радиочастотной энергии.

Подготовка пациентов к процедуре не отличалась от общепринятой. Использовалась смешанная анестезия: внутривенное введение пропофола, а также наркотические и ненаркотические анальгетики. Процедуру проводили в условиях стерильной рентгенооперационной. Под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% (или другого доступного анестетика) по методу Сельдингера осуществлялась трехкратная пункция правой бедренной вены, в которую проводили три интродьюсера – 6Fr, 8Fr, Fast-Cath 8,5Fr (9 Fr при использовании внутрисердечного ультразвукового датчика и 12Fr для проведения криокатетера). По одному из установленных интродьюсеров в полость сердца вводили диагностический 4 или 10-полюсный электрод и устанавливали в коронарный синус (КС). Электрод также использовался для проведения диагностической ЭКГ предсердий и правого желудочка. При помощи интродьюсера Fast-Cath 8,5Fr и иглы BRK-1 (St. Jude Medical, США) и под контролем чреспищеводного ультразвукового исследования пунктировали

межпредсердную перегородку (МПП), через которую проводили интродьюсер, диагностический и абляционные электроды, набор которых зависел от методики проводимого интервенционного лечения. Непосредственно после пункции МПП начинали вводить раствор гепарина. Введение продолжалось на всем протяжении процедуры.

Радиочастотная изоляция устьев ЛВ вен проводилась с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP (Biosense Webster, США). Процедуру выполняли по общепринятой методике. Использовали электрод NaviStar Thermocool (Biosense Webster, USA), с помощью которого выполнялась трехмерная реконструкция левого предсердия (ЛП) и абляция, а так же – циркулярный двадцатиполюсный электрод Lasso (Biosense Webster, USA). Абляцию проводили с контролем по мощности – 50 °С и максимальной мощностью 45 Вт с применением орошения со скоростью 17 мл/мин. Помимо антральной изоляции легочных вен, дополнительно наносились линейные воздействия по крыше ЛП между верхними легочными венами, по задней стенке, а также на митральном истмусе. При необходимости синусовый ритм восстанавливался электрической кардиоверсией.

Криоабляцию проводили в условиях рентген-операционной под местной инфльтрационной анестезией новокаином. По методу Сельдингера пунктировали дважды правую бедренную вену, в которую помещали FlexCath Advance (Medtronic, США) и диагностический электрод 6 Fr Viking (Boston Scientific, США). Под контролем чреспищеводного ЭхоКГ выполнялась пункция межпредсердной перегородки, через которую проводили FlexCath Advance в полость левого предсердия. Для криоабляции использовали Arctic Front ADV (Medtronic, США). Поочередно проводили криоизоляцию устьев ЛВ длительностью 240 сек. Электрофизиологическим критерием изоляции ЛВ служило исчезновение потенциалов устьев вен на циркулярном электроде Achieve (Medtronic, США). При необходимости синусовый ритм восстанавливался электрической кардиоверсией.

Методы статистической обработки данных.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. После проверки количественных показателей на правильность распределения, они были представлены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи непарного t-критерия Стьюдента, динамики показателей – при помощи парного критерия t. Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрический критерий

Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Непрерывные данные представлены значением медианы и квартилей [Me(Q1-Q3)]. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали тесты Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) и Манна-Уитни. Для анализа частотного распределения использовался метод «хи-квадрат» Пирсона и точный тест Фишера, если  $\leq 20\%$  частот имели ожидаемое значение  $< 5$  и отсутствовали ожидаемые частоты  $< 1$ . При несоблюдении данных критериев использовался точный тест Фишера. Сравнение связанных частот проводили методом Макнемара. При уровне значимости  $p$  меньше  $0,05$  считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия. Для определения и графического отображения полученной эффективности от проведенного интервенционного лечения построены кривые выживаемости Каплана-Мейера. Оценку доли объектов наблюдения (пациентов), у которых не произошло событие (функция выживания) для любого момента времени в течение всего периода наблюдения, проводили с применением метода Каплана-Мейера. Для оценки отношения интенсивностей риска в группах, в любой момент времени наблюдения, рассчитывали отношение рисков (HR) и доверительный интервал (CI), использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса.

## Глава 2 Результаты собственных исследований

### 2.1 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

Актуальность проблемы. ФП – наиболее распространённая, трудно поддающаяся лечению форма нарушения ритма сердца. Количество пациентов, страдающих ФП, в общей популяции составляет от 2 до 4%, с большей распространённостью в категории пожилых людей, а также людей, имеющих структурную патологию сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, структурные аномалии сердца и др. В ближайшие годы прогнозируется рост их числа в 2,3 раза благодаря увеличению продолжительности жизни в общей популяции и усилению поиска недиагностированной ФП [1].

РЧА является более эффективным методом лечения в плане поддержания синусового ритма, уменьшения симптомов аритмии, улучшения качества жизни нежели антиаритмическая терапия. Несмотря на это число рецидивов ФП при длительном наблюдении остается существенным [1, 2].

Добиться эффективной РЧА сложнее у пациентов с персистирующей или длительно - персистирующей формой ФП, особенно при наличии серьезных органических заболеваний сердца. У таких больных часто приходится предпринимать несколько процедур РЧА [1, 2].

После проведения интервенционного лечения ФП возрастает выраженность фиброза миокарда ЛП, происходит снижение его функции, которое напрямую связано с объемом выполняемой процедуры и длительностью прогрессирования аритмии.

В 2005 году было доказано что, у больных с изолированной ФП объем ЛП был ярким предиктором неблагоприятных событий (ишемического инсульта, острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, госпитализации, смерти) [3]. Но объем ЛП увеличивается с ремоделированием левого предсердия, а сниженная функция ЛП обнаруживается на более ранней стадии. Следовательно, функция ЛП более чувствительна, чем размер ЛП, при прогнозировании рецидива ФП у пациентов на ранней стадии заболевания [3, 4]

В ряде исследований с целью изучения степени фиброза и функции ЛП в качестве метода исследования использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ), так Mankopf С. и соавт. по результатам МРТ разработали шкалу, получившую название Utah,

в которой был использован показатель объемной доли фиброза в миокарде ЛП, выраженной процентах. Шкала Utah включает 4 степени: I – менее 5%, II – 5-20%, III – 20-35%, IV – более 35%. Было продемонстрировано, что более высокая степень фиброза ЛП по шкале Utah сопровождалась более высоким риском рецидивирования аритмии после аблации. На основании этих данных было предложено учитывать степень фиброза ЛП при принятии решения о проведении РЧА у больных мерцательной аритмией [5].

Для проверки гипотезы о влиянии выраженности фиброза ЛП (по данным МРТ) на результаты интервенционного лечения было организовано многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование DECAAF (Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation). При анализе эффективности вмешательства авторы установили, что, фиброз предсердий был независимо связан с вероятностью рецидива аритмии при различных техниках проведения аблации [6].

В последние годы значительное внимание уделяется оценке функции ЛП с помощью эхокардиографии и технологии Speckle Tracking Imaging – 2D Strain, которая представляет собой количественную ультразвуковую оценку деформация (strain) и скорости деформации (strain rate), основанную на анализе пространственного смещения спеклов, которые определяются в виде пятен, точек в серошкальном изображении, генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда, что позволяет эффективно оценивать регионарную и глобальную функцию миокарда предсердий в продольном направлении. Деформация представляет собой изменение длины стенки 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 (SR) является оценкой скорости, с которой происходит деформация, и выражается в единицах, обратных секунде 45.

Данная технология показала технико-экономическую обоснованность, воспроизводимость и точность эхокардиографии при различном клиническом применении, а также подтвердила сопоставимую информативность при сравнении с МРТ.

С помощью данного метода было показано, что у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без наджелудочковых аритмий на фоне синусового ритма отмечается статистически значимое снижение сократительной функции ЛП, не зависящее от давности пароксизма фибрилляции предсердий.

Также в работах Мамчура С. Е. соавт. г. Кемерово, выполненных в 2017г, было показано, что показатели деформации миокарда ЛП и сократительная функция муфт

легочных вен существенно ухудшаются в ближайшем послеоперационном периоде и характеризуют повреждающее воздействие аблации. Расширение зон изоляции на области межпредсердной перегородки и латерального гребня ЛП повышает эффективность процедуры, однако ухудшает механическую функцию ЛП в случае, если площадь повреждения превышает 25% от общей площади ЛП.

В мировой литературе имеются данные об изучении функции ПП при ФП. По данным исследования Prabhu S. с соавт., 2017г., в котором проводилось электроанатомическое картирование чтобы определить электрофизиологическое отношение между предсердиями, было доказано, что ФП связана с процессами ремоделирования, затрагивающими оба предсердия.

В США с 2000 по 2020г Xie E., Yu R. и соавт. проводилось проспективное когортное исследование «Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)», в котором приняло участие 6814 человек из в возрасте от 45 до 84 лет из четырех разных расово-этнических групп. За участниками наблюдали в течение 11,2 лет с целью выявления сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе фибрилляции предсердий. Участникам выполнялось МРТ, отслеживалась функция правого предсердия. По результатам данного исследования в большой многоэтнической популяции лиц без диагностированной ФП и других сердечно-сосудистых заболеваний на исходном уровне, большой размер ПП, измеренный с помощью МРТ, был связан с развитием ФП независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и показателей ЛП. Также по результатам исследования рассматривается роль фракции выброса и функции ПП в качестве предикторов ФП.

Полученные в ходе различных исследований данные доказывают, что происходящее при ФП изменение структуры миокарда, увеличение размеров, снижение сократительной функции предсердий коррелирует с прогрессированием аритмии, более частыми приступами и снижением эффективности попыток сохранения синусового ритма.

Таким образом, вопрос поиска предикторов эффективности удержания синусового ритма на фоне антиаритмической терапии и после катетерного лечения у различных групп пациентов ФП остается актуальным. Также существует необходимость в оценке целесообразности стратегии контроля ритма у пациентов с длительно-персистирующей формой ФП относительно стратегии контроля частоты сердечных сокращений, учитывая необходимое количество процедур РЧА для получения клинического эффекта, и ассоциированный с этим риск развития осложнений.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



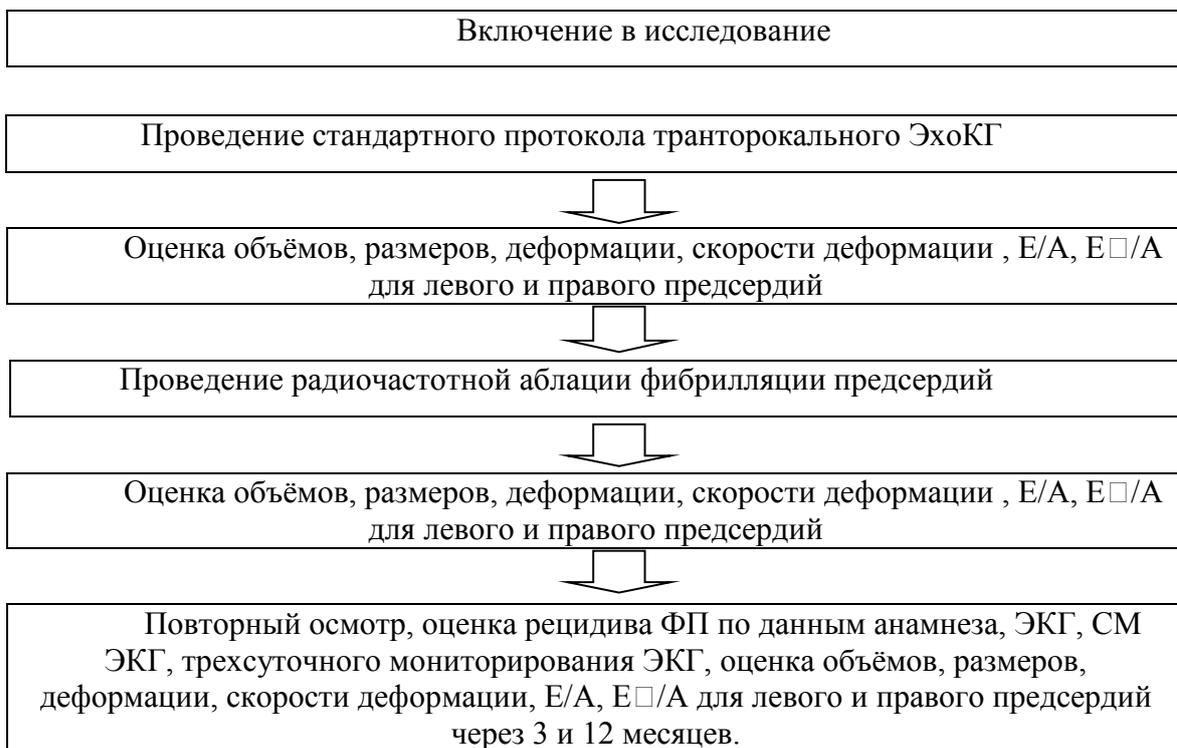


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Будет проведено проспективное исследование. Примут участие 500 человек (до конца года планируется включить в исследование 20 человек) с ФП, которые будут соответствовать критериям включения и исключения. Всем пациентам будет проведен анализ анамнеза, оценено наличие сопутствующей патологии, документированных на ЭКГ, СМЭГ нарушений ритма сердца, ЭхоКГ для оценки структурно-функциональных показателей сердца, КАГ, МСКТ коронарографии или нагрузочных проб для оценки ишемии и показаний к реваскуляризации.

Пациентам, включённым в исследование, будет выполнена ЭхоКГ с оценкой объёмов, размеров, деформации, скорости деформации, E/A, E/A для левого и правого предсердий, проведена РЧА изоляция легочных вен.

Через 3 дня после оперативного лечения будут оценены показатели объёмов, размеров, деформации, скорости деформации, E/A, E/A для левого и правого предсердий. Включенные в исследование пациенты будут опрошены путем телефонного интервью, будут приглашены на контрольное обследование через 3 и 12 месяцев.

Во время визита будет оцениваться клиническое состояние больных (наличие симптомов аритмии), приверженность к антиаритмической терапии.

1. Рецидив аритмии будет оцениваться с помощью анализа документированных на ЭКГ, СМЭКГ нарушений ритма сердца, при отсутствии в анамнезе рецидива аритмии будет выполнено трехсуточное мониторирование ЭКГ.

2. Будет выполнен стандартный протокол ЭхоКГ для оценки структурно-функциональных показателей сердца, а также исследование объёмов, размеров, деформации, скорости деформации, E/A, E/A для левого и правого предсердий через 3 и 12 месяцев.

## **2.2 Разработать способ и устройство сочетанного одномоментного неинвазивного и инвазивного картирования и трехмерной реконструкции сердца, а также изучить его эффективность для лечения больных со сложными нарушениями ритма сердца в том числе с персистирующей формой фибрилляции предсердий**

В рамках реализации данной задачи планируется разработать проект по интеграции (на базе Комплекса аппаратно-программного для картирования сердца, диагностической и лечебной электрокардиостимуляции и радиочастотной деструкции проводящих путей сердца «Элкарт-2», на который получено Регистрационное удостоверение (№ РЗН 20015/2811 от 11.10.2018 г.) методов поверхностного и эндокардиального электрокардиографического картирования в одном устройстве. В настоящее время на рынке представлены приборы, как для инвазивного электрофизиологического исследования в условиях интервенционной операционной, так и для неинвазивного дооперационного электрофизиологического картирования сердца. Однако в условиях операционной необходима интегрированная система неинвазивного электрофизиологического картирования с инвазивным трехмерным электроанатомическим картированием. Предлагаемая к разработке система, в которой работа всех компонентов (блока стимуляции, эндокардиального картирования, деструктора, блока поверхностного картирования) будет контролироваться единой компьютерной программой, позволит устанавливать параметры радиочастотного воздействия и электрокардиостимуляции, обеспечить гибкую автоматизацию процессов исследования и лечения, в частности автоматическое сохранение (регистрацию) событий в процессе исследования (абляция, стимуляция), автоматическую корректировку параметров стимуляции, индикацию аварийных ситуаций и автоматическое принятие мер по их устранению.

Система будет эффективна для диагностики дополнительных источников возникновения нарушений ритма сердца, что позволит устранять аритмии имеющие аperiодичный, политопный характер, нестабильный цикл или нестабильную гемодинамику. Возможность проведения процедуры поверхностного картирования после каждого радиочастотного воздействия в режиме реального времени позволит достигнуть долгосрочного эффекта радиочастотной абляции при одновременном сокращении

времени операции, минимальном риске осложнений и снижении лучевой нагрузки на медицинский персонал.

К настоящему времени создан прототип прибора для одномоментной многоканальной поверхностной регистрации ЭКГ, разрабатывается программное обеспечение для интерпретации полученных сигналов (рисунок 3) а также анализа данных, полученных при проведении мультиспиральной компьютерной томографии торса и сердца (рисунок 4). В настоящее время разрабатываются алгоритмы для решения обратной задачи электрокардиографии, цель которых построение эпикардиальных изопотенциальных и изохронных карт, с помощью которых и можно будет определить расположение аритмогенного фокуса.

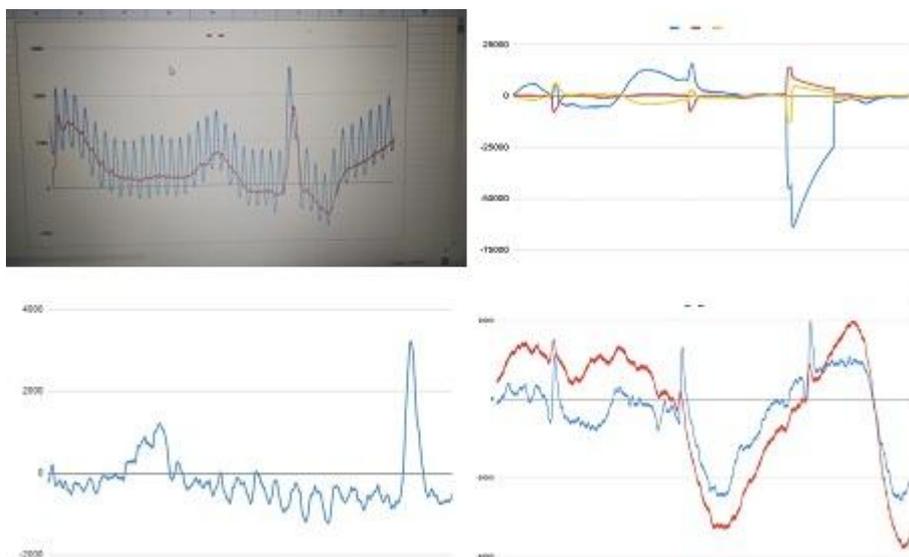


Рисунок 3 – Анализ электрограмм, полученных при многоканальной регистрации ЭКГ

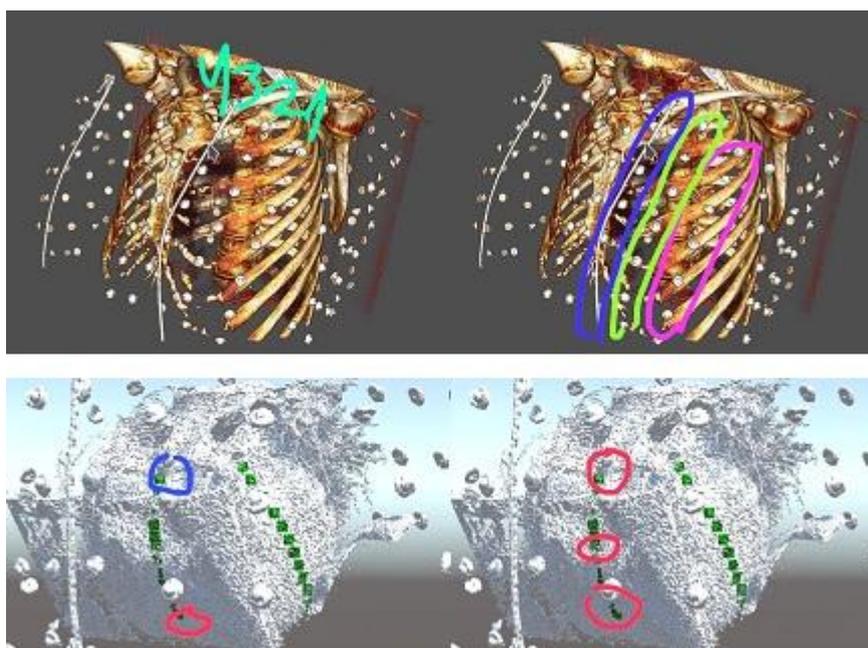


Рисунок 4 – Трехмерная реконструкция торса и сердца

До конца года планируется включить в исследование 5 пациентов с желудочковыми или предсердными аритмиями, которым будет проведено неинвазивное поверхностное картирование сердца с использованием разрабатываемого устройства.

### **2.3 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**

Актуальность проблемы. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) – один из основных вариантов драматического развития структурной патологии сердца. По данным Американской ассоциации Сердца (American Heart Association) в США сердечная недостаточность (СН) наблюдается почти у 5 миллионов жителей, а в общей популяции лиц старше 65 лет симптомы ХСН отмечаются у 100 человек из 1000. Из них 30–40% составляют пациенты с ХСН высокого (III–IV) функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации NYHA, среди которых смертность от ХСН в течение 5 лет превышает 50%, а необходимость в госпитализации, вследствие ухудшения течения основного заболевания, в ближайшие полгода возникает у половины из общего числа таких больных. Не стоит забывать и о том, что у данной категории больных высокий риск развития ВСС. Исходя из этого, имплантация КД необходима этим больным в целях первичной профилактики ВСС. Одним из новых перспективных способов лечения СН и профилактики ВСС является имплантация КРТ-Д. Эффективность КРТ-Д у больных с ХСН и высоким риском ВСС была доказана в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях. Тем не менее, у 35% пациентов улучшения не наступает и в дополнение к этому в 27% случаев КРТ-Д необоснованно срабатывают [7]. Одним из факторов, влияющим на отрицательный ответ на проводимую СРТ и на детекцию желудочкового сигнала, является неоптимальное расположение левожелудочкового и дефибриллирующего электродов, которые играют важнейшую роль в детекции желудочкового сигнала и нивелировании межжелудочковой диссинхронии, как одной из причин развития тяжелой медикаментозно рефрактерной СН. Общепринятой областью для имплантации левожелудочкового электрода является задняя или заднебоковая вена коронарного синуса сердца. Имплантация электрода в одну из этих вен в кардиологическом сообществе возведено в ранг аксиомы. Между тем, J.G.F. Cleland в своих работах, посвященных поиску причин не ответа на КРТ, подвергает сомнению это утверждение, считая, что электрод «должен быть имплантирован в ту вену, область

стимуляции которой принесет наибольшую пользу сердцу и далеко не всегда это задняя или задне-боковая вена» [8]. Его также поддерживает в своих работах Leclercq С., говоря о том, что, несмотря на общепринятую методику имплантации левожелудочкового электрода, нереспондерами к СРТ являются от 35 до 45% респондентов [9]. Возможно, есть те факторы, которые мешают «ответить таким пациентам на проводимую терапию». Также важным является выбор позиции для имплантации дефибриллирующего электрода. На сегодняшний день, местами позиционирования электрода являются апикальная и септальная позиции [10]. Часть исследователей отдают предпочтение апикальной стимуляции [11]. По данным Кауе G.C. и соавт. расположение электрода в септальной позиции имеет схожую эффективность [12]. В настоящее время имплантацию КРТ-Д выполняют, ориентируясь на интраоперационные критерии: порог стимуляции (ПС) менее 1,0 В и амплитуда желудочкового сигнала (АЖС) более 5,0 мВ. При данной методике имплантации очень высок риск позиционирования левожелудочкового и дефибриллирующего электродов в зону рубца или ишемизированного миокарда, в частности, у пациентов после перенесенного инфаркта, что в отдаленном периоде может отразиться на основных параметрах электродов. Таким образом, несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН и профилактики ВСС, поиск факторов, влияющих на эффективную работу КРТ-Д, является важной задачей в решении проблемы лечения ХСН и профилактики ВСС.

В связи с вышесказанным, целью исследования было выявить оптимальные, для имплантации левожелудочкового и дефибриллирующего электродов, участки миокарда способные эффективно сокращаться на фоне бивентрикулярной стимуляции и адекватно детектировать желудочковый сигнал, а также внедрить полученную технологию в клиническую практику, что позволит повысить эффективность регистрации желудочкового сигнала и левожелудочковой стимуляции, тем самым увеличить число респондеров к КРТ и уменьшить количество немотивированных срабатываний КРТ-Д.

Материал и методы. В исследование планируется включить пациентов которым перед имплантацией кардиоресинхронизирующего устройства будет выполнена МСКТ венография сердца с перфузионной сцинтиграфией миокарда и компьютерная томография сердца с контрастированием (для изучения размера и структуры зоны ишемического повреждения). На основании полученных данных пациентам будет выявлена целевая вена коронарного синуса и оптимальный сегмент правого желудочка (апикальный или септальный), в которую будет установлен левожелудочковый и дефибриллирующий электроды, соответственно. Оценка эффективности данной методики планируется провести через 1 год после имплантации КРТ-Д.

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании пациентом или его законным представителем.
2. Пациенты любого пола и возраста с наличием желудочковых нарушений ритма сердца 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.
4. Наличие гемодинамически значимых пороков сердца.
5. Тромбоэмболия легочных артерий, заболевания легких.
6. Наличие клинических и/или лабораторных признаков воспалительной реакции организма.
7. Отказ пациента от участия в исследовании.
8. Противопоказания для выполнения МСКТ сердца с констатированием, перфузионной сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом, сцинтиграфии миокарда с метайодбензилгуанидином, меченым  $^{123}\text{I}$ .
9. Наличие преходящего дефекта перфузии более 10% по данным нагрузочной ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом.

Дизайн исследования

До имплантации кардиовертера-дефибриллятора с функцией кардиоресинхронизации пациентам будут проведены: ЭхоКГ, СМ ЭКГ, тест 6-минутной ходьбы, селективная коронарография и левая вентрикулография (по необходимости), компьютерная рентгеновская томография с трехмерной реконструкцией полостей и вен сердца, перфузионная сцинтиграфия миокарда. Пациенты будут разделены на 2 группы. В первой группе имплантация кардиоресинхронизирующего устройства будет выполнено по стандартной методике, во второй группе – с учетом результатов совмещения перфузионной сцинтиграфии миокарда и компьютерной томографии-венографии сердца: левожелудочковый электрод будет установлен в зоне выявленной целевой вены и сохраненной миокардиальной перфузии. После имплантации электронного внутрисердечного устройства пациенты будут наблюдаться в течение 36 месяцев (контрольные точки 6, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев) с оценкой основных клинических показателей, динамики сократительной способности левого желудочка (динамика

конечно-диастолического и конечно-систолического объема, фракции выброса) левого желудочка, наличия эпизодов жизнеугрожающих аритмий. По сопоставлению результатов клинического наблюдения и исходных данных в группах исследования будут определены предикторы положительного ответа на кардиоресинхронизирующую терапию и разработаны критерии оптимального места установки левожелудочкового электрода.

Результаты. На данный момент в исследование включено 11 пациентов (женщин - 5, мужчин - 6, средний возраст  $65,6 \pm 6,6$  лет) с ишемической ( $n=8$ ) и дилатационной ( $n=3$ ) кардиомиопатией, функциональным сердечной недостаточности от II до III по классификации New-York Heart Association, с показаниями для имплантации КРТ-Д. Пациенты были разделены на 2 группы. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

| Показатель  | 1-я группа<br>n = 6 | 2-я группа<br>n = 5 | p-value |
|---|---------------------|---------------------|---------|
| Гендерная структура, м/ж                            | 4/2                 | 3/2                 | 0,53    |
| Возраст, лет  | $62,8 \pm 5,1$      | $69,0 \pm 7,1$      | 0,12    |
| Сахарный диабет, n (%)                              | 1 (16,6 %)          | 1 (20,0 %)          | 0,93    |
| Ожирение (I-III степени по ВОЗ) , n (%)             | 2 (33,3 %)          | 2 (40,0 %)          | 0,93    |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)                 | 4 (66,6 %)          | 4 (80,0 %)          | 0,79    |
| Дилатационная кардиомиопатия, n (%)                 | 2 (33,3 %)          | 1 (20,0 %)          | 0,79    |
| АКШ/ЧКВ в анамнезе, n (%)                           | 1 (16,7 %)          | 2 (40,0 %)          | 0,66    |
| Фракция выброса левого желудочка (%)                | $29,5 \pm 6,0$      | $28,0 \pm 3,5$      | 0,32    |
| Длительность QRS комплекса (мс)                     | $173,3 \pm 16,3$    | $182,0 \pm 17,8$    | 0,42    |
| Прием лекарств:                                     |                     |                     |         |
| бета-адреноблокаторы, n (%)                         | 6 (100,0 %)         | 5 (100,0 %)         | 0,53    |
| амиодарон, n (%)                                    | 3 (50,0 %)          | 3 (60,0 %)          | 0,79    |
| диуретики, n (%)                                    | 6 (100,0 %)         | 4 (80,0 %)          | 0,93    |
| ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%) | 3 (50,0 %)          | 4 (80,0 %)          | 0,53    |
| антиагреганты, n (%)                                | 4 (66,6 %)          | 3 (60,0 %)          | 0,53    |
| антикоагулянты, n (%)                               | 3 (50,0 %)          | 2 (40,0 %)          | 0,42    |

Примечание – АКШ/ЧКВ - аортокоронарное шунтирование/чрескожные вмешательства.

По результатам скintiграфического исследования миокарда у всех 6 (100 %) больных из первой группы были диагностированы дефекты перфузии, при этом медиана SRS составила 10,00 % [3,00; 24,00]. На основании результатов перфузионной скintiграфии миокарда и компьютерной рентгеновской томографии с трехмерной реконструкцией полостей и вен сердца у всех пациентов в данной группе левожелудочковый электрод был имплантирован в целевую вену с сохраненным участком перфузии миокарда левого желудочка. У 5 (83,3 %) больных данной группы дефибриллирующий электрод (ДЭ) был имплантирован в септальную позицию, а у 1 (16,7 %) - в апикальную.

Во второй группе на основании общепринятых критериев у всех 5 (100,0 %) больных ДЭ был имплантирован в септальную позицию.

#### **2.4 Определить эффективность и разработать оптимальный способ выбора технологии и объема интервенционного лечения фибрилляции предсердий – радиочастотная или криодеструкция, по результатам оценки симпатической иннервации сердца метайодбензилгуанидином, меченным <sup>123</sup>I**

Актуальность проблемы. Оптимизм исследователей, возникший после появления РЧА эктопической активности в устьях легочных вен, довольно быстро сменился разочарованием, что было связано с возникновением рецидивов ФП и низкой эффективностью процедур при персистирующей формы 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 поддерживающих функционирование микроориентри, изменению субстрата аритмии – наличие областей 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 РФП, способных избирательно накапливаться непосредственно в симпатических нервных терминалях,

становится возможной как визуальная, так и количественная оценка состояния симпатической иннервации сердца. 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 (рисунок 5).

#### Дизайн исследования

Исследование открытое, проспективное

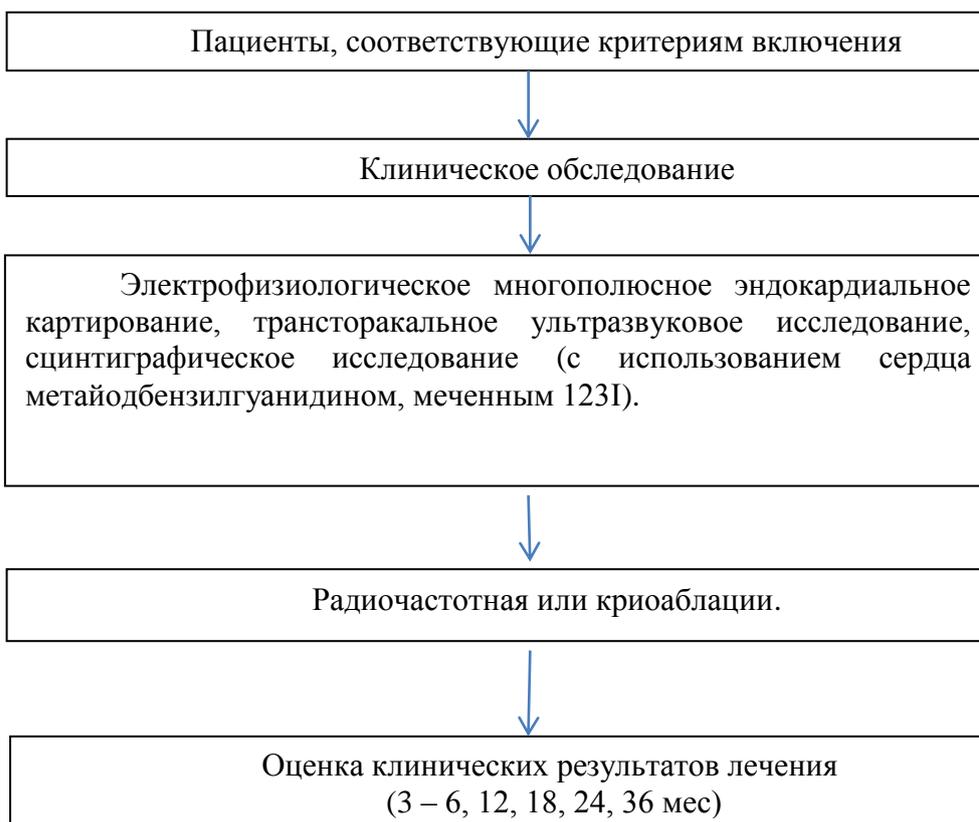


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Материалы и методы. В исследование включено 18 пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей формами ФП, средний возраст  $58,8 \pm 6,4$  лет. Среди них 10 (55,6%) мужчин. Средняя продолжительность аритмического анамнеза составила  $7,5 \pm 3,7$  лет. Персистирующая форма ФП выявлена у 13 (72,2%) пациентов, длительно персистирующая – у 5 (27,8%). Всем пациентам выполнено стандартное клиническое обследование. На амбулаторном этапе больные принимали антиаритмические препараты, в 53,4% случаев это был амиодарон, в 21,8% – соталол, в остальных 24,8% – бетаблокаторы. Все пациенты, включенные в исследование разделены на две группы в

зависимости от выполненного вмешательства на группу радиочастотной абляции и криоабляции. Клиническая характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов

| Показатель                     | РЧА                | Криоабляция         | p     |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Пациенты, n(%)                 | 14 (77,8%)         | 4 (22,2%)           |       |
| Мужчины, n(%)                  | 8 (57,2%)          | 2 (50,0%)           | p>0,5 |
| Женщины, n(%)                  | 6 (42,8%)          | 2 (50,0%)           | p>0,5 |
| Возраст, лет *                 | 62,2±7,3           | 57,9±6,0            | p>0,5 |
| Аритмический анамнез, лет*     | 7,2±3,9            | 8,2±2,9             | p>0,5 |
| Персистирующая, n(%)           | 11 (78,6%)         | 2 (50,0%)           | p>0,5 |
| Длительно персистирующая, n(%) | 3 (21,4%)          | 2 (50,0%)           | p>0,5 |
| ЛП, мм *                       | 41,0 (36,0;43,0)   | 38,0 (35,0;40,0)    | p>0,5 |
| ПЖ, мм*                        | 23,0 (20,0;26,0)   | 23,0 (20,0;23,0)    | p>0,5 |
| КДР, мм *                      | 49,0 (46,0;53,0)   | 50,0 (48,0;51,0)    | p>0,5 |
| КСР, мм *                      | 32,0 (29,0;37,0)   | 35,0 (30,0;36,0)    | p>0,5 |
| ФВ (М), %*                     | 66,0 (66,0;67,0)   | 64,0 (59,0;67,0)    | p>0,5 |
| ФВ (В), %*                     | 65,0 (55,0;67,0)   | 63,0 (61,0;66,0)    | p>0,5 |
| МЖП, мм*                       | 9,0 (9,0;10,0)     | 10,0 (9,0;10,0)     | p>0,5 |
| ЗСЛЖ, мм *                     | 9,0 (9,0;10,0)     | 10,0 (9,0;10,0)     | p>0,5 |
| КДО, мл*                       | 111,0 (96,0;127,0) | 120,0 (101,0;128,0) | p>0,5 |
| КСО, мл*                       | 39,0 (33,0;55,0)   | 37,0 (34,0;50,0)    | p>0,5 |
| ИММ*                           | 78,0 (68,0;95,0)   | 84,0 (80,0;87,0)    | p>0,5 |
| СДПЖ, мм рт.ст.*               | 28,0 (24,0;30,0)   | 29,0 (24,0;33,0)    | p>0,5 |

Примечание – \* – данные представлены в виде Me [Q1;Q3] и Me±SD, p – уровень достоверности. ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ (М) – фракция выброса в М-режиме, ФВ (В) – фракция выброса в В-режиме, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ИММ – индекс массы миокарда, СДПЖ – среднее давление в правом желудочке.

Всем пациентам до проводимого интервенционного лечения аритмии были выполнены сцинтиграфия миокарда с <sup>123</sup>I-МИБГ. Сцинтиграфию проводили в планарном (ранний и отсроченный индекс «Сердце/Средостение» («С/Ср»)), скорость вымывания <sup>123</sup>I-МИБГ) и в томографическом режимах (отсроченный дефект накопления <sup>123</sup>I-МИБГ)

через 20 мин (раннее исследование) и через 4 часа после инъекции индикатора (отсроченное исследование).

Результаты. По итогам наблюдения в течение 3 месяцев общая эффективность катетерного лечения составила 66,7%. В группе криоабляции синусовый ритм через 3 месяца сохранился у 2х пациентов (50%). В группе радиочастотной абляции – у 10 (71,4%).

Как известно, повышение симпатической активности сердца приводит к избыточной продукции норадреналина, нарушению процессов постдеполяризации и активизации триггерной активности, облегчающих запуск и поддержание ФП. В дальнейшем у каждого пациента в двух группах планируется оценка симпатической активности сердца при помощи скинтиграфия миокарда с <sup>123</sup>I-МИБГ в динамике через 3,6 и 12 месяцев.

## **2.5 Изучить эффективность и разработать технологию для оптимального выбора места имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной скинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца**

Актуальность проблемы. Имплантация КД является стандартным методом профилактики внезапной сердечной смерти. КД снижает смертность за счет эффективного купирования жизнеугрожающих аритмий, таких как желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [13]. Одним из требований для обоснованных срабатываний устройств является адекватная детекция внутрисердечного сигнала. Диагностический алгоритм КД разделяет зоны детекции ЖТ и ФЖ по частоте регистрации электрического сигнала желудочков в минуту.

Дисфункция или повреждение ДЭ на электрограмме может проявляться высокочастотным шумом, который аппарат интерпретирует как собственную желудочковую активность в зоне детекции желудочковых тахиаритмий (ЖТА). По данным Powell В. и соавт. 27 % необоснованных срабатываний приходится на долю детекции шумов, артефактов, избыточной или недостаточной чувствительности внутрисердечного сигнала [14]. Чувствительность (сенсинг) электрода является важнейшим параметром, определяющим эффективность работы КД. В настоящее время производителями устройств созданы различные автоматические алгоритмы сенсинга, которые позволяют фильтровать посторонние шумы, предотвратить гиперчувствительность (оверсенсинг) Т-волны и диагностировать повреждения дефибриллирующего электрода [15]. Важным критерием для детекции ЖТА является достаточная амплитуда желудочковой электрограммы. Если амплитуда внутрисердечной

электрограммы меньше запрограммированной чувствительности, может возникнуть замедленное или полное отсутствие детекции ЖТА. Рекомендации по имплантации КД указывают на то, что АЖС на синусовом ритме должна быть не менее 5,0 мВ [16]. В этом же исследовании авторы предполагают, что для надежной детекции ЖТ или ФЖ базовая АЖС должна быть более 7,0 мВ [16].

Несмотря на различия в сроке службы устройств разных производителей, немаловажное значение имеет амплитуда стимуляции, которая, прежде всего, зависит от ее порога, в особенности у пациентов с брадикардиями и нарушением атриовентрикулярного проведения [17, 18]. Как показывают исследования, высокие амплитуда и частота стимуляции значительно сокращают срок службы КД [19].

Также важным является выбор позиции для имплантации электрода. На сегодняшний день, местами позиционирования электрода являются апикальная и септальная позиции [20]. Часть исследователей отдают предпочтение апикальной стимуляции [21]. По данным Gerald C. и соавт. расположение электрода в септальной позиции имеет схожую эффективность [22]. В настоящее время имплантацию КД выполняют, ориентируясь на интраоперационные критерии: ПС менее 1,0 В и АЖС более 5,0 мВ. При данной методике имплантации очень высок риск позиционирования ДЭ в зону рубца или ишемизированного миокарда, в частности, у пациентов после перенесенного инфаркта, что в отдаленном периоде может отразиться на основных параметрах ДЭ. Соответственно остается открытым вопрос выбора позиции для имплантации ДЭ, которая позволит достичь детекции оптимального желудочкового сигнала и ПС.

На сегодняшний день предложены методы оценки нежизнеспособного миокарда с помощью эхокардиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [23]. Однако наиболее простым и воспроизводимым методом выявления ишемических нарушений миокарда на сегодняшний день остается перфузионная сцинтиграфия [24]. Мы предположили, что имплантация ДЭ по результатам оценки нарушений перфузии миокарда позволит достичь вышеуказанных целей. Поэтому поиск новых факторов или их комбинаций, способных выявить наиболее подходящую область для имплантации ДЭ является актуальным.

В связи с вышесказанным, целью исследования было оптимизировать методику имплантации ДЭ по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. 81 пациент был включен в исследование (женщин - 9, мужчин - 72, средний возраст  $64,0 \pm 8,7$  лет) с ИБС, функциональным классом стенокардии

напряжения от I до III, сердечной недостаточности от I до III по классификации New-York Heart Association, имевших показания для имплантации КД. Пациенты были разделены на 2 группы. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов

| Показатель                              | 1-я группа  | 2-я группа  | p-value |
|---|-------------|-------------|---------|
| Количество пациентов, n                 | 45          | 36          | -       |
| Гендерная структура, м/ж                | 41/4        | 31/5        | 0,7     |
| Возраст, лет                            | 62,2±8,8    | 66,3±8,2    | 0,03    |
| Первичная профилактика ВСС, n (%)       | 28 (62,2 %) | 15 (41,7 %) | 0,1     |
| Вторичная профилактика ВСС, n (%)       | 17 (37,8 %) | 21 (58,3 %) | 0,1     |
| АГ I-III степени, n (%)                 | 31 (68,8 %) | 20 (55,5 %) | 0,3     |
| Сахарный диабет, n (%)                  | 5 (11,1 %)  | 8 (22,2 %)  | 0,3     |
| Ожирение (I-III степени по ВОЗ) , n (%) | 15 (33,3 %) | 18 (50 %)   | 0,2     |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)     | 45 (100 %)  | 36 (100 %)  | 0,8     |
| АКШ/ЧКВ в анамнезе, n (%)               | 35 (77,7 %) | 21 (58,3 %) | 0,1     |
| Фракция выброса левого желудочка (%)    | 37,7±13,0   | 47,7±14,5   | 0,002   |
| ААТ (БАБ + амиодарон), n (%)            | 45 (100 %)  | 36 (100 %)  | 0,9     |

Примечание – ВСС - внезапная сердечная смерть, АГ - артериальная гипертензия, АКШ/ЧКВ - аортокоронарное шунтирование/чрескожные вмешательства, ААТ - антиаритмическая терапия, БАБ - бета-адреноблокатор.

Пациентам первой группы помимо стандартных методов диагностики до имплантации устройства дополнительно выполняли перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда в условиях физиологического покоя в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества ядерной медицины [24], используя 740 МБк радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрил (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) («Технетрил, <sup>99m</sup>Tc», ОАО «Диамед», Россия). Запись сцинтиграмм проводилась на гамма-камере «Philips-Forte» с высокоразрешающими коллиматорами, в матрицу 64x64 пиксела. Оценку распределения перфузионного радиофармпрепарата в миокарде выполняли с помощью программы QPS (Cedars Sinai Medical Center, США), с построением 17 сегментарной карты полярных координат левого желудочка типа «бычий глаз». Анализ локальных нарушений перфузии миокарда в каждом сегменте, проводили по 5-балльной шкале (от 0 до 4) и определяли общий индекс нарушения перфузии в покое (SRS), рассчитанный как сумма баллов в гипоперфузируемых сегментах, выраженная в процентах от максимально возможной

суммы баллов во всех 17 сегментах полярной карты (68 баллов) миокарда. При обработке скинтиграмм отдельно оценивали нарушения перфузии миокарда в апикальных и септальных сегментах (по 5-балльной шкале (от 0 до 4)), являющихся общими для левого и правого желудочков, и эти результаты были включены в последующий анализ. Детальная оценка нарушения перфузии в других областях левого желудочка (ЛЖ) проведена не была. Пациентам из второй группы проводились только стандартные методы диагностики.

Имплантацию КД проводили под рентгеноскопическим контролем на ангиографической установке типа «С-дуга» Siemens Arcadis Avantic, Германия. В первой группе имплантация КД проводилась с учетом перфузионных нарушений миокарда правого желудочка. Проведение ДЭ с активной фиксацией в полость правого желудочка и его установку производили следующим образом: в септальную позицию - при наличии дефектов перфузии в апикальных сегментах, в апикальную позицию - при нарушении перфузии в септальном сегменте. В случаях сочетанного ишемического повреждения перегородочной и апикальной областей, электрод устанавливали в область наименьшего повреждения, определенную по 5-балльной скинтиграфической шкале. По общепринятым критериям проводилась оценка ПС в 1,0 В и АЖС более 5,0 мВ с помощью анализатора системы стимуляции Medtronic, США. Во второй группе имплантацию КД проводили на основании общепринятых критериев.

Оценка параметров электрода, а именно ПС, АЖС, импеданс и шоковый импеданс (ШИ) проводилась в 1-й день после операции, 7-й, 30-й и 180-й день после операции. Параметры ДЭ сравнивали между двумя группами.

Результаты и обсуждение. Первую группу составили 45 (55,5 %) пациентов (мужчин - 41, женщин - 4, средний возраст  $62,2 \pm 8,8$  лет. Фракция выброса ЛЖ в этой группе составила - 35,0 % [30,0; 45,0]. Вторую группу составили 36 (44,5 %) пациентов (мужчин - 31, женщин - 5, средний возраст  $66,3 \pm 8,2$  лет ( $p=0,03$ )). Фракция выброса ЛЖ - 43,5 % [36,5; 63,5] ( $p=0,002$ ).

По результатам скинтиграфического исследования миокарда у всех 45 (100 %) больных из первой группы были диагностированы дефекты перфузии, при этом в среднем SRS составил 20,00 % [13,00; 32,00]. Сочетанное ишемическое повреждение септальной и апикальной областей ЛЖ было выявлено у 38 больных (84,4 %). Среди них преимущественное повреждение верхушки правого желудочка отмечено у 21 (55,3 %) пациента: степень повреждения - 4,0 балла [1,0; 7,0]. У 17 (44,7 %) отмечено преимущественное повреждение перегородочной области: степень - 2,0 балла [1,0; 3,0].

28 (62,2 %) пациентам из этой группы КД имплантирован с целью первичной, а 17 (37,8 %) - вторичной профилактики ВСС. На основании результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда у 28 (62,2 %) больных данной группы ДЭ был имплантирован в септальную позицию, а у 17 (37,8 %) - в апикальную.

21 (58,3 %) пациенту из второй группы КД имплантирован с целью вторичной, а 15 (41,7 %) - первичной профилактики ВСС. На основании общепринятых критериев у 20 (55,5 %) больных данной группы ДЭ был имплантирован в септальную позицию, а у 16 (44,5 %) - в апикальную.

При сравнении первой и второй групп была выявлена статистическая значимость по показателям: ПС ( $p=0,0001$ ), АЖС ( $p=0,0001$ ) и импеданс ( $p=0,003$ ) на 1-й день, ПС ( $p=0,0001$ ) и АЖС ( $p=0,0001$ ) на 7-й день, ПС ( $p=0,0001$ ), АЖС ( $p=0,0001$ ) и импеданс ( $p=0,0001$ ) на 30-й день, ПС ( $p=0,0001$ ), АЖС ( $p=0,0001$ ) и импеданс ( $p=0,002$ ) на 6-й месяц (таблица 4). По остальным показателям статистической значимости не выявлено.

На 180-й день у 15 (33,3 %) пациентов из первой группы и у 13 (36,15 %) пациентов из второй группы процент желудочковой стимуляции составил более 50%. К данному сроку у 5 (11,1 %) пациентов из первой группы документированы срабатывания устройства: 3 (60 %) - антитахикардийной стимуляции желудочков и 2 (40 %) - шоковой терапии. Во всех случаях терапия, проводимая КД, была эффективна. Нарушений детекции и необоснованных срабатываний в первой группе не выявлены.

Во второй группе документированы 4 (11,1 %) срабатывания устройства, из них у 2 (50 %) пациентов - ЖТА успешно купирована антитахикардийной стимуляцией желудочков и у 2 (50 %) пациентов КД необоснованно нанес «разряд» по наджелудочковой тахикардии. Стоит отметить, что у 2 пациентов с необоснованными шоками АЖС была менее 5,0 мВ, ещё у 17 (47,2 %) пациентов из этой же группы АЖС составила менее 7,0 мВ. Дислокаций и повреждений электрода в обеих группах выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели ДЭ в контрольные точки  $M_e$  [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

| Показатель                     | Первая группа        | Вторая группа        | p      |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| 1-й день после имплантации ИКД |                      |                      |        |
| ПС, В                          | 0,5 [0,4; 0,5]       | 0,8 [0,7; 1,0]       | 0,0001 |
| АЖС, мВ                        | 12,0 [10,0; 12,5]    | 8,0 [7,0; 9,5]       | 0,0001 |
| ЭИ, Ом                         | 525,0 [470,0; 570,0] | 482,5 [445,5; 503,0] | 0,003  |
| ШИ, Ом                         | 54,0 [49,0; 62,0]    | 57,0 [45,0; 68,0]    | 0,5    |

| Продолжение таблицы 4           |                      |                      |        |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| 7-й день после имплантации ИКД  |                      |                      |        |
| ПС, В                           | 0,7 [0,5; 0,8]       | 1,2 [0,9; 1,3]       | 0,0001 |
| АЖС, мВ                         | 11,5 [9,2; 12,5]     | 6,25 [5,25; 7,0]     | 0,0001 |
| ЭИ, Ом                          | 545,0 [480,0; 575,0] | 532,0 [501,0; 552,0] | 0,7    |
| ШИ, Ом                          | 55,0 [49,0; 63,0]    | 51,0 [48,5; 56,5]    | 0,04   |
| 30-й день после имплантации ИКД |                      |                      |        |
| ПС, В                           | 0,5 [0,3; 0,6]       | 1,2 [0,9; 1,3]       | 0,0001 |
| АЖС, мВ                         | 13,5 [11,0; 14,5]    | 6,0 [5,0; 7,1]       | 0,0001 |
| ЭИ, Ом                          | 530,0 [486,0; 562,0] | 603,0 [577,0; 638,0] | 0,0001 |
| ШИ, Ом                          | 53,0 [49,0; 59,0]    | 57,5 [52,5; 64,0]    | 0,03   |
| 6-й месяц после имплантации ИКД |                      |                      |        |
| ПС, В                           | 0,5 [0,4; 0,6]       | 1,1 [0,8; 1,1]       | 0,0001 |
| АЖС, мВ                         | 13,7 [12,0; 15,0]    | 6,55 [5,85; 9,55]    | 0,0001 |
| ЭИ, Ом                          | 520,0 [445,0; 546,0] | 570,0 [477,5; 624,5] | 0,002  |
| ШИ, Ом                          | 55,0 [50,0; 64,0]    | 57,0 [51,5; 63,5]    | 0,2    |

Примечание – ПС – порог стимуляции; АЖС – амплитуда желудочкового сигнала; ЭИ – электродный импеданс; ШИ – шоковый импеданс.

Обсуждение. Поскольку ПС имеет тенденцию изменяться в зависимости от физической активности пациента, состояния электролитного баланса, приема некоторых медикаментов, рекомендуется программировать амплитуду стимуляции в 2 раза выше порогового его значения. Амплитуда спонтанного сигнала из желудочка и предсердия, также имеет тенденцию меняться в зависимости от степени физической активности пациента, положения тела, состояния электролитного баланса, приема некоторых лекарственных препаратов и т.д. Как показывает ряд современных исследований значение чувствительности камер сердца должно быть в два раза выше значения, которое соответствует амплитуде желудочкового или предсердного сигнала [25].

Величина ПС, как было сказано выше, зависит от множества различных факторов. При имплантации электрода ПС небольшой, по некоторым исследованиям составляет от 0,1 В до 1,0 В, и он называется острым. Повышение ПС напрямую зависит от выраженности соединительнотканной инкапсуляции в области контакта верхушки электрода с эндомиокардом, где происходит местный воспалительный процесс, в результате которого формируется более или менее выраженная соединительнотканная капсула. Эта явление встречается, когда электрод проходит период «созревания», после

чего ПС увеличивается в течение первых 2 недель вследствие продолжающегося асептического «контактного» воспалительного процесса в эндомиокарде вокруг электрода и, по истечении 2-3 месяцев после имплантации, остается стабильным или постоянным и называется хроническим. ПС зависит также от полярности стимуляции (униполярная или биполярная), степени выраженности соединительнотканной капсулы, которая образуется вокруг кончика электрода и ишемических изменений самого миокарда. По данным G. Gozubuyuk и соавторов, некоторые лекарственные препараты способны повышать ПС [26]. Из всех антиаритмических препаратов препараты IC класса вызывают наибольшее увеличение ПС [27]. Изучение влияния антиаритмических препаратов II и III классов (бета-адреноблокаторы и амиодарон) на ПС не выявило его изменений, прием соталола также не влиял на хронический ПС [23-27]. В частности, у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда наличие рубца или ишемизированного миокарда в зоне имплантации электрода может в отдаленном периоде отразиться на его параметрах (повышение ПС, снижение АЖС). Такая реакция на ишемию миокарда может возникнуть в результате изменения скорости проведения, изменении направления распространения возбуждения. В связи с этим, установке электрода в камерах сердца нужно придать весьма серьезное значение, в особенности не использовать зону ишемизированного миокарда как место для имплантации электрода КД.

В клинической практике, зачастую, проводится визуальная оценка размера ишемизированной ткани миокарда по количеству гипо- и акинетичных сегментов при помощи эхокардиографии. Однако данный метод является оператор-зависимым. Визуализация рубцовых изменений миокарда также возможна с использованием магнитно-резонансной томографии [23]. Применение данного метода, несмотря на высокую точность и информативность, ограничено высокой стоимостью и сложностью кардиологических протоколов. Наиболее простым и воспроизводимым методом выявления нарушения кровоснабжения миокарда на сегодняшний день остается перфузионная сцинтиграфия миокарда [24], позволяющая выполнять количественную оценку нарушения перфузии. По нашим предположениям у пациентов с ИБС основные параметры ДЭ (ПС, АЖС и импеданс) зависят от выраженности ишемического повреждения сердечной мышцы, а результаты радионуклидного исследования сердца могут послужить дополнительным критерием для выбора места имплантации ДЭ.

В исследовании было проведено сравнение основных показателей ДЭ (ПС, АЖС, импеданс электрода и шоковый импеданс) у пациентов, которым имплантация КД проводилась с использованием результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда и без их использования. Результаты проведенного нами анализа подтвердили значительно более

высокую эффективность имплантации ИКД у больных, которым выбор места установки ДЭ был оптимизирован в соответствии с данными радионуклидного обследования сердца. Нами были получены статистически достоверные различия между двумя группами по показателям ПС и АЖС в раннем и отдаленном периодах. Стоит отметить, что максимальные значения ПС и минимальные АЖС были зарегистрированы на 7-й день после операции, что соответствует периоду «созревания» электрода. Как было сказано выше по импедансу также были получены достоверные различия, однако чрезмерно высоких или низких его значений не зарегистрировано, что говорит об отсутствии нарушения целостности электрода или дефекта изоляции. При изменении импеданса более чем на 200 Ом в ту или другую сторону по сравнению с предшествующим контролем, особенно в сочетании с нарушениями ПС и/или АЖС, потребовало бы тщательной оценки, но по результатам нашего исследования таких разбросов в значении импеданса не было.

Стоит отметить, что у более 30 % пациентов как первой, так и второй группы процент желудочковой стимуляции составил более 50 %, что говорит о дополнительном разряде батареи. В первой группе ПС был минимальный, соответственно амплитуда стимуляции была меньших значений, расход энергии был существенно ниже, чем во второй. Cronin E. и соавт. было показано, что увеличение частоты стимуляции правого желудочка повышает количество обоснованных срабатываний КД].

Также проведенный анализ показал, что у пациентов, которым КД имплантирован на основании общепринятых критериев имеется тенденция к снижению АЖС. Современные данные свидетельствуют о том, что значение данного показателя не должно быть ниже 5,0 мВ, а оптимальным считать не менее 7,0 мВ [16]. В то время, по нашим данным у 17 (47,2 %) пациентов из второй группы АЖС составила менее 7,0 мВ, что повышает риск формирования так называемого «undersensing», в результате которого повышается риск того, что аппарат не сможет вовремя и корректно распознать жизнеугрожающую желудочковую аритмию и сохранит риск внезапной сердечной смерти, даже при имплантированном КД.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что имплантация КД с учетом количественной радионуклидной оценки выраженности нарушения перфузии миокарда в апикальной и септальной сегментах позволяет уменьшить риск повышения ПС и снижения АЖС, тем самым увеличить срок службы КД и минимизировать нарушения детекции жизнеугрожающих ЖТА в раннем и отдаленном периоде у пациентов с ИБС.

## **2.6 Определить предикторы формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии и его регресса после устранения аритмии у детей дошкольного возраста. Выявить факторы, влияющие на рецидивирование аритмий после первоначально успешной процедуры радиочастотной абляции у детей этой же возрастной категории**

Актуальность проблемы. Нарушения ритма сердца у детей раннего возраста являются актуальным и не до конца изученным разделом детской кардиологии. Клиническая и прогностическая значимость тахикардий в этой возрастной категории определяется гемодинамическими проявлениями аритмии – развитием АКМП и застойной СН.

На формирование синдрома АКМП существенно влияют такие факторы, как длительность существования тахикардии, частота ритма, клиническая форма аритмии и ее электрофизиологические механизмы [28, 29]. Дети первых лет жизни составляют группу риска развития АКМП вследствие высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время тахикардии, склонности тахикардий к хроническому течению, медикаментозной рефрактерности [30-32]. Клиническими исследованиями продемонстрирована обратимость СН и нормализация эхокардиографических характеристик после устранения аритмии или ее медикаментозном контроле [33-35].

В отношении выбора метода лечения нет единства в медицинском сообществе на протяжении последних десятилетий, и основные противоречия фокусируются вокруг тактики лечения аритмий у детей в возрасте до 3 -5 лет с массой тела менее 15 кг [36, 37].

РЧА в детской кардиологии имеет преимущества перед антиаритмической терапией, так как является радикальным методом лечения аритмий. У детей без структурной патологии приводит к полному восстановлению здоровья. Однако возможности проведения РЧА у детей раннего возраста до настоящего времени дискутируются специалистами вследствие высокого риска осложнений процедуры и неизученными отдаленными результатами интервенционного лечения. После первоначально успешной РЧА рецидивы возникают в 4,9 – 29% случаев [38-42]. Некоторые авторы указывают, что рецидивирование аритмий иногда достигает 50% случаев, однако данная информация касается пациентов с корригированными ВПС [43]. В качестве причин рецидивов рассматриваются особенности анатомического расположения субстрата тахикардии, наличие множественных дополнительных предсердно-желудочковых соединений или эктопических фокусов, неточность картирования аритмии [40-42]. 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 формирования синдрома АКМП у пациентов и рецидив аритмии, а также и разработка технологии минимально необходимого и достаточного интервенционного лечения детей является актуальной задачей.

#### Цель работы

Определить предикторы формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии и его регресса после устранения аритмии у детей дошкольного возраста. Выявить факторы, влияющие на рецидивирование аритмий после первоначально успешной процедуры радиочастотной аблации у детей этой же возрастной категории.

Материалы и методы. Настоящее исследование является проспективным, открытым клиническим. В соответствии с поставленной целью исследования данный фрагмент работы был разделен на два раздела, которые включали разное количество обследованных пациентов.

Для выявления предикторов формирования синдрома АКМП было обследовано 100 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет Структура аритмий: синдром Wolff – Parkinson- White (WPW), предсердная тахикардия, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, желудочковые тахикардии, желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы (ЖЭС, НЖЭС).

Функциональный класс хронической СН оценивался по Нью-Йоркской классификации функционального состояния больных с хронической СН (в модификации, NYHA) и модифицированной классификации СН у детей по Ross (Zhang Q.Y. et al, 2010).

Критерии включения в данный фрагмент исследования:

1. Подписанное информированное согласие родителей пациентов или их законных представителей.
2. Наличие показаний для РЧА аритмии.
3. Отсутствие врожденного порока сердца.
4. Отсутствие острых инфекционных и обострения хронических заболеваний.
5. Отсутствие лабораторных признаков миокардита.
6. Наличие стойких пароксизмов тахикардии, непрерывно-рецидивирующие тахикардии, постоянные формы тахикардии.
7. Частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), составляющая более 10% от общего количества сердечных сокращений за сутки.
8. Частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), составляющая более 10% от общего количества сердечных сокращений за сутки.
9. Наличие признаков АКМП.

## 10. Наличие клинических признаков СН.

Дизайн данной задачи исследования представлен на рисунке 6.

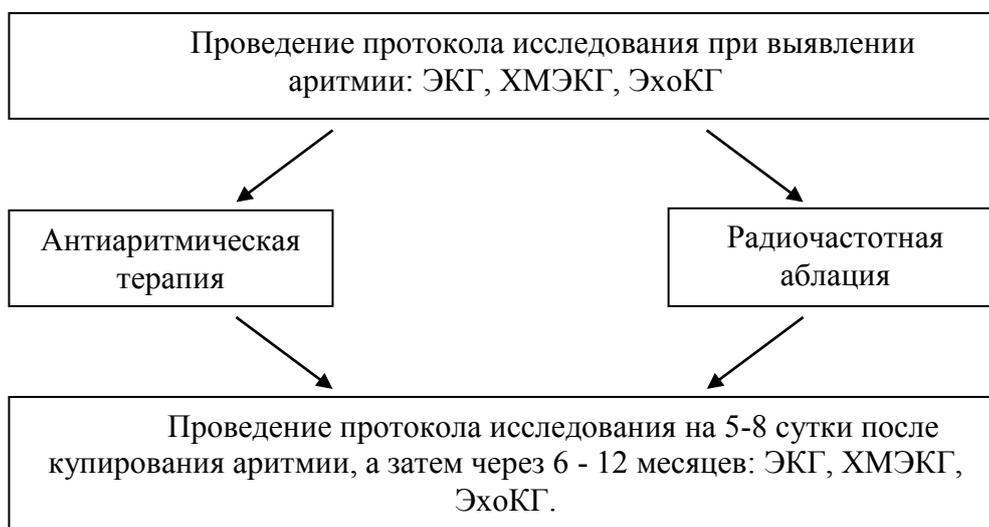


Рисунок 6 – Дизайн исследования

Примечание – ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ХМЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Во 2 разделе исследования, который был посвящен оценке эффективности и безопасности РЧА аритмий и поиску факторов, влияющих на рецидивирование аритмий после первоначально успешной процедуры РЧА у детей дошкольного возраста, было обследовано с учетом существующего задела 60 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет. Структура изучаемой патологии: синдром и ЭКГ-феномен WPW, суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы.

Критерии включения в данный фрагмент исследования:

1. Подписанное информированное согласие родителей пациентов.
2. Наличие показаний для РЧА аритмий.
3. Отсутствие врожденного порока сердца.
4. Отсутствие острых инфекционных и обострения хронических заболеваний.
5. Отсутствие лабораторных признаков миокардита

Дизайн данной задачи исследования представлен на рисунке 7:

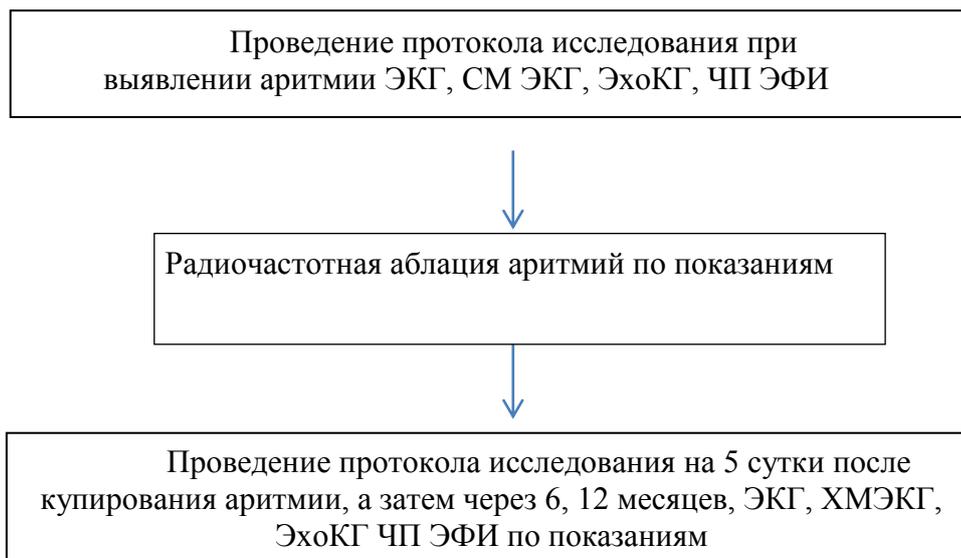


Рисунок 7 – Дизайн исследования

Примечание – ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ХМЭКГ- холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧП ЭФИ – чреспищеводное электрофизиологическое исследование.

Методы исследования:

1. Сбор анамнеза, в том числе перинатального и аритмического, а именно сроки первой манифестации аритмии, факторы, провоцирующие эпизоды аритмии, жалобы старших детей и особенности поведения детей раннего возраста, сопровождающие аритмию, детализация синкопальных состояний и их эквивалентов.

2. Общеклиническое обследование

3. ЭКГ в 12 отведениях по стандартной методике на скорости записи 50 мм/сек, с усилением до 20 mV при низком вольтаже зубцов. Измерялась длительность и амплитуда зубца P, длительность интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT, оценивался основной источник ритма, наличие экстрасистолии, замещающих ритмов, АВ диссоциации, АВ блокады и т.д. В качестве «нормы» показателей ЭКГ принимались значения, полученные в ходе многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг у детей и подростков в Российской Федерации».

4. СМ ЭКГ с оценкой вариабельности ритма будет выполнено с использованием системы суточного мониторирования ЭКГ Schiller 300. Оценивались следующие параметры: ритм (синусовый, эктопический), общее количество сердечных сокращений за сутки, ЧСС, средние, минимальные и максимальные показатели, наличие аритмий, ЭКГ-синдромов и феноменов. При желудочковых и наджелудочковых экстрасистолиях – изолированных, групповых, либо сочетающихся с эпизодами нестойкой тахикардии (менее 10сек) – рассчитывался показатель эктопической активности по формуле:

$$\frac{\text{общее число эктопических комплексов}}{\text{общее число сердечных сокращений за сутки}} \times 100\% \quad (1)$$

5. Для оценки внутрисердечной гемодинамики у детей с аритмиями была выполнена эхокардиография в М- и В- режимах и доплерография. Для оценки внутрисердечной гемодинамики использовались ультразвуковые системы EnVisor CV и iE-33 (Philips, США). Для измерения основных размеров и объемов камер сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики были использованы стандартные способы и позиции согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии.

Оценивались следующие параметры:

- передне-задний размер левого предсердия ( мм);
- латерально-медиальный размер левого предсердия ( мм);
- верхне-нижний размер левого предсердия ( мм);
- объем левого предсердия (мл);
- латерально-медиальный размер правого предсердия ( мм);
- верхне-нижний размер правого предсердия (мм);
- объем правого предсердия (мл);
- конечно-диастолический размер левого желудочка ( мм);
- конечно-систолический размер левого желудочка ( мм);
- конечно-диастолический объем левого желудочка ( мл);
- конечно-систолический объем левого желудочка ( мл);
- размер правого желудочка в М- и В-режимах ( мм)
- фракция выброса левого желудочка ( %);
- толщина межжелудочковой перегородки ( мм);
- толщина задней стенки левого желудочка ( мм);
- масса миокарда левого желудочка ( г);
- индекс массы миокарда левого желудочка ( г/м<sup>2</sup>);
- оценка степени митральной регургитации ( степень);
- оценка степени трикуспидальной регургитации ( степень);
- систолическое давление в правом желудочке ( мм рт. ст.)

Кроме стандартных измерений объемов камер, оценивалось отклонение объемов предсердий и конечно-диастолического объема левого желудочка от индивидуально прогнозированных антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход был связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а так же для динамической оценки показателей ЭхоКГ в связи с увеличением размеров сердца при

изменении возраста и антропометрических данных. Данные показатели определялись автоматически, согласно протоколу исследования.

6. Методика чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧП ЭФИ).

ЧП ЭФИ было проведено с целью провокации аритмии и определения ее вида у пациентов с недокументированными эпизодами тахикардии при жалобах на сердцебиения и подозрении на наличие тахиаритмии. Исследование проводилось после отмены антиаритмических препаратов не менее чем за пять периодов полувыведения, а приема кордарона – не менее чем за 3 недели до выполнения исследования. Учитывая возрастную категорию изучаемых пациентов, всем детям в нашем исследовании ЧП ЭФИ выполнялось в условиях внутривенной седации пропофолом (2,5мг/кг) в режиме титрования. Принцип и методика введения электрода в пищевод не отличаются от общепринятых. Для проведения стимуляции предсердий применялся биполярный электрод FIAВ (Италия). Процедуру ЧП ЭФИ проводили на аппаратно-программном комплексе «Элкарт-ЧПС» (МПК «Электропульс», Россия).

7. Технология внутрисердечного электрофизиологического исследования и радиочастотной аблации аритмии.

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотная аблация аритмии проводились на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Подготовка пациентов осуществлялась по общим правилам проведения катетерных вмешательств на крупных сосудах. Перед исследованием были отменены все антиаритмические препараты не менее чем за пять периодов полувыведения препарата. Процедура РЧА выполнялась с использованием электрофизиологических комплексов Элкарт II (Электропульс, Томск, Россия) и BARD (LabSystem™ PRO EP Recording System, Bard Electrophysiology Division, United States). Всем детям вмешательство проводилось на фоне сбалансированной тотальной внутривенной анестезии, которая обеспечивалась постоянной инфузией 1% пропофола в дозе 7-10 мг/кг/ч и 0,005% фентанила 5-7 мкг/кг/ч. Пациентам в возрасте до 1 года при тахикардиях, сопровождающихся выраженной недостаточностью кровообращения и риске развития дыхательной недостаточности, процедура РЧА проводилась в условиях искусственной вентиляции легких. По методу Сельдингера пунктировалась правая и левая бедренные вены, через которые проводились диагностические и аблационные электроды. При аблации аритмий проведение и установка электродов осуществлялась под флюороскопическим контролем. В зависимости от массы тела ребенка были использованы следующие размеры электродов: 5Fr при массе тела до

10 кг, 6Fr при массе тела 10-15 кг, 7Fr при массе тела более 15 кг. При проведении электрофизиологического исследования для стимуляции и регистрации электрограмм электроды последовательно устанавливались по следующей схеме: верхние отделы правого предсердия, коронарный синус, область пучка Гиса, правый желудочек. Основной задачей соответствующего этапа являлась индукция аритмии, оценка её электрофизиологических параметров. У детей исследуемой возрастной группы количество вводимых электродов было ограничено двумя – одного диагностического, в качестве которого использовали четырехполюсный Bard 5 Fr, и одного аблационного - Medtronic 5Fr SCXS Mariner™ с наконечником 4-мм.

Абляция с использованием трехмерного электрофизиологического нефлюороскопического картирования проводилось посредством систем CARTO (Biosense Webster) и EnSite (Abbot). При использовании системы CARTO использовались электроды NaviStar 7Fr с наконечником 4 мм. У детей весом менее 15 кг электроанатомическое картирование применялось после предварительной ультразвуковой оценки диаметра бедренных вен.

Стандартный протокол внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВС ЭФИ) включал:

1. Анализ полученных электрограмм.
2. Желудочковую стимуляцию для оценки ретроградного проведения от желудочков до предсердий, индукции и купирования тахикардии.
3. Предсердную стимуляцию (учащающую, программированную) для оценки функции автоматизма синусового узла, проведения и рефрактерности в атриовентрикулярном узле системы Гиса-Пуркинье, индукции и купирования тахикардий.
4. Картирование аритмий (интервалометрия во всех картирующих точках).

Если в процессе ВСЭФИ тахикардия не индуцировалась, протокол исследования был повторен после внутривенного введения атропина сульфата 0,1% 0,02 мг/кг либо внутривенной инфузии изопротеренола в дозе 0,025-2 мг/кг/мин до увеличения частоты сердечного ритма пациента, превышающего исходные показатели не менее чем на 20%. После завершения процесса картирования аритмии радиочастотные аппликации осуществлялись, начиная с температуры 50°C и мощности от 10 до 20 W в течение 10 сек. Если абляция была успешной, аппликации продолжались до 30 сек. Если аритмия возобновлялась, максимальные температуру и мощность увеличивали до 55 °C и 30W соответственно.

Если субстрат тахикардии был локализован в левых отделах сердца при отсутствии у пациента открытого овального окна использовался ретроградный доступ через бедренную артерию или транссептальную пункцию при помощи транссептальной иглы Brockenbrough™ по стандартной методике под контролем трансторакального либо чрезпищеводного ЭхоКГ. При проведении РЧА левосторонних субстратов аритмии и дополнительных предсердно-желудочковых соединений применялась гепаринотерапия в дозе 50 Ед/кг с последующим приемом низких доз кардиомагнила в течение 3 недель для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Непосредственным эффектом аблации считалось исчезновение предсердной и желудочковой эктопии, отсутствие индуцируемости тахикардии и преэкситации в течение 30 минут, в том числе на фоне медикаментозной провокации атропином, мезатоном, изопротеренолом.

Рецидив аритмии. При рецидивировании аритмий дети были госпитализированы внепланово в стационар, где им было проведено обследование, включающее ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, повторная РЧА аритмий по показаниям.

Результаты и обсуждение. В настоящий момент продолжается набор материала по обоим разделам запланированного исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий представляет собой угрозу для каждого пациента, имеющего эту аритмию, что проявляется не только значимым снижением качества жизни из-за развития пароксизмов, но и риском тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Приблизительно 2,5 миллиона людей в Соединенных Штатах Америки страдают ФП, и, по оценкам специалистов, эта цифра увеличится до 15 миллионов к 2050 г. Зарегистрированная на ЭКГ ФП – это только вершина айсберга. «Под водой» скрывается множество процессов, которые уже прошли свою эволюцию, часто задолго до появления жалоб и зарегистрированной аритмии. Часть из этих процессов необратимы, на остальные можно повлиять, используя медикаменты или интервенционные вмешательства. Считается, что аритмии – это всегда следствие первичного заболевания. И долгое время ФП также являлась симптомом того или иного заболевания. Пусковым механизмом могут быть любые кардиальные или некардиальные причины, которые могут дать всего лишь небольшой толчок к появлению ФП. Одной из причин, приводящих к появлению ФП, могут быть реципрокные и эктопические предсердные тахиаритмии, что требует их устранения с использованием РЧА и, соответственно, увеличения точности картирования аритмии. Точность составляет 96% при использовании сочетанного эпи-эндокардиального картирования и 88% при использовании отдельного эпикардиального исследования. Если в основе НРС лежит эктопический механизм или *micro re-entry*, то по результатам неинвазивного ЭФИ можно точно определить аритмогенный фокус. Если же в основе тахикардии лежит макро-риентри, то по данным поверхностного картирования можно локализовать область наиболее раннего возбуждения.

Основной целью всех катетерных процедур, направленных на лечение ФП, является электрическая изоляция легочных вен, которая проводится до достижения двунаправленного блока проведения. Исторически первой появившаяся катетерная радиочастотная изоляция легочных вен доказала свою эффективность в лечении пароксизмальной и персистирующей форм ФП. Однако недостатком такого лечения является возникновение рецидивов ФП, что может быть связано с восстановлением проведения из легочных вен в левое предсердие. Таким образом, вопрос поиска предикторов эффективности удержания синусового ритма на фоне ААТ и после катетерного лечения у различных групп пациентов с ФП остается актуальным. Также существует необходимость в оценке целесообразности стратегии контроля ритма у пациентов с длительно-персистирующей формой ФП относительно стратегии контроля

ЧСС, учитывая необходимое количество процедур радиочастотой абляции для получения клинического эффекта, и ассоциированный с этим риск развития осложнений.

Согласно нашим результатам общая эффективность катетерного лечения ФП составила 66,7%. Перспективным направлением является изучение влияния радиочастотной или криоабляции на симпатический тонус сердца. Повышение симпатической активности сердца приводит к избыточной продукции норадреналина, нарушению процессов постдеполяризации и активизации триггерной активности, облегчающих запуск и поддержание фибрилляции предсердий.

Разработка интегрированной системы неинвазивного электрофизиологического картирования с инвазивным трехмерным электроанатомическим картированием позволит устранять аритмии имеющие аperiодичный, политопный характер, нестабильный цикл или нестабильную гемодинамику, в том числе позволит повысить эффективность катетерного лечения ФП. Возможность проведения процедуры поверхностного картирования после каждого радиочастотного воздействия в режиме реального времени позволит достигнуть долгосрочного эффекта радиочастотной абляции при одновременном сокращении времени операции, минимальном риске осложнений и снижении лучевой нагрузки на медицинский персонал.

Имплантация КД и КРТ-Д с учетом количественной радионуклидной оценки выраженности нарушения перфузии миокарда в апикальной и септальной сегментах позволяет уменьшить риск повышения порога стимуляции и снижения амплитуды желудочкового сигнала, тем самым увеличить срок службы кардиовертера – дефибриллятора и минимизировать нарушения детекции жизнеугрожающих желудочковых тахикардий в раннем и отдаленном периоде у пациентов с ИБС.

В детской популяции будут определены предикторы формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии и его регресса после устранения аритмии, а также выявлены факторы, влияющие на рецидивирование аритмий после первоначально успешной процедуры радиочастотной абляции.

### **Новые медицинские технологии, разрабатываемые в рамках темы ПНИ**

«Способ лечения персистирующей формы фибрилляции предсердий с использованием неинвазивного и инвазивного картирования и трехмерной реконструкции сердца»

«Технология оптимизации установки левожелудочкового электрода при кардиоресинхронизирующей терапии»

«Определение предикторов формирования синдрома аритмогенной кардиомиопатии у детей дошкольного возраста»

«Оптимизация отбора пациентов на интервенционное лечение фибрилляции предсердий»

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И., Хлынин М.С., Попов С.В. Выбор места имплантации дефибриллирующего электрода по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. – 2018. – № 91. – С. 5-10.
2. Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Баталов Р.Е., Хлынин М.С., Гутор С.С., Шварцман А.Д., Попов С.В. Сравнительное исследование возможности применения результатов сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}Tc$ -миби и  $^{123}I$ -мибг для оптимизации выбора места имплантации дефибриллирующего электрода кардиовертера-дефибриллятора у больных ИБС // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 75-84. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-1-75-84.
3. Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Криволапов С.Н., Хлынин М.С., Сазонова С.И., Шварцман А.Д., Суранова Г.Ж., Попов С.В. Уменьшение времени рентгеноскопии при имплантации кардиовертера-дефибриллятора, проводимой с учетом данных перфузионной сцинтиграфии миокарда, у пациентов с ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 11. – С. 65-69. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-65-69>.
4. Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Криволапов С.Н., Сазонова С.И., Хлынин М.С., Левинтас А.Д., Попов С.В. Новый подход в технике имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 32-38. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-32-38>.
5. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Киселев Н.В., Нам И.Ф., Силиванов В.В., Списивцев С.И. Развитие неинвазивной топической диагностики нарушений ритма сердца // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 9-20.
6. Способ определения места имплантации дефибриллирующего электрода у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст]: пат. 2679041 Рос. Федерация: ПМК А61В 6/00/ Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И., Хлынин М.С., Попов С.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". - № 2017127654; заявл. 01.08.2017; опубл. 05.02.2019, Бюл. № 4. – 10 с. Ил. 2.
7. Способ и устройство для хирургического лечения больных со сложными нарушениями ритма сердца / Баталов Роман Ефимович, Киселев Николай Васильевич, Нам Ирина Феликсовна, Попов Сергей Валентинович, Силиванов Валерий Владимирович, Списивцев Сергей Анатольевич, Хлынин Михаил Сергеевич. Заявитель и

патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью "ЛОРГЕ медикал". № 2019115103/14(028733), заявл. 17.05.2019.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2020.
2. Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. – 2017. – С. 466-595.
3. Osranek M. et. Al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, No. 23. – P. 61. doi: 10.1093/eurheartj/ehi483.
4. Yoon J.H., Moon J., Chung H.M. et al. Left atrial function assessed by Doppler echocardiography rather than left atrial volume predicts recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Clinical Cardiolgy.* – 2013 – Vol. 36, No. 4. – P. 235-240. doi: 10.1002/clc.22105.
5. Стукалова О.В., Апарина О.П., Пархоменко Д.В., Терновой С.К. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия у больных мерцательной аритмией методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием // *Russian Electronic J. of Kadiology.* – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 13.
6. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study // *JAMA.* – 2014 – Vol. 311, No. 5. – P. 498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3.
7. Dong Y., Powell B.D., Asirvatham S.J. et al. Left ventricular lead position for cardiac resynchronization: a comprehensive cinegraphic, echocardiographic, clinical, and survival analysis // *Europace.* – 2012. – Vol. 14, No. 8. – P. 1139-1147.
8. Cleland J.G.F., Daubert J.-C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, No. 15. – P. 1539-1549.
9. Leclercq C., Hare J.M. Ventricular resynchronization: current state of the art // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, No. 3. – P. 296-299.
10. Amit G., Wang J., Connolly S.J. et al. Apical versus non-apical lead: is ICD lead position important for successful defibrillation? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 27, No. 5. – P. 581-587.
11. Osorio A.P.S., Warpechowski S.N., Ley A.L.G. et al. Analysis of dyssynchrony and ventricular function in right univentricular stimulation at different positions // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 32, No. 6. – P. 492-497.

12. Kaye G.C., Eng L.K., Hunt B.J. et al. A comparison of right ventricular non-apical defibrillator lead position with traditional right ventricular apical position: a single center experience // *Heart, Lung and Circulation*. – 2015. – Vol. 24. – P. 179-184.
13. Abboud J., Ehrlich J. Antiarrhythmic drug therapy to avoid implantable cardioverter defibrillator shocks // *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* – 2016. – Vol. 5, No. 2. – P. 117-121.
14. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA/HRS, 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. College of Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, No. 21. – P. 1-62.
15. Kaye G.C., Eng L.K., Hunt B.J. et al. A comparison of right ventricular non-apical defibrillator lead position with traditional right ventricular apical position: a single center experience // *Heart, Lung and Circulation*. – 2015. – Vol. 24. – P. 179-184.
16. Amit G., Wang J., Connolly S.J. et al. Apical versus non-apical lead: is ICD lead position important for successful defibrillation? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 27, No. 5. – P. 581-586.
17. Osorio A.P.S., Warpechowski S.N. et al. Analysis of Dyssynchrony and ventricular function in right univentricular stimulation at different positions // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 32, No. 6. – P. 492-497.
18. Hesse E B., Tagil K., Cuocolo A. et al. ANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2005. – Vol. 32, No. 7. – P. 855-897.
19. Zaman J.A.B., Chua K., Sovari A. et al. Early diagnosis of defibrillation lead dislodgement // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 4, No. 8. – P. 1075-1088.
20. Stevens S.K., Haffajee C.L., Naccarelli G.V. et al. Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implantable cardioverter-defibrillators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28, No. 2. – P. 418-422.
21. Gozubuyuk G., Koc M., Kaypakli O., Sahin D. Increased hs-CRP and decreased 1,25-dihydroxyvitamin D are associated with increased left ventricle lead threshold // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 47, No. 2. – P. 177-183.
22. Schaer B.A., Koller M.T., Sticherling C. et al. Longevity of implantable cardioverter-defibrillators, influencing factors, and comparison to industry-projected longevity // *Heart Rhythm*. – 2009. – Vol. 6, No. 12. – P. 1737-1743.
23. Powell B.D., Asirvatham S.J., Perschbacher D.L. et al. Noise, artifact and oversensing related inappropriate ICD shock evaluation: ALTITUDE noise study // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 35, No. 7. – P. 863-869.

24. Beau S., Greer S., Ellis C.R. et al. Performance of an ICD algorithm to detect lead noise and reduce inappropriate shocks // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 45, No. 2. – P. 225-232.
25. Manolis A.S., Maounis T., Koulouris S., Vassilikos V. «Real» life longevity of implantable cardioverter-defibrillator devices // *Clinical Cardiology.* – 2017. – Vol. 40, No. 9. – P. 759-764.
26. Swerdlow C.D., Russo A.M., Degroot P.J. The dilemma of ICD implant testing // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 30, No. 5. – P. 675-700.
27. Pang B.J., Joshi S.B., Lui E.H. et al. Validation of conventional fluoroscopic and ECG criteria for right ventricular pacemaker lead position using cardiac computed tomography // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37, No. 4. – P. 495-504.
28. Верченко Е.Г. Роль диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в развитии сердечной недостаточности и аритмогенной кардиомиопатии при тахикардиях у детей // *Вестник аритмологии.* – 2003. – Вып. 32. – С. 61–69.
29. Kugler J.D., Walsh E.P., Saul J.P., Triedman J.K. Indication for Catheter Ablation in Infants and Children // Ch 21 in *Cardiac Arrhythmias in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease.* – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. – P. 445–461.
30. Gillette P.C., Smith R.T., Garson A. et al. Chronic supraventricular tachycardia: a curable cause of congestive cardiomyopathy// *JAMA.* – 1985. – Vol. 253. – P. 391–392.
31. King M.K., Coker M.L., Goldberg A. et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 177–185.
32. Umana E., Solares C.A., Alpert M.A. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 114. – P. 51–55.
33. Noe P., Van Driel V., Wittkamp F. et al. Rapid recovery of cardiac function after catheter ablation of persistent junctional reciprocating tachycardia in children// *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 25. – P. 191–194.
34. Moore J.P., Patel P.A., Shannon K.M. et al.. Predictors of myocardial recovery in pediatric tachycardia-induced cardiomyopathy// *Heart Rhythm.* – 2014. – Vol. 11, Issue 7. – P. 1163-1169. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.023>.
35. Papadopoulou M., Tramma D., Thomaidis K., Papadopoulou-Legbelou K. Tachycardia induced cardiomyopathy in an infant with atrial flutter: A challenging but reversible cause of heart failure//*Pediatrics and Neonatology* – 2019. – Vol. 60. – Issue 4. – P. 477-478. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.002>.

36. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement// *Europace*. – 2013. – Vol. 15. – P. 1337–1382.
37. Saul P. J, Kanter R.J., Abrams D. et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: developed in partnership with the pediatric and congenital electrophysiology society (PACES) and the heart rhythm society (HRS) // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13, No. 6. – P. 251-289.
38. Chiu S.N., Lu C.W., Chang C.W. et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in infants and toddlers // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, No. 9. – P. 1717-1721.
39. Akdeniz C., Ergul Y., Kiplapinar N., Tuzcu V. Catheter ablation of drug resistant supraventricular tachycardia in neonates and infants // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol. 20, No. 3. – P. 241-246.
40. Jiang H.E., Li X.M., Li Y.H. et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Catheter Ablation of Tachyarrhythmias in 123 Children Under 3 Years of Age // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 39, No. 8. – P.792-796.
41. Ozaki N., Nakamura Y., Suzuki T. et al. Safety and Efficacy of Radiofrequency Catheter Ablation for Tachyarrhythmia in Children Weighing Less Than 10 kg.//*Pediatr Cardiol.*- 2018.- Vol. 39,N 2.-P.384-389.
42. Backhoff D., Klehs S., Müller M.J. et al. Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular pathways in infants and toddlers  $\leq 15$  kg. // *Pediatr. Cardiol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 892–898.
43. Thomas P.E., Macicek S.L. Catheter Ablation to Treat Supraventricular Arrhythmia in Children and Adults With Congenital Heart Disease: What We Know and Where We Are Going // *Ochsner. J.* – 2016. – Vol. 16, No. 3. – P.290-296.
44. Zhang Q.Y., Ye Q., DU J.B., Li W.Z. The value of the New York University Pediatric Heart Failure Index in chronic heart failure in children // *Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi.* – 2010. – Vol. 48. – P. 703–707.