

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(Томский НИМЦ)

УДК 616.1

Рег. № НИОКТР: АААА-А17-117052310075-0

Рег. № ИКРБС

УТВЕРЖДАЮ

Директор Томского НИМЦ

Член-корр. РАН



В.А. Степанов

«20» января 2020 г.

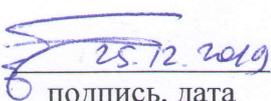
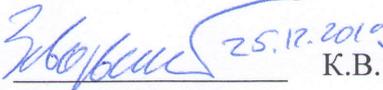
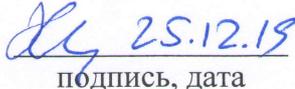
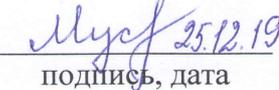
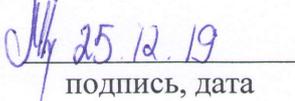
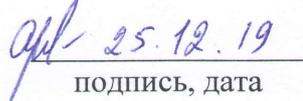
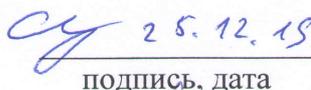
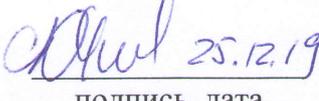
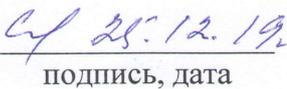
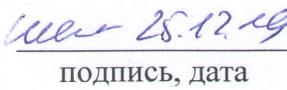
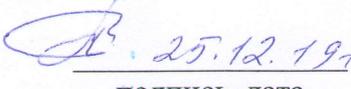
ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ СПОСОБОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ
(заключительный)

Руководитель НИР,
директор НИИ кардиологии
Томского НИМЦ, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН

С.В. Попов

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР Директор НИИ кардиологии, д-р мед. наук, профессор, академик РАН	 подпись, дата 25.12.19	С.В. Попов (введение, заключение)
Ответственный исполнитель Ведущий научный сотрудник, д-р. мед. наук	 подпись, дата 25.12.2019	Р.Е. Баталов (раздел 1-3, заключение)
Исполнители:		
Заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, д- р. мед. наук	 подпись, дата 25.12.19	С.А. Афанасьев (раздел 3, 4)
Заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, д-р. мед. наук	 подпись, дата 25.12.2019	К.В. Завадовский (раздел 6)
Научный сотрудник, канд. мед. наук	 подпись, дата 25.12.19	М.С. Хлынин (раздел 5, 7)
Научный сотрудник, канд. мед. наук	 подпись, дата 25.12.19	Э.Ф. Муслимова (раздел 4)
Младший научный сотрудник, канд. мед. наук	 подпись, дата 25.12.19	М.А. Киргизова (раздел 8, 9)
Младший научный сотрудник	 подпись, дата 25.12.19	Е.А. Арчаков (раздел 4)
Младший научный сотрудник	 подпись, дата 25.12.19	А.В. Сморгон (раздел 2)
Врач, канд. мед. наук	 подпись, дата 25.12.19	С.Ю. Усенков (раздел 2)
Врач, канд. мед. наук	 подпись, дата 25.12.19	Г.М. Савенкова (раздел 9)
Аспирант	 подпись, дата 25.12.19	А.Е. Шелемехов (раздел 1)
Нормоконтроль	 подпись, дата 25.12.19	Л.В. Понгольская

РЕФЕРАТ

Отчет 118 с., 23 рис., 32 табл., 91 источн., приложение 1.

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

Объект исследования – взрослые пациенты с фибрилляцией предсердий, желудочковыми тахикардиями, сердечной недостаточностью, синдромом слабости синусового узла, предсердными тахиаритмиями, подвергшиеся медикаментозному и интервенционному лечению.

Цель работы – разработать инновационные гибридные технологии и оптимизировать существующие интервенционные технологии лечения предсердных и желудочковых аритмий, а также сердечной недостаточности на основе изучения фундаментальных аспектов воспалительных, нейрогуморальных и генетических механизмов развития сложных нарушений ритма сердца.

Воспалительные изменения и вирусная инфекция, а также динамика данных показателей не являются факторами риска развития рецидива аритмии. Выраженность фиброзных, воспалительных изменений и наличием вирусных антигенов, могут свидетельствовать о существенном вкладе воспаления в развитие фибрилляции предсердий. Снижение скорости деформации устьев легочных вен по результатам speckle-tracking эхокардиографии, более чем на 6% и скорости деформации на 8% и более после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции легочных вен. Катетерная абляция персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла и сахарным диабетом 2 типа не уступает по эффективности и безопасности у пациентов без сахарного диабета, но более успешна при достижении целевого уровня гликированного гемоглобина.

Возможность использовать сочетанное эпи-эндокардиальное картирование предсердных эктопических и реципрокных тахиаритмий позволяет с высокой точностью (93,7%) определить источник и уязвимый участок аритмии.

Использование радионуклидных методов исследования для отбора и прогнозирования результатов КРТ позволяет оценить, прогнозировать и улучшить эффективность терапии.

Степень внедрения – 25 статьи. Получено 2 патента и 1 приоритет на изобретение. Разработаны и внедрены в практическую деятельность 7 медицинских технологий.

СОДЕРЖАНИЕ

Реферат	3
Содержание	4
Определения, обозначения, сокращения.....	5
Введение.....	6
Основная часть.....	14
Глава 1. Материал и методы исследования	14
Глава 2. Результаты собственных исследований.....	21
2.1 Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде	21
2.2 Применение Speckle-Tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен.....	34
2.3 Динамика симпатического и парасимпатического тонуса после интервенционного лечения фибрилляции предсердий	37
2.4 Эффективность радиочастотной абляции фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла, скорректированным электрокардиостимулятором и сахарным диабетом II типа	44
2.5 Особенности распространения возбуждения у пациентов с предсердными нарушениями ритма сердца, по результатам неинвазивного поверхностного картирования и трехмерной реконструкции сердца, и эффективность интервенционного лечения предсердных тахитаритмий	63
2.6 Эффективность лечения тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с неишемической кардиопатией, имплантированными устройствами для профилактики внезапной сердечной смерти и кардиоресинхронизирующей терапией.	69
2.7 Зависимость возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов в остром периоде первичного инфаркта миокарда от степени поражения коронарного русла и подходов к реваскуляризации	80
2.8 Эффективность и безопасность использования антикоагулянтной терапии в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда, изолированно и в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен	90
2.9 Эффективность и безопасность применения новых оральных антикоагулянтов после имплантации устройств для кардиоресинхронизирующей терапии	94
Заключение.....	103
Список использованных источников	106
Приложение А	114

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

ААТ	– антиаритмическая терапия
АВ	– атрио-вентрикулярный
ВСЭхоКГ	– внутрисердечная эхокардиография
ВЭМ	– велоэргометрия
КА	– криоабляция
КС	– коронарный синус
ЛВ	– легочная вена(ы)
ЛВЛВ	– левая верхняя легочная вена
ЛЖ	– левый желудочек
ЛНЛВ	– левая нижняя легочная вена
ЛП	– левое предсердие
МПП	– межпредсердная перегородка
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НРС	– нарушение ритма сердца
ПВЛВ	– правая верхняя легочная вена
ПНЛВ	– правая нижняя легочная вена
ПП	– правое предсердие
ПЭС	– предсердная экстрасистолия
РЧА	– радиочастотная абляция
СКТ	– спиральная компьютерная томография
СУ	– синусовый узел
СССУ	– синдром слабости синусового узла
ТП	– трепетание предсердий
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ЭКВ	– электрическая кардиоверсия
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭКС	– электрокардиостимулятор
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ	– эхокардиография
STE	– Speckle-tracking эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Сердечные аритмии сопутствуют большинству кардиологических заболеваний, а кроме того, являются основной причиной смерти пациентов с сердечно-сосудистой патологией, причем 5-10% больных умирает внезапно. Данные популяционных исследований показывают, что 35 – 45% аритмий это фибрилляция и трепетание предсердий, 10 – 15% желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Данные крупных исследований свидетельствуют о том, что главной причиной развития аритмий являются ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда (от 70 до 80%), дилатационная кардиомиопатия (от 20 до 30%), воспалительные заболевания сердца (10 - 20%). Интенсивное развитие фармакологических и интервенционных способов лечения не привело к снижению заболеваемости аритмиями, а напротив, их количество продолжает расти, и это ведет к увеличению кардиологической смертности, удлинению сроков госпитализации, повышению общих затрат на систему здравоохранения. Современные кардиология и аритмология пока не в состоянии разрешить 3 крупные проблемы: фибрилляция предсердий (ФП), желудочковые аритмии в связке с внезапной сердечной смертью, сердечной недостаточностью.

Известно, что важной частью патофизиологии ФП является ремоделирование предсердий, которое имеет три основных компонента: структурный, электрический и механический (Schoonderwoerd A., et al., 2005). Немаловажной частью структурного ремоделирования являются процессы воспаления. Так, в работе D. Lau et al. в 2014 г. была выявлена воспалительная инфильтрация в миокарде предсердий у пациентов с изолированной ФП. Еще одним доказательством связи ФП и воспаления является увеличение концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови, таких как С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли- α , интерлейкины и цитокины (Psychari S.N., et al., 2010). Кроме того, уровень сывороточных маркеров воспаления увеличивался как у пациентов с изолированной ФП, так и с ФП, ассоциированной с основным заболеванием (Lau D., et al., 2010). Однако объяснить появление клеточной инфильтрации и увеличение маркеров воспаления только наличием ФП без присутствия инфекционного агента невозможно.

Нередко под диагнозом «идиопатическая ФП» кроется нераспознанное поражение миокарда определенной этиологии, и одной из наиболее частых причин является хронический миокардит, протекающий без ярких клинических проявлений (Frustaci A., et al., 1997). Подтверждение активного миокардита, наличие которого можно заподозрить по совокупности минимальных клинических и лабораторно-инструментальных признаков с

помощью эндомикардиальной биопсии дает основание с успехом проводить противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

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

Известно, что вегетативная нервная система играет значимую роль в появлении, поддержании и прекращении ФП. Ее влияние рассматривается как совокупность прямых и непрямых эффектов вегетативной нервной системы на специализированную проводящую ткань сердца, миокард, барорецепторы и сосуды сердца (Мясников А.Л., 1965; Беленков, Ю.Н., 2000; Lefrowitz RJ, 2000). Нарушение иннервации сердца может являться прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении многих сердечно-сосудистых заболеваний (Inoue H, 1987; Schwartz PJ, 1992). Возможность развития ФП не является результатом активности симпатического или парасимпатического звена, а является результатом их комплексного воздействия. Тем не менее, несмотря на бурное прогрессирование фундаментальных исследований, значение симпато-вагусного дисбаланса в патогенезе развития желудочковых и наджелудочковых аритмий и его влияние на функциональное состояние миокарда, а также методы его коррекции при сердечно-сосудистых заболеваниях практически не изучены. Таким образом, выраженность дисбаланса между звеньями вегетативной нервной системы может играть существенную роль в оценке прогноза лечения ФП. Определение баланса между симпатической и парасимпатической иннервацией сердца с использованием методов радионуклидной визуализации в сочетании с определением полиморфизма генов и, соответственно, кодируемых ими $\beta 1$ -адренорецепторов у пациентов до и после интервенционного лечения, позволит прогнозировать результат лечения.

В настоящее время установлено, что механизмы повреждения сократительной функции сердца, так или иначе, связаны с нарушением внутриклеточного гомеостаза ионов кальция (Lehnart S.E. et al., 2009; Ward ML et al., 2011). Осцилляции Ca^{2+} внутри клетки играют определяющую роль в процессах электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, а, соответственно, и сократительной активности целого сердца. Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта Ca^{2+} в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СПР) (Franzini-Armstrong C., 1999). Кальций транспортирующие системы СПР осуществляют связывание и перенос этого иона внутри СПР. Так, Ca^{2+} -АТФ-аза (SERCA2a) СПР участвует в процессах обратного захвата Ca^{2+} ,

белок -кальсеквестрин обеспечивает связывание Ca^{2+} внутри СПР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их освобождение из СПР (Heinzel F.R. et al., 2011). Известно, что в процессе ремоделирования миокарда и развития сердечной недостаточности уровень Ca^{2+} -АТФ-азы снижается, что снижает эффективность работы систем, ответственных за удаление Ca^{2+} из миоплазмы. В результате этого возникает перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, что повышает риск возникновения аритмий. Ремоделирование кардиомиоцитов приводит к изменению структуры рианодиновых рецепторов (Bround M.J. et al., 2013; Galfré E. et al., 2012; Shan J. et al., 2010). Эти изменения являются причиной дестабилизации рианодиновых рецепторов в закрытом состоянии, что вызывает формирование диастолического тока утечки Ca^{2+} (Fauconnier J. et al., 2011; Di Carlo M.N. et al., 2014). Такие кальциевые «волны» могут индуцировать деполяризацию мембраны и, соответственно, триггерную активность кардиомиоцитов. Ремоделированные таким образом клетки рабочего миокарда способны стать очагами эктопического возбуждения и/или мостиками аномального проведения возбуждения.

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

В последнее время все больше исследователей проявляют интерес к неинвазивному поверхностному картированию предсердных аритмий, что в первую очередь обусловлено активным внедрением в клиническую практику методов интервенционного лечения нарушений ритма сердца. Однако для успешного применения последних технологий необходима точная топическая диагностика аритмогенного очага. Существующие методики, основанные на анализе 12-канальной ЭКГ, применении поверхностной магнитокардиографии, тканевого доплеровского картирования, равновесной томоэнцефалографии с мечеными эритроцитами, показывают достаточно высокую специфичность и чувствительность в плане определения принадлежности аритмогенного

фокуса к тем или иным анатомическим зонам сердца. Однако размер этих зон достаточно большой, и поэтому точно локализовать аритмогенный фокус невозможно.

Новые возможности диагностики предсердных аритмий открывают методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности, на решении обратной задачи электрокардиографии. Однако, несмотря на определенные успехи, достигнутые в этом направлении рядом научно-исследовательских групп, остаются актуальными задачи разработки более эффективных методов решения обратной задачи электрокардиографии и совершенствования методов электрофизиологической диагностики на ее основе.

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

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и необходимостью частых госпитализаций представляет собой значительную статью расходов общественного здравоохранения. Среди кардиомиопатий неишемического генеза наиболее распространенной формой является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), частота встречаемости которой среди больных с ХСН III-IV функциональных классов по NYHA отмечается приблизительно в 5% случаев (Cleland J.G., 2003). Дилатация полостей сердца может сопровождаться развитием диссинхронии миокарда, которая в свою очередь приводит к повышению энергозатрат и ещё более усугубляет нарушения сократительной функции левого желудочка. Кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) в результате нормализации фазовой структуры сердечного цикла приводит к повышению контрактильной способности миокарда, что проявляется улучшением гемодинамических показателей, клинического статуса, а также к уменьшению количества госпитализаций и

смертности больных ХСН. Наиболее эффективен данный вид интервенционного вида лечения у пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии. Однако, несмотря на успешную имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства (КРУ), у 25-30% больных пациентов КРТ не приводит к ожидаемому эффекту (Leckercq 2002, Abraham, 2002). В связи с этим, поиск дополнительных предикторов эффективности кардиоресинхронизирующей терапии является актуальным вопросом современной кардиологии и лучевой диагностики.

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

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 аритмий, а также сердечной недостаточности на основе изучения фундаментальных аспектов воспалительных, нейрогуморальных и генетических механизмов развития сложных нарушений ритма сердца.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с воспалительными заболеваниями миокарда, выявленными по результатам эндомикардиальной биопсии, и оценить исходы лечения в проспективном исследовании.

2. Оценить эффективность РЧА фибрилляции предсердий на основании совместного применения электрофизиологических методов и определения изменений деформации ткани по результатам внутрисердечного ультразвукового исследования и разработать критерии для их интраоперационного использования.
3. Оценить динамику симпатического и парасимпатического тонуса после интервенционного лечения фибрилляции предсердий, используя комплекс методов радионуклидной индикации, а также определить зависимость адренореактивности организма от тонуса вегетативной нервной системы и полиморфного варианта гена $\beta 1$ -адренорецепторов.
4. Оценить эффективность РЧА фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла, скорректированного электрокардиостимулятором, по результатам удаленного наблюдения, а также с сахарным диабетом II типа, в связи с полиморфизмом генов Ca^{2+} -транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума (Ca^{2+} -АТФ-азы, риаудиновых рецепторов кальсиквестрина).
5. Оптимизировать способы лечения и оценить эффективность интервенционного лечения предсердных тахикардий на основе изучения особенностей распространения возбуждения по результатам неинвазивного поверхностного картирования и трехмерной реконструкции сердца.
6. Изучить эффективность лечения тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с неишемической кардиопатией, после имплантации устройств для профилактики внезапной сердечной смерти и кардиоресинхронизирующей терапии, в зависимости от наличия диссинхронии, позиции электродов и функции правого желудочка, с применением методов радионуклидной индикации изучить состояние миокардиальной перфузии, внутри- и межжелудочковой диссинхронии, а также исследовать процессы ремоделирования миокарда у этих пациентов в отдаленном периоде и разработать алгоритм их лечения.
7. Изучить зависимость возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов в остром периоде первичного инфаркта миокарда от степени поражения коронарного русла и подходов к реваскуляризации, а также выявить пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти, нуждающихся в длительной антиаритмической терапии и установке имплантируемых устройств в ранние и отдаленные сроки.
8. Изучить эффективность и безопасность использования антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда, изолированно и в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен, а также после комбинированного этапного подхода, при котором в качестве второго этапа используется

эндокардиальное вмешательство, выявить частоту неврологических, сердечно-сосудистых, геморрагических осложнений.

9. Изучить эффективность и безопасность применения новых оральных антикоагулянтов у больных с тяжелой левожелудочковой дисфункцией ишемического и неишемического генеза и фибрилляцией предсердий после имплантации устройств для кардиоресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе «Научно-исследовательского института кардиологии», г. Томск (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.

В исследование включено 725 пациентов с предсердными и желудочковыми тахикардиями в возрасте от 18 до 75 лет, обследованных в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, которым были проведены необходимые интервенционные вмешательства в соответствии с показаниями и необходимостью (таблица 1). Исследование является открытым нерандомизированным клиническим проспективным, с глубиной проспекции от 6 до 12 мес. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание – ПЦР-полимеразно-цепная реакция; МРТ – магнитно-резонансная томография; ИГХ-иммуно-гистохимическое исследование; АКШ-аортокоронарное шунтирование..

Критерии исключения больных из исследования:

- Нестабильная стенокардия.
- Перенесенный инфаркт миокарда (менее 3 мес.).
- Лица, злоупотребляющие алкоголем, с лекарственной или наркотической зависимостью.
- Наличие психических заболеваний, которые могут неблагоприятно повлиять на оценку исследования.
- Признаки выраженной почечной или печеночной патологии.

Методы исследования

1. Клиническое обследование пациентов. Проспективное наблюдение по основным контрольным точкам.
2. Стандартная Эхо-КГ.
3. Суточное мониторирование ЭКГ.
4. Оценка физической толерантности посредством и велоэргометрии.
5. Тест 6-минутной ходьбы.
6. Селективная коронарография и левая венгерулография (по необходимости).
7. Эндокардиальное электрофизиологическое исследование, радиочастотная и криоабляция аритмий.
8. Эндокардиальная трехмерная реконструкция полостей сердца с оценкой амплитуды потенциалов и распространения возбуждения.
9. Поверхностная трехмерная реконструкция сердца с созданием воксельных и полигональных моделей.
10. Компьютерная рентгеновская томография с трехмерной реконструкцией полостей.
11. Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонетрил (^{99m}Tc -МИБИ) и ^{123}I -метайодбензилгуанидин (^{123}I -МИБГ).
12. Метаболическая томосцинтиграфия миокарда с ^{123}I -Фенилметилпентадекановой кислотой (^{123}I -ФМПДК)

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. Рентгеновский компьютерный томограф.
5. Система суточного мониторинга ЭКГ Shiller.
6. Гамма-камера «Forte» (Philips Medical Systems, Netherlands); 2. Аппаратно-программный комплекс «Амикард» (Амикард, Россия).
7. Радиофармпрепараты для оценки метаболизма жирных кислот в миокарде ^{123}I -фенилметилпентадекановая кислота (^{123}I -ФМПДК), ^{123}I -метайодбензилгуанидин (^{123}I -МИБГ), для оценки перфузии миокарда $^{99\text{mTc}}$ -метоксиизобутилизонитрил ($^{99\text{mTc}}$ -МИБИ).
8. speckle-tracking ЭхоКГ.

Таблица 1 – Объем выборки больных включенных в исследование

Характеристика больных	разделы исследования									Всего
	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	
n	41	50	47	159	63	88	140	44	93	725
Возраст (лет)	41,7±9,2	54,9±8,3	62,1±9,4	58,9±14,8	60,1± 13,3	55,3±12,7	64,1±7,8	63,5±7,8	59,7±10,6	53,6±7,4
Диагноз основного заболевания:	-									
Ишемическая болезнь сердца	-	-	-	24	15	-	-	-	43	82
Артериальная гипертензия	-	30	-	45	30	-	-	-	-	105
Сочетание ишемической и гипертонической болезни	-	14	47	56	-	-	140	44	-	301
Идиопатические нарушения ритма сердца	41	6	-	34	18	-	-	-	-	99
Неишемическая кардиомиопатия	-	-	-	-	-	88	-	-	49	137

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, компьютерной суточной тонометрии, коронаровентрикулографии, гистологического исследования биоптатов эндо-миокарда, чреспищеводного 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 технологию 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 мультиспиральную КТ-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 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.

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) проводилось на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия). Трёхмерное электроанатомическое картирование выполняли с применением навигационной системы CARTO 3, (Biosense Webster, США), с использованием интегрированного пакета программ FAM. В качестве аблационного 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 рентгеноперационной. 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 КС. Электрод также использовался для проведения диагностической ЭКС 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 аблационные электроды, набор которых зависел от методики проводимой РЧА. Непосредственно после пункции МПП начинали вводить раствор гепарина. Введение продолжалось на всем протяжении процедуры.

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 Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от динамики гистологических изменений в миокарде

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее часто встречающихся предсердных нарушений ритма сердца. ФП ассоциирована с увеличением риска ишемического инсульта в 6 раз и в 2 раза риска внезапной сердечной смерти при наличии факторов риска [1]

Для данного вида аритмии, к сожалению, не выявлено этиологического фактора, поэтому лечение ФП остается сложным вопросом для современной кардиологии. На настоящий момент разработан интегрированный подход к лечению ФП, включающий в себя лечение основного заболевания, профилактику развития ишемических инсультов с помощью использования антикоагулянтной терапии, и непосредственно лечение самой аритмии.

Долгое время в лечении ФП применялись только антиаритмические препараты (ААП). Однако, ввиду ограниченного спектра лекарственных средств, их потенциально проаритмогенного действия, ограничений в использовании и противопоказаний, возможность и эффективность медикаментозной терапии остается низкой.

Развитие интервенционных методов лечения, и в частности радиочастотной изоляции устьев легочных вен (ЛВ), позволило с высокой эффективностью устранять ФП. Накопленные к настоящему времени многочисленные данные позволяют заключить, что у больных с пароксизмальной формой ФП метод радиочастотной абляции (РЧА) является более эффективным, чем медикаментозная терапия (Wazni O.M. et al., 2005; Pappone C. et al., 2006; Noheria A. et al., 2008). В целом, сохранения синусового ритма после процедуры РЧА в течение года удается достичь у 64-86% пациентов с пароксизмальной ФП, и у 41-62% с персистирующей и постоянной формами аритмии (Ревешвили А.Ш. и др., 2005; Ардашев А.В. и др., 2008; Барсамян С.Ж. и др., 2012; Kosak A.Y., 2000; Haissaguerre M. et al., 2000). Вместе с тем постоянно совершенствующиеся техника операции, хирургические расходные материалы и навигационные приборы, а также мастерство хирургов позволяют достичь общей эффективности до 70% без применения антиаритмической терапии и около 80% - при применении таковой (Cappato R. et al. 2005; Cappato R. et al., 2010). По данным ряда исследований данный показатель достигает 70-80%.

В связи с тем, что ФП полиэтиологична, а патогенез развития и прогрессирования аритмии многогранен, на эффективность катетерного лечения оказывает влияние большое количество факторов. К неблагоприятным факторам относятся персистирующая и

длительно персистирующая формы аритмии, ожирение, синдром обструктивного ночного апноэ, пожилой возраст, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, увеличение размеров ЛП более 60 мл, наличие фиброза ЛП и длительность аритмического анамнеза [2-5].

У части пациентов не удается установить основное заболевание, которое приводит к развитию ФП, поэтому аритмия называется «идиопатической», но данный термин является условным и требует более детального определения факторов, влияющих на эффективность катетерного лечения [6]. Возможными причинами развития аритмии и рецидивирования после интервенционных вмешательств могут быть гистологические изменения в миокарде, в том числе и воспалительного характера. Хронический миокардит протекает незаметно, и единственным признаком заболевания может быть возникшее нарушение ритма сердца [7]. Ряд авторов сходятся во мнении, что воспаление миокарда является нераспознанной причиной развития нарушений ритма сердца и ФП в частности [8].

Единственным достоверным способом диагностики воспалительных изменений является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) [9]. Поэтому их оценка позволит выявить патогенез, этиологию и предикторы эффективности катетерного лечения ФП.

В связи с вышесказанным, целью данного раздела исследования было изучение эффективности катетерного лечения в зависимости от гистологических изменений в миокарде и их динамики у пациентов с «идиопатической» формой ФП.

Материалы и методы

В исследование включен 41 пациент с «идиопатической» формой ФП, средний возраст $41,7 \pm 9,2$ лет. Среди них 35 (85,4%) мужчин и 6 (14,6%) женщин. Средняя продолжительность аритмического анамнеза составила $5,0 \pm 3,9$ лет. Пароксизмальная форма ФП выявлена у 16 (39%) пациентов, персистирующая – у 12 (29,3%), длительно персистирующая – у 13 (31,7%). Всем пациентам выполнено стандартное клиническое обследование. Данных за наличие заболеваний, потенциально способных привести к развитию аритмии, выявлено не было. В случае выявления патологических изменений по результатам обследования пациент из исследования исключался. Все пациенты на амбулаторном этапе принимали антиаритмические препараты, в 35,6% случаев это был амиодарон, в 10,2% – соталол, в остальных 54,2% – пропafenон.

Всем пациентам выполнено интервенционное лечение ФП. Проведена радиочастотная изоляция устьев ЛВ вен с использованием нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 EP (Biosense Webster, США), выполнена ЭМБ. Образцы эндомикарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине не более 24

часов. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, толлуидиновым синим. У пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Проводилось иммуногистохимическое исследование для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов. Использовали следующие антитела: поликлональные кроличьи антитела к CD3, к вирусу простого герпеса 2 типа (ВПГ2), моноклональные мышинные антитела к CD45, к CD68, к VP-1 протеину энтеровируса (ЭВ), к аденовирусу (АВ), к раннему ядерному протеину цитомегаловируса (ЦМВ), поликлональные мышинные антитела к парвовирусу (ПВ) В19, кроличьи моноклональные к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ1), к вирусу простого герпеса 6 типа (ВПГ6), к вирусу Эбштейн-Барра (ЭБ), моноклональные кроличьи антитела (Cell Marque, DAKO). При проведении исследования с антителами к CD3, CD68, ПВ В19, АВ, ЦМВ, ВПГ1, 2 и 6, LMP антигену вируса ЭБ использовали высокотемпературную демаскировку антигенов.

Для визуализации исследуемых антигенов использовали поливалентную систему детекции HRP DAB (Spring BioScience). Гистологические препараты исследовались на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioImager M2 Zeiss. Морфологическая верификация миокардита проводилась в соответствии с Марбургским соглашением 1997 г. [10]. Степень активности воспаления (Grading) и выраженности фиброза (Staging) оценивалась с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии (таблица 2) [11].

Таблица 2 – Классификация воспалительной кардиомиопатии

	Параметр	0 [балл]	1 [балл]	2 [балл]	3 [балл]
Grading [максимальное количество баллов 5]	Повреждение миоцитов	нет	очаговое	много очаговое	
	Интерстициальное воспаление	<7 Т-Лф [клеток/мм ²]	7 to ≤ 14 Т- Лф [клеток/мм ²]	>14 Т-Лф [клеток/мм ²]	
	Вовлечение эндокарда (воспаление, тромбоз)	нет	есть		
Staging [максимальное количество баллов 5]	Интерстициальный/за местительный фиброз	нет	10 - <20 % площади среза	20 - ≤40 % площади среза	>40% площади среза
	Субэндокардиальный фиброз	нет	есть		
	Фиброэластоз эндокарда	нет	есть		

В течение трех мес. после проведенного оперативного лечения все пациенты принимали антиаритмическую и антикоагулянтную терапию. Через 6 мес. пациенты были повторно госпитализированы. Выполнена биопсия миокарда с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Эффективность лечения оценивалась через 12 мес.

Результаты и обсуждение

По итогам наблюдения в течение 12 мес. общая эффективность катетерного лечения составила 68% (рисунок 2). В зависимости от результатов РЧА пациенты были разделены на 3 группы: 1 – отсутствие ФП, 2- развитие рецидива аритмии в течение первых 3 мес. наблюдения, 3 – развитие рецидива аритмии после 3 мес. наблюдения. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3. Согласно полученным данным, по клиническим признакам группы не имели статистических различий и были сопоставимы между собой.

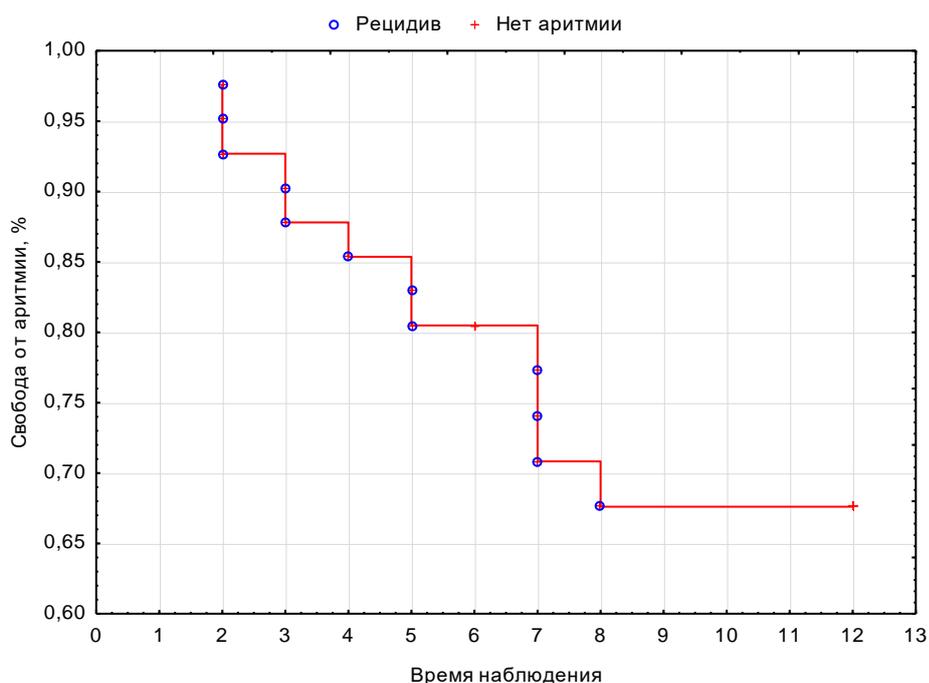


Рисунок 2 – Кривая выживаемости Каплана-Майера свободы от аритмии

Гистологические критерии лимфоцитарного миокардита (ЛМ) (рисунок 3) в группе 1 выявлены у 51,7% пациентов, тогда как в группе 2 и 3 у 40,0% и 42,9%, соответственно (таблица 4). Независимо от наличия гистологических критериев миокардита, все биоптаты были оценены с учетом показателей активности воспалительного процесса согласно классификации воспалительной кардиомиопатии (Grading). При межгрупповом сравнении оказалось, что статистически значимых различий

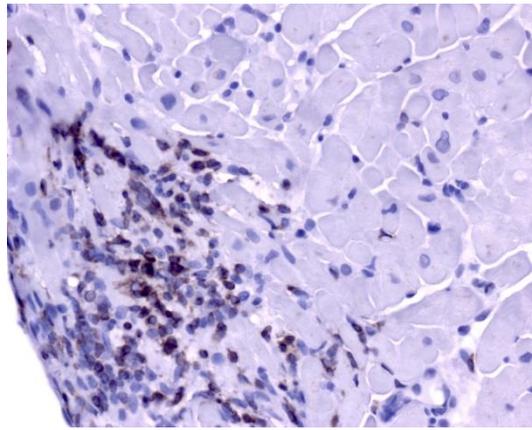
по частоте встречаемости каждого из учитываемых признаков нет. Количество пациентов с активностью воспаления от 0 до 4 баллов в исследованных группах статистически значимо не различалось. Активность 5 баллов обнаружена только у одного пациента группы 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Пациенты, n(%)	29 (70,7%)	5 (12,2%)	7 (17,1%)	
Пол				
Мужчины, n(%)	24 (82,8%)	4 (80,0%)	7 (100%)	p>0,5
Женщины, n(%)	5 (17,2%)	1 (20,0%)	-	p>0,5
Возраст, лет *	42,0 (35,0;49,0)	40 (36,0;43,0)	37 (31;043,0)	p>0,5
Аритмический анамнез, лет*	4,0 (2,0;7,0)	2,0 (2,0;3,0)	7,0 (1,0;9,0)	p>0,5
Форма аритмии				
Пароксизмальная, n(%)	11 (37,9%)	1 (20,0%)	4 (57,1%)	p>0,5
Персистирующая, n(%)	8 (27,6%)	2 (40,0%)	2 (28,6%)	p>0,5
Длительно персистирующая, n(%)	10 (34,5%)	2 (40,0%)	1 (14,3%)	p>0,5
ЛП, мм *	40,0 (36,0;43,0)	38,0 (35,0;40,0)	41,0 (36,0;43,0)	p>0,5
ПЖ, мм*	24,0 (20,0;26,0)	23,0 (20,0;23,0)	25,0 (21,0;26,0)	p>0,5
КДР, мм *	49,0 (46,0;53,0)	50,0 (48,0;51,0)	50,0 (46,0;57,0)	p>0,5
КСР, мм *	32,0 (29,0;37,0)	35,0 (30,0;36,0)	33,0 (29,0;38,0)	p>0,5
ФВ (М), %*	66,0 (66,0;67,0)	64,0 (59,0;67,0)	61,0 (57,0;65,0)	p>0,5
ФВ (В), %*	65,0 (55,0;67,0)	63,0 (61,0;66,0)	67,0 (57,0;68,0)	p>0,5
МЖП, мм*	9,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	9,0 (9,0;10,0)	p>0,5
ЗСЛЖ, мм *	9,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	9,0 (9,0;10,0)	p>0,5
КДО, мл*	111,0 (96,0;127,0)	120,0 (101,0;128,0)	116,0 (96,0;155,0)	p>0,5
КСО, мл*	39,0 (33,0;55,0)	37,0 (34,0;50,0)	42,0 (33,0;58,0)	p>0,5
ИММ*	78,0 (68,0;95,0)	84,0 (80,0;87,0)	88,0 (78,0;97,0)	p>0,5
СДПЖ, мм рт.ст.*	28,0 (24,0;30,0)	29,0 (24,0;33,0)	23,0 (22,0;33,0)	p>0,5

Примечание – * – Данные представлены в виде Ме [Q1;Q3], 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.

Через 6 мес. по результатам ЭМБ критерии ЛМ наблюдались во всех группах: в группе 1 - у 48,2% пациентов, в группе 2 – у 20,0%, в группе 3 – у 57,1% (таблица 5).



Активный лимфоцитарный миокардит. Инфильтрация миокарда CD3+ клетками. х400, окраска Гематоксилин-Эозин.

Рисунок 3 – Результаты иммуногистохимического исследования

Несмотря на то, что отмечалась тенденция к снижению количества пациентов в группе 1 и 2 с активным ЛМ, в группе 3 доля пациентов наоборот увеличилась, но при этом достоверных различий между группами выявлено не было. В группе 1 отмечалось преимущественно увеличение активности воспалительного процесса согласно классификации воспалительной кардиомиопатии (Grading) – 48,3%, у 6 пациентов при отсутствии критериев ЛМ в первичной ЭМБ выявлены признаки активного процесса через 6 мес. В группе 2 и 3 преобладало снижение активности воспаления, 40,0% и 42,8% соответственно. Только у одного пациента в группе 2 были выявлены критерии активного ЛМ при отсутствии таковых в первичной ЭМБ. Статистически значимых различий между группами по данному показателю не выявлено, как и по остальным исследуемым показателям. Также при оценке динамики показателей по группам достоверных изменений не выявлено ($p < 0,05$).

У всех пациентов выявлен фиброз миокарда различной степени выраженности от 2 до 5 баллов (рисунок 4). Преобладал заместительный субэндокардиальный фиброз и фиброэластоз миокарда, от 20% до 40%, 3 и 4 степени выраженности, но статистических различий не было выявлено (таблица 6).

Таблица 4 – Характеристика гистологических изменений

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Наличие критериев лимфоцитарного миокардита n(%)	15 (51,7%)	2 (40,0%)	3 (42,9%)	$p_1=0,62, p_2=0,67$ $p_3=0,92$
Активность воспалительного процесса в баллах (Grading)				
0 n(%)	7 (24,1%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,84, p_2=0,22,$ $p_3=0,79$
1, n(%)	8 (27,6%)	2 (40,0%)	3 (42,9%)	$p_1=0,57, p_2=0,43,$ $p_3=0,92$
2, n(%)	6 (20,7%)	-	1 (14,3%)	$p_1=0,26, p_2=0,37,$ $p_3=0,37$
3, n(%)	5 (17,2%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,88, p_2=0,85, p_3=0,79$
4, n(%)	3 (10,3%)	1 (20,0%)	-	$p_1=0,88, p_2=0,48, p_3=0,6$
5, n(%)	-	-	1 (14,3%)	$p_2=0,03, p_3=0,38$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n(%)	8 (27,6%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,72, p_2=0,46,$ $p_3=0,79$
Очаговый, n(%)	14 (48,3%)	2 (40,0%)	4 (57,1%)	$p_1=0,73, p_2=0,5, p_3=0,81$
Многоочаговый, n(%)	17 (24,1%)	2 (40,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,43, p_2=0,15,$ $p_3=0,67$
Интерстициальное воспаление				
до 7 Т клеток/мм2, n(%)	14 (48,3%)	3 (60,0%)	4 (57,1%)	$p_1=0,62, p_2=0,67,$ $p_3=0,92$
от 7 до 14 Т 14 клеток/мм2, n(%)	12 (41,4%)	1 (20,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,36, p_2=0,53,$ $p_3=0,73$
от 14 Т клеток/мм2, n(%)	3 (10,3%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,53, p_2=0,76,$ $p_3=0,76$
Вовлечение эндокарда (воспаление, тромбоз)				
Отсутствие, n(%)	21 (72,4%)	4 (80,0%)	5 (71,4%)	$p_1=0,72, p_2=0,95,$ $p_3=0,73$
Наличие, n(%)	8 (27,6%)	1 (20,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,72, p_2=0,95,$ $p_3=0,73$
Инфильтрация иммунокомпетентными клетками				
CD3, Ме [Q1;Q3]	5,0 [2,0;9,0]	3,0 [0,0;8,0]	5,0 [1,0;8,0]	$p>0,5$
CD45, Ме [Q1;Q3]	14,0 [10,0;21,0]	10,0 [9,0;14,0]	13 [10,0;23,0]	$p>0,5$
CD68, Ме [Q1;Q3]	14,0 [10,0;18,0]	15,0 [15,0;19,0]	18 [10,0;26,0]	$p>0,5$

Примечание –CD3 – Т-клетки, CD45 – активированные Т-клетки, CD68 – макрофаги, p_1 - уровень различий между группой 1 и группой 2, p_2 - уровень различий между группой 1 и группой 3, p_3 - уровень различий между группой 2 и группой 3.

Таблица 5 – Характеристика гистологических изменений через 6 месяцев

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Наличие критериев лимфоцитарного миокардита, n(%)	14 (48,2%)	1 (20,0%)	4 (57,1%)	$p_1=0,23, p_2=0,67, p_3=0,19$
Активность воспалительного процесса в баллах (Grading)				
0, n(%)	5 (17,2%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,88, p_2=0,85, p_3=0,79$
1, n(%)	11 (37,9%)	3 (60,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,35, p_2=0,64, p_3=0,77$
2, n(%)	3 (10,3%)	-	2 (28,6%)	$p_1=0,45, p_2=0,21, p_3=0,19$
3, n(%)	5 (17,2%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,88, p_2=0,85, p_3=0,79$
4, n(%)	5 (17,2%)	-	1 (14,3%)	$p_1=0,31, p_2=0,85, p_3=0,37$
5, n(%)	-	-	-	
Изменения				
Уменьшение, n(%)	7 (24,1%)	2 (40,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,45, p_2=0,32, p_3=0,92$
Увеличение, n(%)	14 (48,3%)	1 (20,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,23, p_2=0,34, p_3=0,73$
Нет, n(%)	8 (27,6%)	2 (40,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,57, p_2=0,95, p_3=0,67$
Некроз/дегенерация миоцитов				
Отсутствие, n(%)	4 (13,8%)	1 (20,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,71, p_2=0,34, p_3=0,73$
Очаговый, n(%)	18 (62,1%)	4 (80,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,43, p_2=0,35, p_3=0,19$
Многоочаговый, n(%)	7 (24,1%)	-	2 (28,6%)	$p_1=0,21, p_2=0,8, p_3=0,19$
Интерстициальное воспаление				
до 7 Т клеток/мм ² , n(%)	15 (51,7%)	4 (80,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,23, p_2=0,67, p_3=0,19$
от 7 до 14 Т 14 клеток/мм ² , n(%)	10 (34,5%)	1 (20,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,62, p_2=0,57, p_3=0,40$
от 14 Т клеток/мм ² n(%)	4 (13,8%)	-	1 (14,3%)	$p_1=0,37, p_2=0,97, p_3=0,37$
Вовлечение эндокарда (воспаление, тромбоз)				
Отсутствие n(%)	23(79,3%)	5(100,0%)	6(85,7%)	$p_1=0,82, p_2=0,7, p_3=0,37$
Наличие n(%)	6(80,7%)	-	1(14,3%)	$p_1=0,82, p_2=0,7, p_3=0,37$
Инфильтрация иммунокомпетентными клетками				
CD3, Ме [Q1;Q3]	2,0 [0,0;10,0]	0,0[0,0;3,0]	4,0 [1,0;8,0]	$p>0,5$
CD45, Ме [Q1;Q3]	12,0 [6,0;17,0]	14,0 [8,0;16,0]	14 [8,0;17,0]	$p>0,5$
CD68, Ме [Q1;Q3]	15,0 [7,0;18,0]	12,0 [9,0;23,0]	12 [7,0;21,0]	$p>0,5$

Примечание – CD3 – Т-клетки, CD45 – активированные Т-клетки, CD68 – макрофаги, p_1 - уровень различий между группой 1 и группой 2, p_2 - уровень различий между группой 1 и группой 3, p_3 - уровень различий между группой 2 и группой 3.

При оценке гистологических результатов через 6 месяцев наблюдалась схожая картина выраженности и распространения фиброза миокарда и эндокарда (таблица 7). Как при первичном исследовании ЭМБ пациенты по отдельным показателям достоверно не отличались. Согласно анализу динамики изменений у пациентов отмечалась тенденция к увеличению степени фиброза: в группе 1 – у 48,3% пациентов, в группе 2 - у 60,0 %, в группе 3 – у 42,8%. По данному показателю группы были сопоставимы между собой. При оценке динамики показателей по группам достоверных изменений не выявлено ($p<0,05$).

Таблица 6 – Характеристика гистологических изменений

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Выраженность фиброза в баллах (Staging)				
1, n(%)	-	-	-	-
2, n(%)	3 (10,3%)	1 (20,0%)	-	$p_1=0,53, p_2=0,37, p_3=0,21$
3, n(%)	12 (41,4%)	4 (80,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,11, p_2=0,18, p_3=0,02$
4, n(%)	12 (41,4%)	-	6 (85,7%)	$p_1=0,07, p_2=0,03, p_3=0,0034$
5, n(%)	2 (6,9%)	-	-	$p_1=0,54, p_2=0,47$
Интерстициальный/заместительный фиброз				
Отсутствие, n(%)	1 (3,4%)	-	-	$p_1=0,67, p_2=0,61$
>10 to <20 %, n(%)	11(37,9%)	1(20,0%)	2(28,6%)	$p_1=0,43, p_2=0,64, p_3=0,73$
>20 to <40 %, n(%)	12(41,4%)	4(80,0%)	4(57,1%)	$p_1=0,11, p_2=0,45, p_3=0,19$
>40 %, n(%)	5(17,2%)	-	1(14,3%)	$p_1=0,31, p_2=0,85, p_3=0,37$
Субэндокардиальный фиброз				
Отсутствие, n(%)	2(6,9%)	1(20,0%)	-	$p_1=0,34, p_2=0,47, p_3=0,21$
Наличие, n(%)	27(93,1%)	4(80,0%)	7(100,0%)	$p_1=0,34, p_2=0,47, p_3=0,21$
Фиброэластоз эндокарда				
Отсутствие, n(%)	1(3,4%)	2(40,0%)	-	$p_1=0,0078, p_2=0,61, p_3=0,06$
Наличие, n(%)	28(96,6%)	3(60,0%)	7(100,0%)	$p_1=0,0078, p_2=0,61, p_3=0,06$

Примечание – p_1 - уровень различий между группой 1 и группой 2, p_2 - уровень различий между группой 1 и группой 3, p_3 - уровень различий между группой 2 и группой 3.

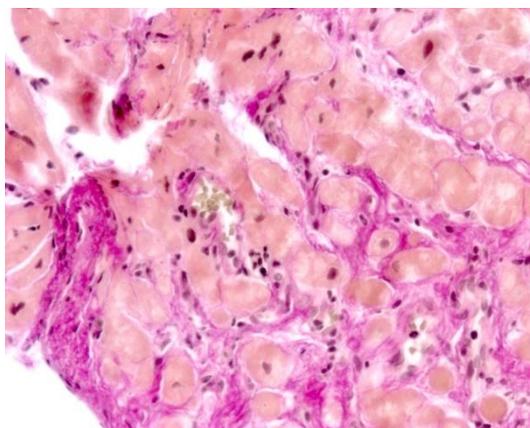


Рисунок 4 – Распространённый фиброз миокарда (более 60% от общей массы миокарда) x400, окраска по Ван-Гизону.

По результатам иммуногистохимического исследования у всех пациентов была выявлена экспрессия антигенов одного или нескольких кардиотропных вирусов различной степени от минимальной до выраженной (таблица 8). Наиболее часто встречались ЭВ антиген VP1 и антигены вируса ВПГ 6 (рисунок 5, 6), группы были статистически однородны по данному показателю. Сочетание экспрессии антигенов двух выше упомянутых вирусов регистрировалось во всех группах. В отношении экспрессии остальных вирусных антигенов и их комбинаций достоверных различий не выявлено (таблица 8). Через 6 мес. во всех группах отмечено снижение выраженности экспрессии антигенов двух наиболее часто встречающихся кардиотропных вирусов (ЭВ и ВПГ 6) (таблица 9). Снижение степени экспрессии антигенов ВПГ 6 в группе 1 выявлено у 13 (44,8%) пациентов, в группе 2 – у 1 (20,0%) (в 60,0% случаев показатель остался без изменений), в группе 3 – у 3 (42,8%). Степень экспрессии антигенов ЭВ снизилась у 12 (41,4%) пациентов в группе 1, у 3 (60,0%) в группе 2, у 5 (71,4%) в группе 3. В динамике изменения доли пациентов с экспрессией антигенов того или иного вируса были статистически не значимы.

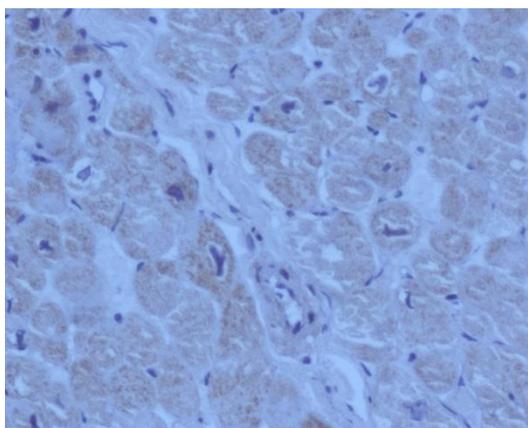


Рисунок 5 – Результаты иммуногистохимического исследования. Экспрессия энтеровирусного антигена VP1 в клетках миокарда. x400

Таблица 7 – Характеристика гистологических изменений через 6 месяцев

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Выраженность фиброза в баллах (Staging)				
1, n(%)	-	-	-	-
2, n(%)	4 (13,8%)	1 (20,0%)	-	$p_1=0,71, p_2=0,29, p_3=0,21$
3, n(%)	6 (20,7%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,97, p_2=0,70, p_3=0,79$
4, n(%)	10 (34,5%)	1 (20,0%)	4 (57,1%)	$p_1=0,52, p_2=0,26, p_3=0,19$
5, n(%)	8 (27,6%)	2 (40,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,57, p_2=0,95, p_3=0,67$

Продолжение таблицы 7				
Изменения				
Уменьшение, n(%)	7 (24,1%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,84, p_2=0,57, p_3=0,79$
Увеличение, n(%)	14 (48,3%)	3 (60,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,62, p_2=0,79, p_3=0,55$
Нет, n(%)	8 (27,6%)	1 (20,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,72, p_2=0,43, p_3=0,4$
Интерстициальный/заместительный фиброз				
Отсутствие	3 (10,3%)	-	-	$p_1=0,45, p_2=0,37$
>10 to <20 %, n(%)	7 (24,1%)	-	-	$p_1=0,21, p_2=0,14$
>20 to <40 %, n(%)	11 (37,9%)	2 (40,0%)	5 (71,4%)	$p_1=0,92, p_2=0,11, p_3=0,27$
>40 %, n(%)	8 (27,6%)	3 (60,0%)	2 (28,6%)	$p_1=0,15, p_2=0,95, p_3=0,27$
Субэндокардиальный фиброз				
Отсутствие, n(%)	3 (10,3%)	-	-	$p_1=0,45, p_2=0,37, p_3=0,86$
Наличие, n(%)	26 (89,7%)	5 (100,0%)	7 (100,0%)	$p_1=0,45, p_2=0,37, p_3=0,86$
Фиброэластоз эндокарда				
Отсутствие n(%)	1 (3,4%)	2 (40,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,0078, p_2=0,26, p_3=0,31$
Наличие n(%)	28 (96,6%)	3 (60,0%)	6 (85,7%)	$p_1=0,0078, p_2=0,26, p_3=0,31$

Примечание – p_1 - уровень различий между группой 1 и группой 2, p_2 - уровень различий между группой 1 и группой 3, p_3 - уровень различий между группой 2 и группой 3.

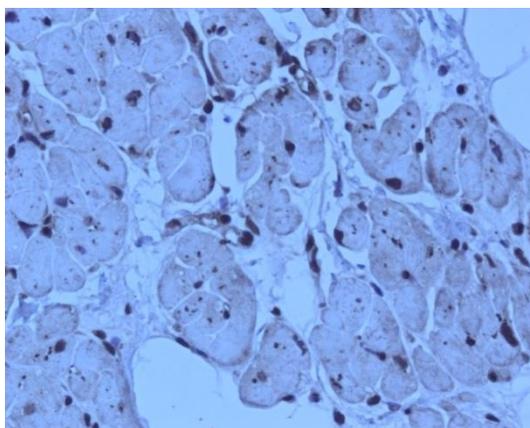


Рисунок 6 – Результаты иммуногистохимического исследования. Экспрессия антигенов вируса Герпеса 6 типа в клетках миокарда. х400

Таблица 8 – Характеристика экспрессии антигенов вирусов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов n(%)	-	-	-	-
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 2, n(%)	2 (6,9%)	-	-	$p_1=0,54, p_2=0,47$
ВПГ 6, n(%)	25 (86,2%)	4 (80,0%)	6 (85,7%)	$p_1=0,71, p_2=0,97, p_3=0,79$
ЭВ, n(%)	26 (89,7%)	5 (100,0%)	7 (100,0%)	$p_1=0,65, p_2=0,27, p_3=0,12$
ЭБ, n(%)	-	1 (20,0%)	-	
Экспрессия антигенов двух вируса				
ЭБ+ЭВ, n(%)	-	1 (20,0%)	-	$p_1=0,000, p_3=0,26$
ВПГ 2 + ВПГ 6, n(%)	1 (3,4%)	-	-	$p_1=0,67, p_2=0,61$
ЭВ+ВПГ 6, n(%)	21 (72,4%)	4 (80,0%)	6 (85,7%)	$p_1=0,72, p_2=0,46, p_3=0,79$
Экспрессия антигенов трех вирусов				
ЭВ + ВПГ 2 + ВПГ 6, n(%)	1 (3,4%)	-	-	$p_1=0,67, p_2=0,61$

Примечание – p_1 - уровень различий между группой 1 и группой 2, p_2 - уровень различий между группой 1 и группой 3, p_3 - уровень различий между группой 2 и группой 3.

По результатам корреляционного анализа взаимосвязей между эффективностью катетерного лечения, характером рецидива аритмии и исследуемыми факторами не выявлено.

В группе 1 корреляционный анализ исходных данных ЭМБ не дал значимых результатов о наличии каких либо взаимосвязей. Через 6 мес. выраженность некроза/дегенерации миоцитов и интерстициального воспаления коррелировала с экспрессией ВПГ 6 ($r=0,39, p=0,03$ и $r=0,39, p=0,03$, соответственно). Выраженность интерстициального воспаления ($r=0,50, p=0,006$) и степень фиброза миокарда (Staging). ($r=0,44, p=0,01$) коррелировала с экспрессией антигенов ЭВ. В группе 2 до проведения катетерного лечения выраженность интерстициального воспаления отрицательно коррелировала с экспрессией ВПГ 6 ($r=-0,91, p=0,02$). В группе 3 корреляционных взаимосвязей не выявлено.

Таблица 9 – Характеристика экспрессии антигенов вирусов через 6 месяцев

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Отсутствие экспрессии антигенов вирусов, n(%)	-	-	-	-
Экспрессия антигенов одного вируса				
ВПГ 6, n(%)	23 (79,3%)	4 (80,0%)	5 (71,4%)	$p_1=0,97, p_2=0,65, p_3=0,74$
Изменения				
Уменьшение, n(%)	13 (44,8%)	1 (20,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,29, p_2=0,92, p_3=0,41$
Увеличение, n(%)	7 (24,1%)	1 (20,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,84, p_2=0,57, p_3=0,79$
Нет, n(%)	9 (31,1%)	3 (60,0%)	3 (42,8%)	$p_1=0,21, p_2=0,55, p_3=0,55$
ЭВ, n(%)	24 (82,8%)	3 (60,0%)	4 (57,4%)	$p_1=0,24, p_2=0,14, p_3=0,92$
Изменения				
Уменьшение, n(%)	12 (41,4%)	3 (60,0%)	5 (71,4%)	$p_1=0,43, p_2=0,15, p_3=0,67$
Увеличение, n(%)	12 (41,4%)	-	1 (14,3%)	$p_1=0,07, p_2=0,18, p_3=0,37$
Нет, n(%)	5 (17,2%)	2 (40,0%)	1 (14,3%)	$p_1=0,24, p_2=0,85, p_3=0,31$
Экспрессия антигенов двух вируса				
ЭВ+ ВПГ 6, n(%)	18 (62,1%)	2 (40,0%)	5 (71,4%)	$p_1=0,35, p_2=0,31, p_3=0,13$

Примечание – p_1 - уровень различий между группой 1 и группой 2, p_2 - уровень различий между группой 1 и группой 3, p_3 - уровень различий между группой 2 и группой 3.

По результатам наблюдения эффективность интервенционного лечения «идиопатической» формы ФП составила 68%. Данный результат сопоставим с показателями эффективности полученных как в рандомизированных, так и нерандомизированных исследованиях, где эффективность вмешательства составила от 57% до 77,8%, как при применении антиаритмических препаратов, так и без них [12-15]. Из 41 пациента, включенного в исследование с «идиопатической» формой аритмии, критерии активного воспалительного процесса выявлены у 48,7% до проведения оперативного лечения и у 46,3% через 6 месяцев, у остальных наблюдались признаки инфильтрации иммунокомпетентными клетками, при этом процесс был ассоциирован с наличием вирусов, которые являются наиболее частой причиной развития миокардита [16]. В большинстве случаев преобладала экспрессия антигенов вирусов ЭВ и ВПГ 6, что

согласуется с данными мировой литературы [9, 17, 18]. Было выявлено, что проведенное интервенционное лечение существенно не оказывает как положительного, так и отрицательного влияния на гистологические характеристики и течение хронического процесса при наблюдении в течение 6 мес. Также не обнаружено связи между возникновением рецидива аритмии и гистологическими изменениями воспалительного характера, а также степенью фиброза миокарда. Тем не менее, полученные данные о взаимосвязи между воспалительными и фиброзными изменениями с характером и степенью экспрессии кардиотропных вирусов, свидетельствуют о том, что наличие вирусной инвазии приводит к развитию воспалительной кардиопатии и формированию фиброза.

Полученные результаты свидетельствует, что воспалительные изменения и вирусная инфекция не являются факторами риска развития рецидива аритмии. В то же время, выявленные положительные корреляционные связи между выраженностью фиброзных и воспалительных изменений и наличием вирусных антигенов, свидетельствуют о существенном вкладе воспаления в развитие фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий.

2.2 Применение Speckle-Tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен

Актуальность проблемы

Метод радиочастотной абляции (РЧА) все чаще применяется при тактике «сохранения» синусового ритма у пациентов с ФП [19]. Эффективность РЧА достигает 57 - 77% случаев в зависимости от ее вида, количества повторных вмешательств и сопутствующей фармакологической терапии [12].

Одним из основных критериев эффективности РЧА ФП является полная изоляция всех ЛВ. Однако в настоящее время не существует прямых достоверных методов определения трансмуральности повреждения миокарда под действием РЧ энергии. В клинической практике используют косвенные признаки, такие как изменение импеданса ткани под абляционным катетером, уменьшение амплитуды потенциала на эндограмме с абляционным катетера. Перспективным интраоперационным методом контроля в данном случае может быть внутрисердечная эхокардиография (ВСЭхоКГ), которая позволяет визуализировать устья всех легочных вен (рисунок 7), что ранее, при использовании чреспищеводного датчика, было затруднено.

Измерение деформации позволяет оценить степень изменения контрактильности миокарда после перенесенного инфаркта, эффективность реваскуляризации миокарда, прогноз для пациентов с сердечной недостаточностью. Неинвазивный характер и возможность количественной оценки деформации миокарда методом speckle-tracking ЭхоКГ позволили активно использовать эти показатели для анализа функции левого желудочка и других камер сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [20].

Однако в литературе нет данных об использовании данной технологии при выполнении радиочастотной аблации. Благодаря технологии speckle-tracking появилась возможность получить данные о деформации мышечных муфт ЛВ при РЧА.

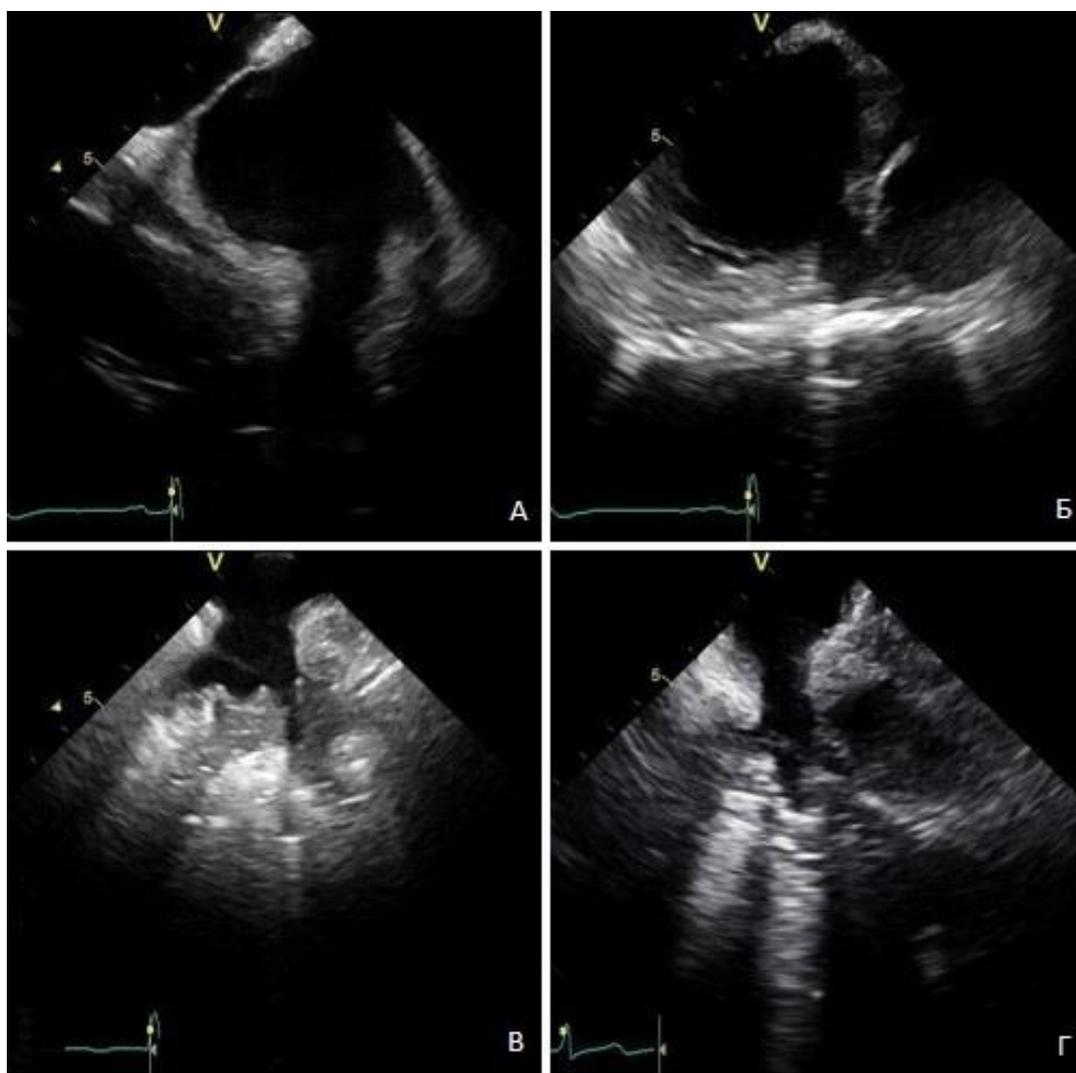


Рисунок 7 – Визуализация легочных вен с помощью внутрисердечной эхокардиографии

Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП. Из них 26 (52%) мужчин. Возраст пациентов от 38 до 65 лет, средний возраст $54,9 \pm 8,3$ года. У 29 пациентов (58%) основным заболеванием была гипертоническая болезнь, из них у 14 человек (28%) в сочетании с ИБС. У 6 пациентов (12%) ФП носила идиопатический характер. В остальных случаях пациенты страдали ИБС. Все пациенты получали медикаментозную терапию ФП, которая была неэффективна, и имели показания к катетерному лечению аритмии.

При госпитализации пациенты проходили стандартные клинические обследования, перед проведением процедуры катетерного лечения дополнительно проводили СКТ органов грудной клетки с контрастированием для визуализации анатомических структур грудной клетки и, в частности, ЛП.

В условиях рентген-операционной под медикаментозной седацией по методу Сельдингера пунктировали трижды правую бедренную вену, в которую помещали интродьюсеры, и через них в полость сердца проводили электроды-катетеры. Дополнительно пунктировали левую бедренную вену, в которую устанавливали интродьюсер и через него проводили катетер для ВСЭхоКГ (SoundStar 3 D (Biosense Webster, США)) в полость правого предсердия. Под контролем ВСЭхоКГ пунктировали межпредсердную перегородку, через которую проводили электрод для РЧА в полость левого предсердия. Выполняли ВСЭхоКГ с использованием STE, измеряли тканевую деформацию ЛВ, которую выражают в процентах. Использовали нефлюороскопическую систему Carto 3 (Biosense Webster, США) для электроанатомической реконструкции ЛП. При помощи абляционного катетера NaviStar CoolFlow (Biosense Webster, США) проводили антральную изоляцию ЛВ. Электрофизиологическим критерием изоляции ЛВ служило исчезновение потенциалов ЛВ на циркулярном электроде Lasso (Biosense Webster, США). При проведении стимуляции ЛВ и левого предсердия регистрировали блок «входа» и «выхода». После антральной изоляции ЛВ повторно проводили ВСЭхоКГ для оценки деформации ЛВ. Анализ полученных данных проводили на ультразвуковом сканере Vivid q (GE Healthcare) с использованием количественного анализа Q-Analysis.

Результаты и обсуждение

Все пациенты имели типичное отхождение ЛВ. Во всех случаях были 4 ЛВ: левая верхняя легочная вена (ЛВЛВ), левая нижняя легочная вена (ЛНЛВ), правая верхняя легочная вена (ПВЛВ) и правая нижняя легочная вена (ПНЛВ). Во время процедуры РЧА были получены электрофизиологические критерии изоляции у всех пациентов для каждой ЛВ, что служило критерием окончания процедуры. Всем пациентам катетерное лечение

ФП проводили на синусовом ритме и при анализе STE оценивали 5 сердечных циклов для измерения деформации. Оценивали только продольную деформацию мышечных муфт ЛВ. Продольная деформация представляет собой деформацию миокарда, направленную от устья к дистальным отделам ЛВ. Полученные нами изменения деформации ЛВ представлены в таблице 10.

У всех пациентов в интра- и послеоперационном периоде каких-либо осложнений, связанных с проведением РЧА, не было. Учитывая наличие трехмесячного «слепого» послеоперационного периода, оценка эффективности РЧА проводилась через 6 и 12 месяцев. У 2 (4%) пациентов возник рецидив ФП. У обоих пациентов при повторном вмешательстве диагностировано восстановление проведения в левые ЛВ, с возвратом показателей деформации к исходным в этих же венах. Полученные результаты доказывают безопасность применения ВСЭхоКГ при РЧА и позволяют дополнительно использовать STE в оценке эффективности изоляции ЛВ интраоперационно. Таким образом, уменьшение деформации более чем на 6% после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции ЛВ.

Таблица 10 – Изменения деформации в ЛВ при РЧА

ЛВ	Деформация (%)		Изменений деформации (%)
	До РЧА	После РЧА	
ЛВЛВ	24,5±1,5	17,5±1,1	7 (p<0,001)
ЛНЛВ	21,5±0,9	14,4±0,9	7,1 (p<0,001)
ПВЛВ	21,2±1,3	14,9±1,1	6,2 (p<0,001)
ПНЛВ	20,5±1,1	14,4±1,1	6,1 (p<0,001)

Примечание – ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена; ПВЛВ – правая верхняя легочная вена; ПНЛВ – правая нижняя легочная вена.

2.3 Динамика симпатического и парасимпатического тонуса после интервенционного лечения фибрилляции предсердий

Актуальность проблемы

Как уже упоминалось, катетерная абляция является одним из рекомендованных методов лечения пациентов с ФП [23]. Тем не менее, ее эффективность, по различным данным, составляет от 15 до 88% в зависимости от применяемой технологии, числа операций и формы ФП [23,24]. Известны множество факторов, влияющих на клиническое течение ФП и на эффективность радиочастотной абляции, в частности, возраст пациента, стаж фибрилляции предсердий, объем левого предсердия [25-27]. Также существуют данные о важной роли изменений симпатической иннервации у больных с ФП, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [28-30]. Тем не менее, значение

указанных нарушений в патогенезе ФП и их связь с функциональным состоянием миокарда и эффективностью РЧА в достаточной мере не изучено [26].

В настоящее время одной из наиболее доступных и востребованных методик оценки симпатической иннервации сердца считается гамма-сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ). Вместе с тем, в отечественной и мировой литературе опубликованы лишь единичные работы, посвященные сцинтиграфическому изучению нарушений симпатической иннервации миокарда у больных с ФП [24, 28, 20, 31, 32]. Используемый в последнее время биохимический количественный метод оценки адренореактивности организма, основанный на определении величины β -адренорецепции клеточных мембран (β -АРМ), позволяет оценить функциональную активность симпатoadrenalовой системы по значениям показателя β -АРМ эритроцитов крови [33-35]. Под влиянием длительной нейрогуморальной активации количество и функциональное состояние адренорецепторов уменьшается, а сниженная адренореактивность мембран эритроцитов более 20 усл. ед. является прогностически неблагоприятным фактором, способствующим развитию нарушений сердечного ритма, в том числе ФП [35].

Хорошо известно, что в норме для кардиомиоцитов характерно преобладание β_1 -адренорецепторов (β_1 -АР), напрямую влияющих на внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку, регулируя его инотропную и хронотропную функции. Отмечено, что полиморфные варианты и/или изменение экспрессии гена, кодирующего β_1 -АР, могут определять функционирование и количество этих рецепторов, а значит, в известной мере влиять на риск развития нарушений ритма сердца, в том числе ФП [36]. В настоящее время известно два полиморфизма гена β_1 -АР (ADRB1), ассоциированных с однонуклеотидными заменами в позиции 145 A \rightarrow G (Ser49Gly), а также 1165G \rightarrow C (Arg389Gly) [36]. Показано, что носительство аллеля 145G проявляется более высокой базальной и стимулированной бета-агонистом активностью аденилатциклазы, а также более выраженным снижением экспрессии гена под действием агонистов [36]. Для носительства аллеля 389Gly отмечена ассоциация с более низкой активностью рецепторов при взаимодействии с агонистами [37]. Изменение вегетативной регуляции при хронических патологиях сердечно-сосудистой системы является системным. При этом, показано, что эритроциты, как и другие клетки организма, отвечают на состояние длительной гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). В современной литературе нет данных о сопряженности клинической картины больных с сочетанным течением НРС и ХСН, адренореактивности их эритроцитов с носительством полиморфных вариантов гена β_1 -АР (ADRB1).

Таким образом, целью данного раздела работы явились оценка симпатической иннервации сердца посредством сцинтиграфического исследования с ^{123}I -МИБГ, определение выраженности изменений β -АРМ у пациентов с персистирующей ФП, ИБС и артериальной гипертонией до и после РЧА ФП, а также изучение ассоциации полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена β 1-АР ADRB1 с клиническими проявлениями ХСН и адренореактивностью мембран эритроцитов.

Материал и методы

В исследование были включены 47 пациентов с ИБС в сочетании с артериальной гипертонией (АГ). Все пациенты страдали персистирующей ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии. У всех пациентов была верифицирована ХСН разных функциональных классов (NYHA).

Стаж основного заболевания составил от 5 до 20 лет. Средняя продолжительность аритмического анамнеза составила $3,2 \pm 2,0$ года, частота пароксизмов ФП - от ежедневных до трех в неделю, продолжительность пароксизмов ФП – от 2 ч до 3х сут.

Всем пациентам был выполнен комплекс клинико-инструментальных методов исследования, включающий выполнение теста шестиминутной ходьбы [38] для определения функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (I ФК определяли, если пройденное расстояние составляло 426-550 метров, II ФК — при расстоянии 300-425 м, III ФК — при расстоянии 150-300 м, IV ФК — при расстоянии менее 150 м), а также эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию сердца (ЭхоКГ) проводили на аппарате Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики и ФВ левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона [38]. В лабораторных исследованиях были использованы образцы венозной крови, взятые однократно при включении пациента в исследование. Генетические анализы проводили, используя образцы геномной ДНК, полученные из лейкоцитов периферической крови с помощью набора “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, США). У каждого пациента методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью наборов “SNPexpress” (НПФ ЛИТЕХ, Россия) определены полиморфные варианты rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена β 1-АР ADRB1. Для определения β -АРМ использовали коммерческий набор реактивов БЕТА-АРМ АГАТ (ООО “АгатМед”, Россия). Принцип определения β -адренореактивности основан на эффекте повышения устойчивости эритроцитов к гипоосмотическому гемолизу при блокаде β -АР. Референтные значения показателя находятся в пределах 2-20 усл. ед. [35].

Все пациенты до РЧА получали стандартную гипотензивную терапию: 18 (38,3%) пациентов получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 13 (27,7%) пациентов получали сартаны, 4 (8,5%) пациента - антагонисты кальция, 12 (25,5%) - диуретики. Период наблюдения составил 12 мес., в течение которого терапия не изменилась. В качестве антиаритмической терапии в течение исследования все пациенты получали амиодарон.

Всем пациентам проводилось интервенционное лечение ФП в объеме радиочастотной антральной изоляции ЛВ, задней стенки ЛП, левого истмуса сердца с использованием системы CARTO (BiosenseWebster, США). Контроль изолированности вен проводился циркулярным электродом Lasso (BiosenseWebster, США).

Эффективность интервенционного лечения оценивалась через 12 мес. Учитывались данные анамнеза и суточного мониторирования ЭКГ.

Всем пациентам до проводимого интервенционного лечения аритмии и через 12 месяцев после были выполнены сцинтиграфия миокарда с ¹²³I-МИБГ. Сцинтиграфию проводили в планарном (ранний и отсроченный индекс «Сердце/Средостение» («С/Ср»), скорость вымывания ¹²³I-МИБГ) и в томографическом режимах (отсроченный дефект накопления ¹²³I-МИБГ) через 20 мин (раннее исследование) и через 4 ч после инъекции индикатора (отсроченное исследование).

Результаты и обсуждение

В таблице 11 приведена клинико-демографическая характеристика включённых в исследование пациентов. Видно, что средний возраст, включенных в исследование пациентов, составил 62,0 (54,5; 68,0) года. Процентное соотношение мужчины/женщины было 44,6%/55,4%. В исследуемой выборке имелись пациенты с ХСН I, II и III ФК, составившие 57,5% (n=27), 38,3% (n=18) и 4,2% (n=2), соответственно.

Таблица 11 – Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Значение
Возраст, годы [Me (Q1; Q3)]	62,0 (54,5; 68,0)
Мужчины	21 (44,6%)
Сердечная недостаточность (NYHA):	47 (100%)
ФК I, n (%)	27 (57,5%)
ФК II, n (%)	18 (38,3%)
ФК III, n (%)	2 (4,2%)
Диастолическая дисфункция:	
есть, n (%)	17 (36,2%)
нет, n (%)	26 (55,3%)
не определено, n (%)	4 (8,5%)
Вариант rs1801252 гена ADRB1:	

Продолжение таблицы 11	
145AA, n (%)	28 (59,6%)
145AG, n (%)	19 (40,4%)
145GG, n (%)	0
Вариант rs1801253 гена ADRB1:	
1165CC, n (%)	23 (48,9%)
1165CG, n (%)	20 (42,6%)
1165GG, n (%)	4 (8,5%)

В таблице 12 представлены данные, полученные при ЭхоКГ-исследовании сердца. Видно, что рассматриваемая выборка оказалась достаточно однородной по большинству параметров (ФВ ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР)). Однако анализ показателя Е/А показал, что в выборке присутствовали пациенты как с низкими (менее 0,9), так и нормальными (более 1,0) значениями.

Таблица 12 – Показатели ЭхоКГ

Показатели	Значение (Ме (Q1; Q3))
ФВ ЛЖ, %	66,0 (64,0; 70,0)
КДР, мм	49,0 (46,0; 52,0)
КСР, мм	30,5 (29,0; 34,0)
КДО, мл	100,0 (89,0; 117,0)
КСО, мл	33,0 (28,0; 39,0)
Пик Е, см/с	68,0 (52,0; 88,5)
Пик А, см/с	67,0 (61,5; 73,0)
Е/А	0,79 (0,71; 1,20)

Примечания – ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем.

Известно, что величина показателя пик Е является одним из диагностических критериев диастолической дисфункции (ДД) миокарда [38]. С учетом этого, исследуемая выборка пациентов была проанализирована на наличие у них ДД. Оказалось, что у 17 пациентов диагностирована ДД 1 градации, а у 26 пациентов не выявлено нарушений диастолической функции. В связи с ФП в момент ЭхоКГ-исследования у 4 пациентов не представлялось возможным оценить диастолическую функцию сердца. Показатели ЭхоКГ-исследования сердца для групп пациентов без и с наличием ДД приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика ЭхоКГ-показателей в зависимости от отсутствия и наличия ДД [Me (Q1; Q3)]

Показатель	Группы пациентов		p
	с ДД (n=17)	без ДД (n=26)	
ФВ ЛЖ, %	68,0 (64,0; 70,5)	66,0 (65,0; 69,0)	0,43
КДР, мм	49,0 (43,0; 50,0)	49,0 (47,0; 52,0)	0,24
КСР, мм	31,0 (28,5; 33,0)	30,0 (29,0; 34,0)	0,54
КДО, мл	100,0 (82,00; 112,0)	103,5 (94,0; 113,0)	0,37
КСО, мл	32,0 (26,0; 38,0)	34,0 (29,0; 41,0)	0,61
Пик E, см/с	50,0 (44,0; 50,0)	75,0 (62,0; 90,0)	0,016
Пик A, см/с	62,0 (61,0; 70,0)	67,0 (49,5; 73,0)	0,078
E/A	0,71 (0,71; 0,79)	1,20 (1,03; 1,38)	0,013

Из представленных в таблице значений видно, что статистически значимые различия между группами проявились по таким показателям, как пик E (см/с) и отношения E/A, для которых значения p составили 0,016 и 0,013, соответственно. После определения β -АРМ у пациентов, включённых в исследование, этот показатель был проанализирован с учётом проявления у них ХСН. Оказалось, что при наличии I ФК, величина β -АРМ составила 25,88 (12,07; 46,37) усл. ед., а при наличии II ФК — 30,54 (14,50; 43,36) усл. ед. Для пациентов с III ФК, значение β -АРМ оказалось самым высоким и составило 37,74 (33,67; 41,81) усл. ед. Несмотря на очевидную тенденцию, различия между группами пациентов разных ФК по β -АРМ не достигли статистической значимости ($p=0,058$). Однако была получена статистически значимая корреляция β -АРМ с рядом показателей ЭхоКГ исследования сердца. Так, установлена обратная корреляция с ФВ ЛЖ ($r=-0,336$, $p=0,021$) и прямая корреляция с конечным систолическим объёмом (КСО) ($r=0,320$, $p=0,039$). Поскольку рассматриваемая выборка пациентов, по результатам ЭхоКГ сердца, была разделена на группы по критерию наличия ДД сердца, был проведен анализ по показателю β -АРМ. Оказалось, что медиана этого показателя в группе пациентов без ДД соответствовала 33,04 (16,30; 47,29) усл. ед., а в группе пациентов с ДД, она оказалась в два раза меньше и составляла только 15,91 (11,10; 26,47) усл. ед. Таким образом, в выборке по показателю β -АРМ подгруппы пациентов без и с наличием ДД различались более чем в 2 раза и это различие было статистически значимо ($p=0,021$).

По результатам генетического исследования в исследуемой выборке были определены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена ADRB1. Для обоих рассматриваемых полиморфизмов гена ADRB1, распределение аллелей соответствовало распределению Харди Вайнберга ($p>0,05$). При этом для варианта rs1801252 среди обследованных лиц отсутствовали носители гомозиготного генотипа 145GG, а частота

аллеля 145G составила 20%. Для варианта rs1801253 носительство гомозиготного генотипа 1165GG выявлено только у 4 пациентов, а частота аллеля 1165G составила 30%. Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов гена ADRB1 с наличием у пациентов ДД миокарда. Для варианта rs1801252 развитие ДД зафиксировано как среди носителей гомозиготного генотипа 145AA, так и у носителей гетерозиготного генотипа 145AG, соответственно, в 40,0% (n=25) и в 38,9% (n=18) случаев. Для варианта rs1801253 развитие ДД среди носителей гомозиготного генотипа 1165CC наблюдалось в 26,1% (n=23) случаях, в то время как у носителей гетерозиготного генотипа 1165CG это было обнаружено более чем в половине 57,9% (n=19) случаев. Оценка диастолической функции миокарда выполнена только у одного носителя генотипа 1165GG, и у данного пациента отсутствовала ДД. При статистической оценке полученных результатов оказалось, что для вариантов rs1801252 и rs1801253 отсутствуют статистически значимые различия по частоте ДД у носителей разных генотипов, поскольку значимость различий составила $p=1,0$ и $p=0,058$, соответственно. Иное соотношение получено при анализе ассоциации полиморфных вариантов гена ADRB1 с показателем β -АРМ. Так, для варианта rs1801252 значения β -АРМ оказались значительно выше при носительстве гомозиготного генотипа 145AA — 32,5 (14,6; 47,3) усл. ед., чем при носительстве гетерозиготного генотипа 145AG — 16,3 (11,7; 31,5) усл. ед. Носители генотипа 145 GG в выборке отсутствовали. Выявленное для варианта rs1801252 различие оказалось статистически значимым ($p=0,042$). Напротив, для варианта rs1801253 у носителей гомозиготных генотипов (1165CC и 1165GG) и гетерозиготного генотипа (1165CG) значения показателя β -АРМ составили 31,98 (14,5; 47,3); 36,69 (32,48; 40,89) и 18,99 (11,5; 41,2) усл. ед., соответственно. Несмотря на различие между медианами показателя β -АРМ в группах, в исследуемой выборке отсутствовала его статистически значимая ассоциация с носительством конкретного генотипа варианта rs1801253 гена ADRB1 ($p=0,182$).

Оценка сцинтиграмм показала, что индекс «C/Ср», характеризующий общую симпатическую активность сердца, был значимо снижен у пациентов до РЧА: на ранних — $1,58 \pm 0,7$; отсроченных $1,54 \pm 0,41$, что свидетельствует о повышении тонуса СНС при наличии ФП («C/Ср» на ранних сцинтиграммах у здоровых лиц $2,01 \pm 1,31$, «C/Ср» на отсроченных сцинтиграммах у здоровых лиц $1,91 \pm 0,16$) [28].

Как известно, повышение активности СНС приводит к нарушению процессов постдеполяризации и активизации триггерной активности, облегчающих запуск и поддержание ФП [29]. При этом скорость вымывания индикатора не выходила за границы нормы (не менее 1,8). Низкие значения индекса «C/Ср», но нормальные значения скорости вымывания радиофармпрепарата, наводят на мысль, что гиперсимпатикотония,

сопровождаящаяся избыточной продукцией норадреналина, частично компенсирована парасимпатическим звеном.

Все пациенты через 12 мес. после РЧА субъективно отметили улучшение самочувствия. При этом у 29 человек пароксизмы ФП полностью отсутствовали, а у 18 пациентов были выявлены эпизоды ФП. Однако пациенты с рецидивом ФП также отмечали уменьшение частоты и продолжительности пароксизмов (максимальная частота 3 раза в неделю). У троих пациентов приступы аритмии стали купироваться спонтанно.

Через 12 мес. после РЧА у всех пациентов отмечалось статистически значимое увеличение индекса «С/Ср» как на ранних ($1,70 \pm 0,14$ и $1,97 \pm 0,21$, соответственно, $p < 0,05$), так и на отсроченных сцинтиграммах ($1,68 \pm 0,12$ и $1,96 \pm 0,12$, соответственно, $p < 0,05$) в сравнении с исходными показателями, что демонстрирует снижение общего симпатического тонуса сердца после РЧА (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты сцинтиграфии с 123I-МИБГ исходно и через 12 месяцев

Параметры	Исходно	Через 12 мес	P
Ранний индекс «С/Ср»	$1,58 \pm 0,15$	$1,7 \pm 0,22$	0,001
Отсроченный индекс «С/Ср»	$1,47 \pm 0,13$	$1,73 \pm 0,12$	0,003
Скорость вымывания 123I-МИБГ, %	$31,2 \pm 12,2$	$19,05 \pm 10,5$	0,114
Отсроченный дефект накопления 123I-МИБГ, %	$9,0 \pm 5,3$	$9,1 \pm 3,96$	0,092

Изучаемые варианты rs1801252 и rs1801253 гена ADRB1 имеют разную сопряжённость с нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией β -АР мембран эритроцитов. После РЧА ФП выявлено улучшение общей симпатической функции сердца по данным гамма-сцинтиграфии миокарда с 123I-МИБГ.

2.4 Эффективность радиочастотной абляции фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла, скорректированным электрокардиостимулятором и сахарным диабетом II типа

Актуальность проблемы

В клинической практике достаточно часто наблюдается сочетание ФП и синдрома слабости синусового узла (СССУ) [39], в основе которого лежат снижение способности синусового узла (СУ) выполнять задачи доминантного пейсмейкера или различные варианты нарушения проведения импульса [40,41].

Распространенность дисфункции СУ в общей популяции неизвестна. Согласно имеющейся информации, у кардиологических больных она составляет приблизительно 3:5000. Признаки заболевания СУ отмечаются у 6,3–24% больных, в связи с чем они нуждаются в имплантации водителя ритма [40]. Считается, что нарушения функции СУ одинаково часто встречаются у мужчин и женщин. С возрастом частота возникновения СССУ увеличивается.

Органическое происхождение заболевания проводящей системы сердца требует как можно более раннего выявления больных и своевременной хирургической коррекции с целью предотвращения внезапной смерти.

В подавляющем большинстве случаев СССУ является приобретенным и лишь в редких случаях – врожденным. В его основе лежат дегенеративные изменения в синусно-предсердной области, обусловленные многими причинами (ИБС, АГ, кардиомиопатии, гемохроматоз, метастазы опухолей, коллагенозы, инфекционные, инфекционно-аллергические заболевания, амилоидоз сердца, токсические поражения, операции на сердце).

Единственным решением проблемы дисфункции СУ является имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Современные рекомендации требуют установки двухкамерного ЭКС, и этот факт во многом может оказывать влияние на дальнейшее течение ФП. Влияние постоянной стимуляции сердца в различных режимах на течение ФП оценивалось в нескольких крупных исследованиях – DANISH-I Trial, DANISH-II Trial, Pac-A-Tach Trial, STOPP, Danish Pacemaker Register, DAVID TRIAL, MOST. Несмотря на иногда противоречивые результаты, все они показали, что стимуляция усугубляет течение ФП, способствует прогрессированию аритмии, это проявляется учащением пароксизмов и переходом в постоянную форму. Выбор подхода к лечению второго компонента синдрома тахи-бради – ФП – более вариабельный и разнообразный. Несмотря на значительные успехи данных методов, далеко не всегда можно добиться желаемого эффекта. У каждого метода можно найти преимущества и недостатки. Эффективность подходов так же может быть ограничена в каждой конкретной ситуации.

Наиболее эффективным и безопасным методом лечения ФП является катетерная абляция. У истоков этой техники был М. Haissaguerre, предложивший в 1999 г. в качестве устранения триггерного компонента ФП катетерную изоляцию устьев ЛВ. В дальнейшем изоляция дополнялась и другими радиочастотными воздействиями как в ЛП, так и ПП, однако, до сих пор нет единого мнения по объему вмешательства у пациентов с ФП. Кроме того, в этой связи сохраняются и другие вопросы, которым до сих пор не уделено достаточно внимания, например, какова эффективность катетерной процедуры у

пациентов с различной коморбидной патологией и какую тактику лечения выбрать у пациентов с чередованием эпизодов тахи- и брадикардии.

Поддержанию аритмии в предсердиях могут способствовать электрические изменения, которые обусловлены дисфункцией ионных каналов. Большую роль в этом играют кальциевые каналы. Кальциевый ток является основным фактором в сокращении кардиомиоцитов. При электрофизиологическом ремоделировании предсердий уменьшается количество белков, участвующих в образовании кальциевых каналов, а с их уменьшением и связаны изменения в ПД клеток сердца. Известны белки саркоплазматического ретикулума (СР), которые ответственны за транспортировку ионов Ca^{2+} и поддержание необходимой его концентрации в клетке. В настоящее время недостаточно исследована роль полиморфизмов генов, кодирующих данные белки.

В связи с вышеуказанным, целью раздела явилась оценка эффективности катетерного лечения ФП у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сахарным диабетом 2 типа и связь этих нарушений ритма с полиморфизмом генов Ca^{2+} -транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума – Ca^{2+} -АТФ-азы, рианодинных рецепторов и кальсеквестрина.

Материалы и методы

В исследование было включено 159 пациентов, прошедших лечение в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ Кардиологии.

Критерии включения: возраст от 18 до 90 лет, наличие документированной персистирующей формы ФП, наличие документированной дисфункции СУ, сахарный диабет 2 типа. Критерии исключения из исследования: наличие тромба в ушке ЛП, тяжелая сопутствующая патология, невозможность обеспечивать пациентом функции телемониторинга.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $58,9 \pm 14,8$ лет. Чуть больше половины составили мужчины – 90 (56,6%). В качестве основного диагноза чаще всего фигурировало сочетание ИБС и ГБ – 56 (35,2%), немного реже изолированно ГБ – 45 (28,3%), ИБС наблюдалась у 24 (15,0%) больных. У 34-х пациентов (21,5%) установлен диагноз идиопатическая ФП. ХСН различных функциональных классов по NYHA диагностирована у 138 (86,8%) пациентов, у 21 больного признаков ХСН не было. Среди сопутствующей патологии чаще других встречалась патология системы пищеварения – 91 (57,2%), патология дыхательной системы выявлена у 13 (8,2%) больных, мочевыводящей системы – у 30 (18,8%), опорно-двигательного аппарата – у 39 (24,5%), хроническая патология центральной нервной системы – у 30 (18,8%) больных.

Факт документированного подтвержденного перенесенного в прошлом ишемического инсульта наблюдался у 3 (1,9%) пациентов.

В исследование включено 28 (17,6) пациентов с СД 2 типа, из них с потребностью в инсулине – 2 (1,8%), средний уровень гликированного гемоглобина у лиц с СД 2 типа $6,9 \pm 0,7\%$. Средний показатель стажа диабета составил $3,8 \pm 1,5$ года. Из 11 больных с диабетом семеро имели целевой уровень гликированного гемоглобина.

Длительность анамнеза ФП составила 3 (2,0-4,0) года, длительность пароксизмов была различной от 5 мин. до нескольких сут. У 7 (4,4%) больных ФП имела бессимптомное течение, которое было документировано по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМ-ЭКГ). В качестве антиаритмической профилактической терапии 57 (35,8%) пациентов использовали амиодарон, 41 (25,8%) – соталол, 19 (11,9%) – пропафенон, 19 (11,9%) – бета-блокаторы, один (0,6%) – аллапинин. На момент госпитализации антикоагулянтную терапию принимали 128 (80,5%) пациентов.

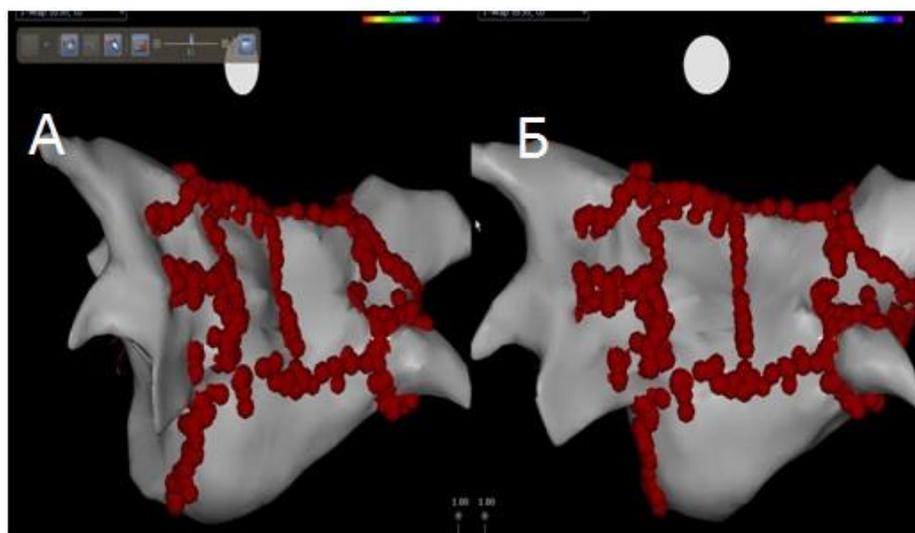
Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) имели 24 (15,0%) пациента, передне-задний размер ЛП по данным эхокардиографии составил в среднем $41,6 \pm 5,1$ мм, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) – $65,2 \pm 7,1\%$.

При поступлении в клинику пациентам проведено общеклиническое обследование, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с измерением показателей общего холестерина, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, коагулограмма, регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: жалоб, анамнеза, физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. При поступлении всем пациентам выполнялся забор крови из кубитальной вены в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) использовали образцы цельной крови, а саму процедуру осуществляли с помощью набора реагентов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», USA) по предлагаемому фирмой протоколу. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием праймеров и зондов FAM и HEX, синтезированных ООО «ТестГен» (Россия). Интерпретация результатов анализа проводилась на основании температуры плавления сигнальных зондов.

Диагноз СССУ был установлен по комплексу данных: клинически значимой (сопровождающийся головокружением, синдромом Морганьи-Адамса-Стокса) брадикардии или паузам в ритме сердца более 3 с по данным ЭКГ или СМ-ЭКГ. При отсутствии признаков дисфункции СУ по ЭКГ проводилось чреспищеводное

электрофизиологическое исследование (ЧПЭФИ). Диагностическими критериями СССУ считалось время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) превышающее 1600 мс, а скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ) более 525 мс на любом из этапов ЧПЭФИ.

После обследования и установки диагноза пациентам с дисфункцией СУ был имплантирован двухкамерный ЭКС. Вторым этапом выполнено ВСЭФИ и радиочастотная абляция ФП в объеме изоляции легочных вен, линейных аппликаций по задней стенке левого предсердия и на митральном истмусе (рисунок 8). В дальнейшем осуществлялось динамическое наблюдение в течение 12 мес. с помощью удаленного телемониторинга.



Трехмерная реконструкция левого предсердия (FAM технология). Антральная изоляция легочных вен, линейные воздействия по крыше ЛП, задней стенке и на митральном истмусе. А – левая косая позиция; Б – вид сзади.

Рисунок 8 – Фрагмент внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ)

При программировании ЭКС активировалась функция телемониторинга, с помощью которой проводилась оценка эффективности РЧА ФП. Оценивались все события, связанные с тахикардией, которые определялись по предсердному каналу, доля стимуляции предсердий и желудочков, ежемесячно регистрировались эндограммы.

Результаты и обсуждение

Результаты радиочастотной абляции фибрилляции предсердий

В исследование включен 51 пациент с персистирующей формой ФП, средний возраст $67,9 \pm 10,8$ лет, из них 30 (58,8%) женщин. У всех больных документирован диагноз СССУ с симптомными проявлениями разной степени выраженности.

Всем исследуемым выполнена имплантация двухкамерного ЭКС с функцией удаленного телемониторинга и назначена антиаритмическая терапия.

После этого пациенты были разделены на две группы. В первую включено 28 больных, средний возраст которых составил $63,2 \pm 10,1$ года, во вторую – 23, средний возраст – $73,5 \pm 9,0$. Пациентам первой группы через 2-3 дня после имплантации ЭКС проведены ВСЭФИ и РЧА ФП по схеме описанной выше. Отбор в группу аблации происходил случайным образом. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 15.

Группы отличались между собой по возрасту ($p < 0,01$), во второй группе пациенты оказались старше, и по передне-заднему размеру ЛП ($p < 0,01$), размер ЛП был больше в группе аблации. Пациенты второй группы после назначения ААТ и программирования ЭКС были выписаны из стационара.

Таблица 15 – Клиническая характеристика пациентов двух групп с персистирующей ФП и СССУ

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Количество пациентов	28	23	
Мужчины/женщины, n (%)	15/13(53,6/46,4)	6/17(26,0/74,0)	0,19/0
Средний возраст, лет (M±SD)	$63,2 \pm 10,1$	$73,5 \pm 9,0$	<0,01
Анамнез ФП, [Me(Q1-Q3)]	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,53
ИБС, n (%)	4 (14,3)	5 (21,7)	0,56
ГБ, n (%)	9 (32,1)	3 (13,0)	0,20
Сочетание ГБ и ИБС, n (%)	14 (50,0)	15 (65,2)	0,56
Симптомы СССУ, n (%)			
Головокружение, n (%)	27 (96,4)	18 (78,3)	0,61
Синкопе, n (%)	5 (17,8)	4 (17,4)	0,97
Синкопе на фоне купирования, n (%)	2 (7,1)	2 (8,7)	0,84
Симптомы СССУ на фоне ААТ, n (%)	14 (50,0)	12 (52,1)	0,92
ХСН			
ФК I, n (%)	6 (21,4)	7 (30,4)	0,57
ФК II, n (%)	17 (60,7)	15 (65,2)	0,87
ФК III, n (%)	3 (10,7)	-	-
Ожирение			
I ст, n (%)	8 (28,6)	6 (28,0)	0,88
II ст, n (%)	3 (10,7)	1 (4,3)	0,43
Класс EHRA			
I, n (%)	3 (10,7)	2 (8,7)	0,82
II, n (%)	11 (39,3)	9 (39,1)	0,99
III, n (%)	14 (50,0)	12 (52,1)	0,92
Размер ЛП, n (%)	$43,7 \pm 4,4$	$41,4 \pm 3,8$	0,01
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	$65,6 \pm 5,9$	$67,0 \pm 5,9$	0,40
ГЛЖ, n (%)	5 (17,8)	8 (34,7)	0,28

Продолжение таблицы 15			
Антиаритмическая терапия:			
-Амиодарон, n (%)	8 (28,6)	12 (52,1)	0,57
-Соталол, n (%)	12 (42,8)	5 (21,7)	0,25
-Пропафенон, n (%)	2 (7,1)	2 (8,7)	0,84
-Бета-блокаторы, n (%)	2 (7,1)	4 (17,4)	0,31
Антикоагулянты, n (%)	25 (89,3)	21 (91,3)	0,95

Четырнадцать пациентов (45%) на начало операции имели ФП (таблица 16). Остальные 10 пациентов имели синусовый ритм, ритм, навязанный ЭКС зарегистрирован у 7 больных (22,6%). У 4 пациентов (12,9%) индуцирована ФП при пункции МПП, при выполнении картирования ЛП или при манипуляциях Lasso в ЛП. Достигнуть полной изоляции ЛВ удалось во всех 100% случаях. У больных с ФП после окончания процедуры непосредственно после воздействия синусовый ритм восстановился самостоятельно в 2 случаях (6,4%). Остальным пациентам была выполнена ЭКВ. У 4 пациентов (12,9%) изоляция левых ЛВ выполнена общим коллектором. Эктопическая активность в ЛВ обнаружена у 6 больных (19,3%). В 2 случаях (6,4%) во время аппликации в области устья левой верхней ЛВ выявлялась вегетативная реакция в виде развития полной АВ блокады, с появлением временной стимуляцией желудочков имплантированным ЭКС.

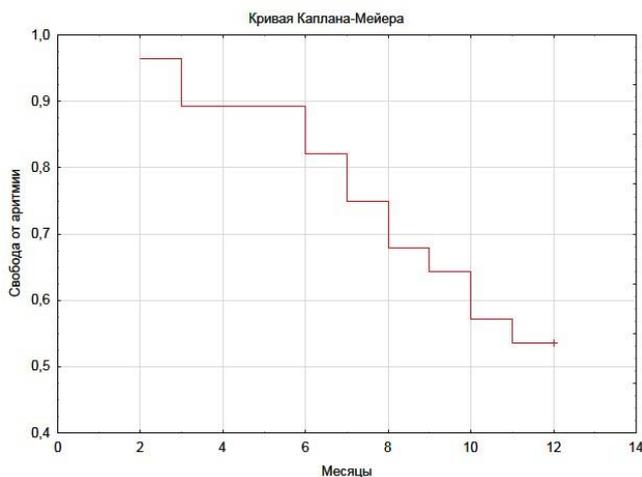
Таблица 16 – Результаты РЧА ФП у пациентов с имплантированным ЭКС

Изучаемые показатели	n, (%)
Син. ритм на начало РЧА, n (%)	10 (35,7%)
ФП на начало РЧА, n (%)	14 (50,0 %)
Ритм ЭКС, n (%)	4 (14,3%)
Индуцирована ФП, n (%)	4 (14,3%)
Купирование ФП после РЧА, n (%)	2 (7,1%)
ЭКВ после РЧА, n (%)	16 (57,1%)
Общий коллектор левых ЛВ, n (%)	5 (17,8%)
Эктопическая активность в ЛВ, n (%)	6 (21,4%)
Вегетативные реакции, n (%)	2 (7,1%)
Осложнения РЧА, n (%)	1 (3,5%)
Аритмии после РЧА	
- ФП	11
- предсердная тахикардия	2
Повторные процедуры РЧА	1

Осложнением имплантации ЭКС в одном случае стал пневмоторакс (1,9%), потребовавший дренирования плевральной полости, осложнением РЧА – постпункционная гематома бедра (3,5%).

Три месяца после РЧА считались «слепым» периодом. Эффективность операции и ААТ в обеих группах в этот период не оценивалась. Длительность наблюдения составила 12 месяцев, контрольные точки для выявления «ранних» и «поздних» рецидивов – 3-6 мес., 6-9 мес. и 9-12 мес.

Анализ полученной удаленно информации с помощью телемониторинга выявил, что ранние рецидивы ФП в период от 3-х до 6 мес. после вмешательства у пациентов первой группы зарегистрированы у троих (10,7%). При дальнейшем наблюдении в период от 6 до 9 мес. рецидив ФП выявлен еще у 6 пациентов. Эффективность катетерного лечения через 9 мес. наблюдения составила 68,0%, а эффективность РЧА ФП после 12 мес. составила – 53,5% (n=15) (рисунок 9). Данные пациенты не имели ни одного пароксизма ФП в течение года.



Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей формой ФП и имплантированным ЭКС после катетерной процедуры.

Рисунок 9 – Кривая Каплана-Мейера

По данным телемониторинга у четверти больных из первой группы (n=7) наблюдались короткие пароксизмы ФП, которые купировались самостоятельно и не ощущались пациентами. В двух случаях (7,1%), по данным с имплантируемого устройства, пароксизмы ФП повторялись ежедневно, при этом от повторного вмешательства больные отказались.

У двоих больных (7,1%) выявлена предсердная тахикардия. У одного пациента проведено повторное вмешательство. В ходе операции выполнялось картирование ЛП, обнаружена несостоятельность аблационной линии по крыше ЛП с уязвимым местом в

этой области, после воздействия в которой предсердная тахикардия была успешно устранена. Другой пациент от повторного вмешательства отказался. У остальных (n=2) – пароксизмы ФП наблюдались с различной частотой возникновения. Через год наблюдения у двух пациентов (7,1%) в связи с переходом ФП в постоянную форму, проведена РЧА АВ соединения, сформирована полная искусственная АВ блокада. С двумя больными связь была потеряна через 12 мес. наблюдения.

Во второй группе пациентов, получающих ААТ, эффективность лечения не оценивалась в течение 3 месяцев от начала наблюдения. В период от 3 до 6 мес пароксизмы ФП зафиксированы у 3 больных (13,0%). В дальнейшем, в период от 6 до 9 мес пароксизмы стали возникать еще у 9 пациентов (39,1%). А через 12 мес мониторинга эффективность медикаментозной ААТ снизилась до 21,7% (n=5) (рисунок 10). Таким образом, у пятерых пациентов, получающих ААТ, в течение года не зарегистрировано ни одного эпизода аритмии.

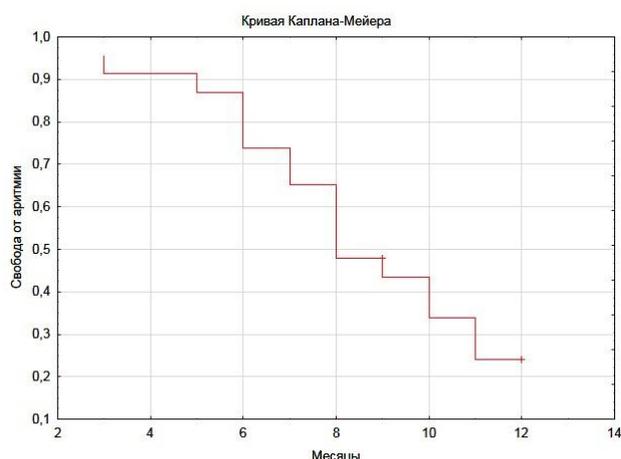


Рисунок 10 – Свобода от аритмии у пациентов с ФП на фоне антиаритмической терапии

Для оценки прогноза исследуемых факторов на развитие рецидивов ФП был проведен анализ ROC-кривых. Полученные данные анализа ROC-кривых представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Анализ показателей ROC-кривых в оценке развития рецидивов после аблации

Показатель	AUC	Уровень p	Чувствительность	Специфичность
возраст	0,658	0,11	50,00	76,47
ЛП	0,506	0,95	100,00	11,76
ФВ ЛЖ	0,532	0,77	92,86	29,41
ИМТ	0,508	0,94	50,00	29,41
Ар	0,620	0,26	64,29	70,59

Продолжение таблицы 17

Vp	0,519	0,86	92,86	23,53
Анамнез ФП	0,519	0,86	7,14	64,71

Примечание – AUC – площадь под кривой, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, Ар – процент предсердной стимуляции, Vp – процент желудочковой стимуляции.

Согласно полученной информации, признаков, которые можно было бы использовать в качестве предикторов неэффективной аблации, не обнаружено. Для выявления предикторов рецидива РЧА персистирующей формы ФП выполнен регрессионный анализ – модель пропорциональности интенсивностей Кокса (таблица 18). Многофакторный анализ также показал, что предикторов к развитию рецидива ФП у пациентов с имплантированным ЭКС после однократной процедуры катетерной аблации не выявлено.

Таблица 18 – Модель пропорциональности интенсивностей Кокса в оценке рецидивов у пациентов с персистирующей ФП и ЭКС

Показатель	HR	95%CI	p
возраст	1,000	0,897-1,115	0,992
Пол	0,393	0,061-2,511	0,324
Анамнез ФП	1,186	0,891-1,580	0,241
ЛП	1,294	0,983-1,704	0,065
ФВ	0,959	0,833-1,103	0,558
ГЛЖ	3,682	0,497-27,274	0,202
ХСН	1,098	0,342-3,519	0,874
ИМТ	0,797	0,587-1,082	0,145
% Ар	0,998	0,959-1,038	0,931
% Vp	1,017	0,985-1,050	0,286
ожирение	1,607	0,116-22,221	0,723
дислипидемия	1,788	0,344-9,283	0,489

Примечание – HR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Эффективность радиочастотной аблации персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Проведен сравнительный анализ эффективности РЧА персистирующей ФП и СССУ у лиц без СД (1 группа) и с СД 2 типа (2 группа). Пациентам двух групп проведено катетерное лечение. Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 19.

Группы оказались сопоставимы по всем исследуемым показателям. Больные с СД получали сахароснижающую терапию: 6 пациентов (54,5%) – метформин, 3 (27,3%) – гликлазид. Двое больных (18,1%) имели инсулинзависимый диабет и применяли шприц-

ручки для инъекции инсулина: в одном случае – дважды инъекция инсулина средней длительности – инсулин-изофан (Хумулин НПХ) и в другом случае – одна инъекция инсулина длительного действия – инсулин-гларгин (Лантус). Кроме того, все больные с СД придерживались соответствующей специализированной диеты, ежедневно имели возможность контроля уровня глюкозы крови. Помимо уровня глюкозы у пациентов учитывался стаж СД. Средний показатель составил $3,3 \pm 1,2$ года. Из 11 больных с диабетом семеро имели целевой уровень гликированного гемоглобина. На первом этапе всем пациентам с диабетом и дисфункцией СУ выполнена первичная имплантация ЭКС с функцией удаленного телемониторинга. Пациентам первой и второй групп следующим этапом проведена процедура РЧА. Абляция выполнялась по описанному выше протоколу. Достигнуть полной изоляции ЛВ удалось у всех пациентов. Результаты РЧА у пациентов с СД описаны ниже (таблица 20).

Таблица 19 – Клиническая характеристика пациентов с персистирующей ФП, СССУ, имплантированным ЭКС без СД 2 типа (группа 1) и с наличием СД (группа 2).

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Количество пациентов	28	11	-
Мужчины/женщины, n (%)	15/13 (53,6/46,4)	7/4(63,6/36,4)	0,76/0,71
Средний возраст, лет (M±SD)	63,2±10,1	65,4±7,9	0,81
-ИБС, n (%)	4 (14,3)	1 (9,2)	0,69
-ГБ, n (%)	9 (32,2)	4 (36,3)	0,85
-Сочетание ИБС и ГБ	14 (50,0)	6 (54,5)	0,88
-Идиопатическая ФП, n (%)	1 (3,6)	-	-
Длительность анамнеза ФП, лет (M±SD)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	0,75
ХСН			
-ФК I, n (%)	6 (21,4)	1 (9,0)	0,44
-ФК II, n (%)	17 (60,7)	8(72,8)	0,74
-ФК III, n (%)	3 (10,7)	2 (18,2)	0,58
Ожирение			
-I ст, n (%)	8 (28,6)	4 (36,4)	0,73
-II ст, n (%)	3 (10,7)	-	-
ИМТ, (M±SD)	27,5±6,1	26,3±4,7	0,85
Дислипидемия, n (%)	20 (71,4)	8 (72,8)	0,97
Класс EHRA			
-I, n (%)	3 (10,7)	3 (27,3)	0,28
-II, n (%)	11 (39,3)	5 (45,4)	0,82
-III, n (%)	14 (50,0)	3 (27,3)	0,40
Размер ЛП, мм (M±SD)	43,7±4,4	41,5±4,5	0,26
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	65,6±5,9	68,6±6,4	0,13
ГЛЖ, n (%)	5 (17,8)	3 (27,3)	0,60
Продолжение таблицы 19			
Антиаритмическая терапия во время госпитализации:			

-Амиодарон, n (%)	8 (28,6)	5 (45,4)	0,48
-Соталол, n (%)	12 (42,8)	5 (45,4)	0,92
-Пропафенон, n (%)	2 (7,1)	-	-
-Бета-блокаторы, n (%)	2 (7,1)	-	-
Антикоагулянты, n (%)	25 (89,3)	8 (72,7)	0,74

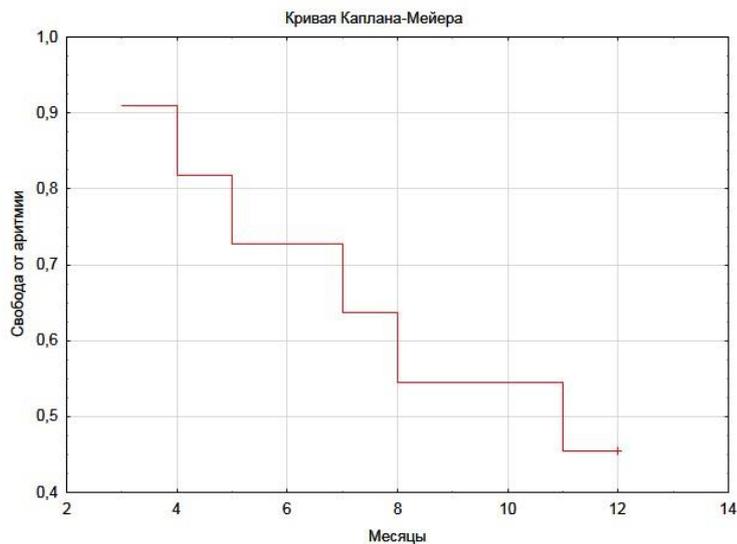
Примечания – те же, что и в таблице 18.

В группе пациентов с СД на начало вмешательства синусовый ритм наблюдался у 7 (63,6%) больных, ФП – у 2 (18,2%), ФП возникла у 3 (27,3%). После РЧА у 1 пациента (9,0%) наблюдалось восстановление ритма на воздействии, у 4 (36,4%) – потребовалась ЭКВ. Общий коллектор левых ЛВ вен обнаружен у 2 (18,2%) пациентов, эктопическая активность в ЛВ наблюдалась у 4 (36,4%). Осложнение РЧА в виде постпункционной гематомы бедра наблюдалось у 1 пациента (3,5% от всех пациентов, подвергшихся РЧА).

Таблица 20 – Результаты РЧА ФП у пациентов с СД 2 типа

Изучаемые показатели	n (%)
Синусовый ритм на начало РЧА	7 (63,6%)
ФП на начало РЧА	2 (18,2%)
Ритм ЭКС	2 (18,2%)
Индукцирована ФП	3 (27,3%)
Купирование ФП после РЧА	1 (9,0%)
ЭКВ после РЧА	4 (36,4%)
Общий коллектор левых ЛВ	2 (18,2%)
Эктопическая активность в ЛВ	4 (36,4%)
Вегетативные реакции	1 (9,0%)
Осложнения РЧА	-
Аритмии после РЧА	
- ФП	5 (45,4%)
- предсердная тахикардия	1 (9,0%)
Повторные процедуры	-

Период в течение первых 3-х мес. после аблации считался «слепым» периодом, эффективность процедуры не оценивалась. Анализ полученной с имплантированного ЭКС информации выявил, что ранний рецидив ФП у пациентов 2-й группы после 3-х мес наблюдения зафиксирован у 3-х пациентов (27,2%). В период от 6 до 9 мес пароксизмы ФП выявлены еще у 2-х больных. Эффективность процедуры у пациентов с СД к году снизилась до 45,4% (n=5) (рисунок 11).



Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей формой ФП, имплантированным ЭКС и СД 2 типа после катетерной процедуры.
Рисунок 11 – Кривая Каплана-Мейера

Статистически значимых различий по эффективности процедуры между группами больных с диабетом и без после 12 мес. наблюдения получено не было ($\chi^2=0,07$, $p=0,79$). Один пациент из второй группы имел в послеоперационном периоде предсердную тахикардию. От оперативного лечения больной отказался. Через год наблюдения, в связи с частыми пароксизмами ФП, у одного пациента второй группы была проведена РЧА АВ соединения.

Показатель отношение шансов развития рецидива ФП у пациентов с СД составил $OR=0,893$, $95\%CI$ 0,222-3,594, $p=0,71$. В работе изучалось влияние таких показателей как уровень гликированного гемоглобина и стажа СД на успех катетерной аблации персистирующей ФП. Средняя величина гликированного гемоглобина составила $6,9\pm 0,4\%$ (рисунок 12).

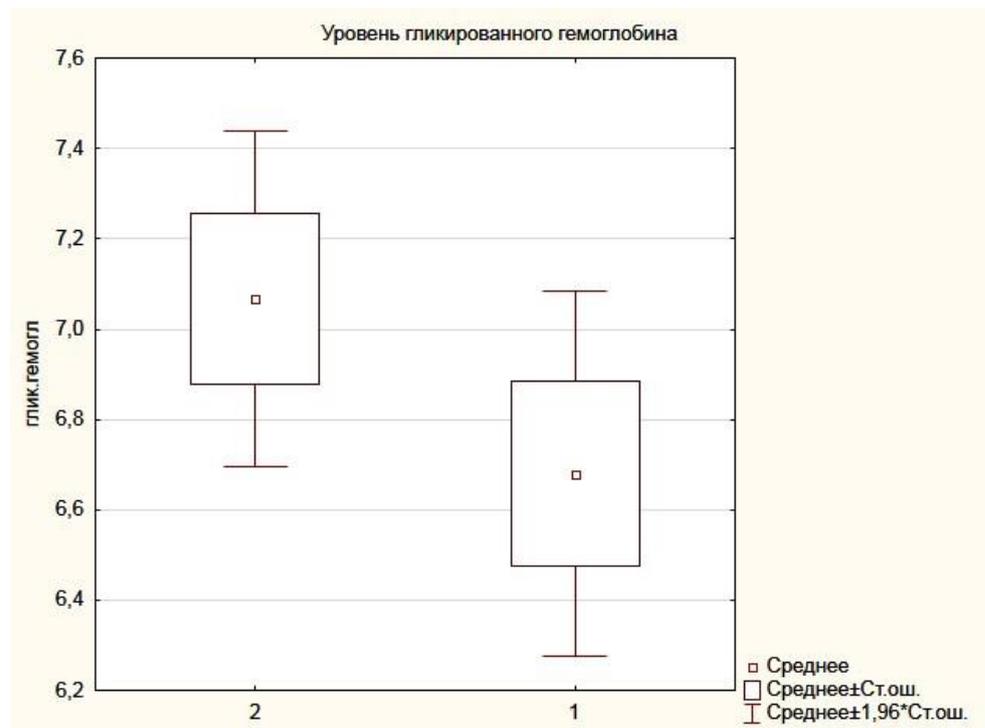


Рисунок 12 – Уровень гликированного гемоглобина у пациентов с рецидивами ФП (2) и без рецидивов (1) после катетерной абляции

Связи показателя гликированного гемоглобина у пациентов с ФП и СССУ с эффективностью процедуры катетерного вмешательства не обнаружено ($\chi^2 = 0,67$, $сс = 1$, $p = 0,40$). Связи со стажем диабета также не выявлено ($\chi^2 = 1,09$, $сс = 1$, $p = 0,29$). При сравнении групп больных с рецидивами аритмии и без рецидивов было отмечено, что чаще возврат аритмии наблюдался у пациентов с недостигнутым целевым уровнем гликированного гемоглобина. Достигнут целевой уровень показателя был у 7 лиц, не достигнут – у четверых ($t = -3,44$, $сс = 9$, $p < 0,01$). Из 4-х пациентов, с уровнем гликированного гемоглобина более 7,0% рецидив произошел у всех, кроме одного, а из 7 больных с показателем менее 7,0% – рецидив у троих. Получены статистические значимые отличия между данными группами ($t = -3,47$, $сс = 4$, $p = 0,02$). Таким образом, у пациентов с целевым уровнем гликированного гемоглобина рецидивирование ФП случалось реже, чем у больных с недостигнутым целевым уровнем (таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика пациентов с персистирующей формой ФП и СД в зависимости от достижения целевого уровня гликированного гемоглобина.

Достижение целевого гликированного гемоглобина	№ пациента	Уровень гликированного гемоглобина, %	Стаж диабета, в годах	Рецидив аритмии после РЧА
Достигнут	1	5,9	3	-
	2	6,5	4	+
	3	6,7	4	-
	4	6,8	2	+
	5	6,8	2	+
	6	6,8	5	-
Не достигнут	7	6,9	5	-
	8	7,1	5	-
	9	7,2	2	+
	10	7,3	3	+
	11	7,8	2	+

Примечание – «+» – рецидив ФП после РЧА, «-» – рецидива нет

Ассоциация полиморфизмов генов CASQ2, RYR2, ATP2A2 с развитием фибрилляции предсердий, дисфункции синусового узла и их сочетания

В раздел исследования вошли 149 пациентов, 84 мужчины (56%), средний возраст $59,2 \pm 14,9$ лет. Все пациенты были разделены на 3 группы по виду нарушения ритма сердца. В первую группу вошло 53 больных с сочетанием ФП и CCCY в возрасте от 31 до 93 лет (средний возраст $67,3 \pm 11,6$ лет). Во вторую группу – 75 пациентов с ФП, средний возраст $52,3 \pm 13,2$ лет. В третью – 21 пациент с CCCY, средний возраст $63,4 \pm 16,4$ лет (таблица 22).

Результаты ПЦР анализа (рисунок 13). Частота встречаемости генотипов и аллелей гена CASQ2 исследуемых и контрольной групп представлена в таблице 23. Ассоциации полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 с развитием таких нарушений ритма сердца как ФП, CCCY и их сочетания не выявлено. Рассчитан показатель отношения шансов развития сочетания ФП и CCCY у пациентов с аллелями С и Т, который составил $OR=1,124$, 95%CI 0,700-1,805, $p=0,24$ и $OR=0,576$, 95%CI 0,254- 1,305, $p=0,41$ соответственно, развития ФП – $OR=1,130$, 95%CI 0,706-1,809, $p=0,87$ и $OR=0,724$, 95%CI 0,334- 1,807, $p=0,39$ соответственно, развития CCCY – $OR=1,064$, 95%CI 0,569-1,990, $p=0,32$ и $OR=0,782$, 95%CI 0,275- 2,220, $p=0,53$ соответственно.

Таблица 22 – Клиническая характеристика пациентов для генетического исследования

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Количество пациентов	53	75	21	
Мужчины/женщины, n (%)	22/31(41,5/58,5)	50/25(66,7/33,3)	12/9 (57,2/42,8)	
Средний возраст, лет (M±SD)	67,3±11,6	52,3±13,2	63,4±16,4	
ИБС, n (%)	36 (67,9)	22 (29,3)	12 (57,1)	
	ГБ, n (%)	15 (28,3)	23 (30,7)	6 (28,6)
Длит-ть ан-за ФП, лет (M±SD)	4,8±3,2	4,1±1,8	-	
СД, n (%)	8 (15,0)	14 (18,7)	4 (19,0)	
Глик.гемогл.,% (M±SD)	6,7±0,4	6,9±0,9	6,2±0,9	
ХСН				
ФК I, n (%)		29 (38,7)	6 (28,6)	
	ФК II, n (%)	30 (56,6)	24 (32,0)	9 (42,8)
	ФК III, n (%)	5 (9,5)	7 (9,3)	4 (19,0)
Ожирение				
I ст, n (%)	16 (30,2)	11 (14,7)	2 (9,5)	
	II ст, n (%)	4 (7,5)	5 (6,7)	-
ИМТ, (M±SD)	26,9±5,9	25,3±5,1	23,0±3,4	
Дислипидемия, n (%)	35 (66,0)	27 (36,0)	7 (33,3)	
Класс EHRA				
I, n (%)	1 (7,7)	2 (11,1)	-	
	II, n (%)	7 (53,8)	12 (66,7)	-
	III, n (%)	3 (23,0)	4 (22,2)	-
Размер ЛП, мм (M±SD)	42,3±4,4	41,0±5,5	40,2±5,3	
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	64,9±5,3	65,2±8,5	64,0±4,8	
ГЛЖ, n (%)	17 (32,0)	5 (6,7)	-	

Примечания – РЧА – радиочастотная абляция, ЛС – лекарственные средства, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ - гипертоническая болезнь, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛП – левое предсердие, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

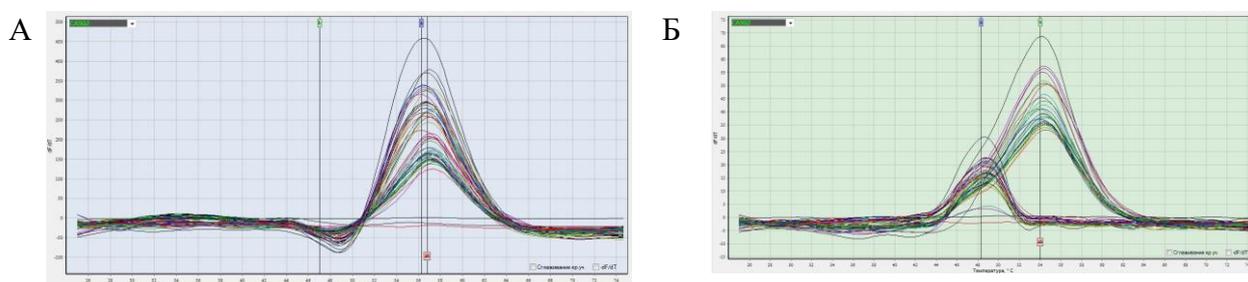


Рисунок 13 – Температурные кривые плавления дуплексов в амплификаторе по каналам зонда FAM (А) и HEX (Б), позволяющие определить генотип полиморфных вариантов гена CASQ2

Таблица 23 – Ассоциация исследуемого полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания

Генотипы и аллели	1 группа	2 группа	3 группа	Группа контроля	p 1-4	p 2-4	p 3-4
	1	2	3	4			
СС, n (%)	38 (55,8)	38 (53,5)	11 (55,0)	19 (61,3)	0,55	0,70	0,91
СТ, n (%)	11 (16,1)	15 (21,1)	6 (33,0)	10 (32,3)	0,43	0,74	0,88
ТТ, n (%)	1 (1,5)	1 (1,4)	-	2 (6,4)	0,73	0,28	-
С, n (%)	87 (87,0)	91 (84,2)	28 (82,3)	48 (77,4)	0,62	0,60	0,84
Т, n (%)	13 (13,0)	17 (16,8)	6 (17,7)	14 (22,6)	0,18	0,41	0,64

Примечания – СС, СТ и ТТ – генотипы, С и Т аллели гена CASQ2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения χ^2 -тест).

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена RYR2 исследуемых и контрольной групп представлена в таблице 24. Ассоциации полиморфизма rs3766871 гена RYR2 с развитием таких нарушений ритма сердца как ФП, CCCУ и их сочетания не выявлено. Рассчитан показатель отношения шансов развития сочетания ФП и CCCУ у пациентов с аллелями С и Т, который составил OR= 0,991, 95%CI 0,672- 1,461, p=0,19 и OR= 1,887, 95%CI 0,168- 1,934, p=0,81 соответственно, развития ФП – OR= 0,996, 95%CI 0,695- 1,428, p=0,18 и OR= 1,351, 95%CI 0,121- 5,104, p=0,89 соответственно, развития CCCУ – OR= 0,960, 95%CI 0,568- 1,620, p=0,26 и OR= 5,768, 95%CI 0,441- 6,700, p=0,53 соответственно.

Таблица 24 – Ассоциация исследуемого полиморфизма rs3766871 гена RYR2 с развитием ФП, CCCУ и их сочетания

Генотипы и аллели	1 группа	2 группа	3 группа	Группа контроля	P 1-4	P 2-4	P 3-4
	1	2	3	4			
GG, n (%)	51 (96,2)	72 (96,4)	19 (90,4)	49 (98,0)	0,94	0,93	0,83
GA, n (%)	2 (3,7)	2 (2,6)	2 (9,5)	1 (2,0)	0,60	0,81	0,17
G, n (%)	104 (98,2)	146 (98,7)	38 (95,3)	99 (99,0)	0,96	0,98	0,88
A, n (%)	2 (1,8)	2 (1,3)	2 (4,7)	1 (1,0)	0,60	0,80	0,16

Примечания – GG, GA – генотипы, G и A аллели гена RYR2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения χ^2 -тест).

Частота встречаемости генотипов и аллелей гена ATR2A2 исследуемых и контрольной групп представлена в таблице 25. Ассоциации полиморфизма rs1860561 гена ATR2A2 с развитием таких нарушений ритма сердца как ФП, CCCУ и их сочетания не

выявлено. Рассчитан показатель отношения шансов развития сочетания ФП и СССУ у пациентов с аллелями С и Т, который составил OR= 1,008, 95%CI 0,655- 1,551, p=0,20 и OR= 0,967, 95%CI 0,472- 1,982, p=0,36 соответственно, развития ФП – OR= 1,019, 95%CI 0,681- 1,523, p=0,20 и OR= 0,922, 95%CI 0,470- 1,811, p=0,34 соответственно, развития СССУ – OR= 0,976, 95%CI 0,558- 1,708, p=0,28 и OR= 1,098, 95%CI 0,448- 2,694, p=0,45 соответственно.

Таблица 25 – Ассоциация исследуемого полиморфизма rs1860561 гена ATP2A2 с развитием ФП, СССУ и их сочетания

Генотипы и аллели	1 группа	2 группа	3 группа	Группа контроля	P 1-4	P 2-4	P 3-4
	1	2	3	4			
GG, n (%)	33 (62,2)	50 (66,6)	12 (57,2)	27 (65,8)	0,86	0,96	0,74
GA, n (%)	19 (35,8)	23 (30,6)	9 (42,8)	12 (29,3)	0,63	0,90	0,45
AA, n (%)	1 (1,8)	2 (2,6)	-	2 (4,9)	0,42	-	-
G, n (%)	86 (81,1)	123 (82)	33 (78,6)	66 (80,6)	0,97	0,92	0,93
A, n (%)	20 (18,9)	27 (18)	9 (21,4)	16 (19,5)	0,92	0,81	0,83

Примечание – GG, GA, AA – генотипы, G и A аллели гена ATP2A2, p – достоверность различий между группами (метод сравнения χ^2 -тест).

Проанализирована ассоциация всех полиморфизмов с развитием некоторых показателей: размер ЛП, ФВ ЛЖ, ФК ХСН, ИМТ, ожирение, дислипидемия, ГЛЖ, СД, уровень гликированного гемоглобина. При исследовании показателей обращает на себя внимание значение размера ЛП у пациентов с разным генотипом гена CASQ2.

При исключении гомозиготного генотипа по Т аллелю из анализа и сравнении данных групп, используя U-критерий Манна-Уитни, получена статистически достоверная разница с уровнем p<0,01 (рисунок 14).

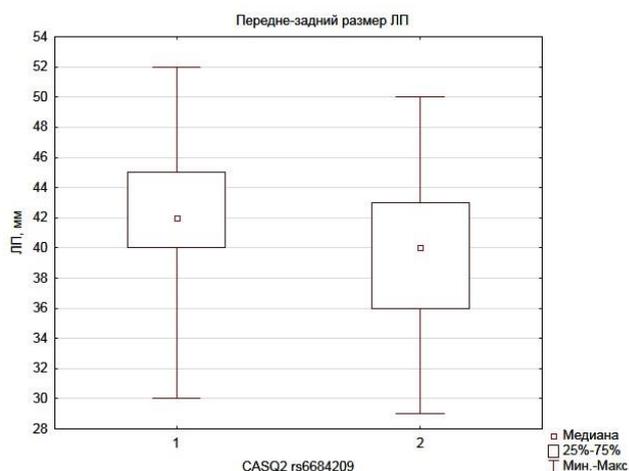


Рисунок 14 – Размер левого предсердия у пациентов в различных генотипом гена CASQ2. 1 – генотип СС, 2 – генотип СТ

Таким образом, пациенты с гетерозиготным генотипом гена CASQ2 менее склонны к дилатации ЛП, чем пациенты с гомозиготным генотипом.

Проблема лечения ФП является далеко не решенной задачей. Катетерная процедура большинством исследований признана одним из самых надежных и безопасных методов. Однако, несмотря на это, остается нерешенной проблема лечения персистирующей и длительно-персистирующей формы ФП. Развитие рецидива аритмии после аблации заставляет хирургов более тщательно подходить к отбору пациентов, исключая больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Отсутствие практических рекомендаций в таких случаях может привести к тому, что некоторые когорты больных могут не получить своевременную помощь. В этой связи в данной работе впервые была исследована группа пациентов с персистирующей формой ФП, дисфункцией СУ, скорректированной имплантацией ЭКС и СД 2 типа. Данные позволяют утверждать, что аблация ФП в объеме антральной изоляции ЛВ, дополненная линейными воздействиями по задней стенке, крыше ЛП и митральном истмусе, превосходит медикаментозный подход, даже на фоне разнообразной коморбидной патологии. А двухэтапное оперативное лечение больных является оправданным и безопасным.

В работе проанализированы некоторые факторы в качестве предикторов развития рецидивов аритмии после катетерной аблации. По результатам исследования предикторов неуспешной аблации ФП выявлено не было.

Проведенная работа с генетическими анализами, выполненная впервые в клинических условиях, позволила исключить ассоциацию полиморфизмов генов кальций-транспортирующих систем СР с развитием ФП и СССУ. При этом, полученные данные

позволяют предсказать развитие дилатации ЛП у больных-носителей генотипа СС полиморфного варианта rs6684209 гена CASQ2. Накопление подобной информации является крайне важным для прогресса на пути к персонифицированной медицине.

Таким образом, было показано, что эффективность катетерного лечения персистирующей формы ФП у пациентов с дисфункцией синусового узла и имплантированным электрокардиостимулятором составляет 53%. Этот метод является безопасным и имеет преимущество перед антиаритмической терапией. РЧА персистирующей формы ФП у пациентов с дисфункцией синусового узла и сахарным диабетом 2 типа по результатам удаленного телемониторинга не уступает по эффективности и безопасности при отсутствии коморбидной патологии и более успешна при достижении целевого уровня гликированного гемоглобина. Не обнаружено связи полиморфизмов генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума с развитием фибрилляции предсердий, синдромом слабости синусового узла и их сочетания. Наличие гомозиготного генотипа гена кальсеквестрина связано с большим размером левого предсердия.

2.5 Особенности распространения возбуждения у пациентов с предсердными нарушениями ритма сердца, по результатам неинвазивного поверхностного картирования и трехмерной реконструкции сердца, и эффективность интервенционного лечения предсердных тахитаритмий

Актуальность проблемы

Проблема дооперационного картирования очага аритмий на сегодняшний день не потеряла своей актуальности. Этот факт подтверждается многочисленными алгоритмами, направленными на неинвазивное выявление расположения фокуса аритмии, которые все чаще описываются в российской и мировой литературе. Это и неудивительно, так как от локализации аритмогенного субстрата зачастую зависит как прогноз течения заболевания в целом, так и успешность как медикаментозного, так и катетерного лечения. В связи с этим в настоящее время предложено несколько различных методов неинвазивной топической диагностики аритмогенного фокуса, как при желудочковых, так и при предсердных нарушениях ритма сердца (НРС). Это и определение расположения очага аритмии по данным ЭКГ в 12 отведениях, это и поверхностная магнитокардиография, где используется феномен магнитной индукции, которая возникает при работе миокарда как электрически активной ткани, это и тканевое доплеровское сканирование, как метод ультразвуковой диагностики, это и метод визуализации эктопического очага посредством равновесной томовентрикулографии с мечеными эритроцитами. Однако каждый из

предлагаемых вариантов имеет как положительные стороны, так и недостатки, и, видимо, именно с этим связана непрекращающаяся работа в данном направлении. Новые возможности открывают методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности, на решении обратной задачи электрокардиографии. Согласно опубликованным данным, диагностическая точность программно-аппаратного комплекса «Амикард» у пациентов с желудочковыми аритмиями в целом составляет 88,3% и может достигать значений выше 90% при локализации аритмогенного фокуса в выводных отделах правого и левого желудочков [42-47]. Использование методики неинвазивного картирования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью перед имплантацией ресинхронизирующего устройства также показало свои преимущества. В данном случае исследование визуализирует зону поздней активации при блокаде левой ножки пучка Гиса, «эпицентр» которой может являться местом оптимальной имплантации левожелудочкового электрода [48]. Несмотря на это, в настоящее время не так много литературных источников, описывающих диагностические возможности неинвазивного картирования у пациентов с предсердными НРС. На наш взгляд, данный факт можно объяснить тем, что топическая диагностика предсердных аритмий является наиболее сложной с технической точки зрения, так как для успешного неинвазивного исследования необходимо очень высокое качество записи электрограмм с минимальным количеством «наводок» при регистрации ЭКГ, чего далеко не всегда удается добиться. Тем не менее, опубликованные данные свидетельствуют о достаточно высоких возможностях неинвазивного картирования предсердных НРС с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард». Так, группа исследователей во главе с академиком РАН Ревиншвили А.Ш., обследовала 7 пациентов с очаговыми предсердными аритмиями и показала, что результаты неинвазивного исследования во всех случаях совпали с данными внутрисердечного ЭФИ, как при правопредсердной, так и левопредсердной экстрасистолии [49]. В дальнейшем ими же было проведено и валидационное исследование у 4 больных с трепетанием предсердий (ТП) I типа, в котором было показано, что неинвазивное фазовое картирование позволяет правильно определить последовательность активации при типичном ТП с различными направлениями вращения возбуждения [50]. Другая группа исследователей из Бордо (Франция) обследовала 52 пациента с различными предсердными тахикардиями, использовав метод только эпикардального картирования с записью электрограмм с 252 грудных отведений, и показала, что точность неинвазивного картирования в целом составляет 92%, но может варьировать в зависимости от механизма тахиаритмии [51].

Целью данного раздела исследования было изучение нового метода неинвазивной топической вычислительной электрофизиологической диагностики предсердных аритмий, основанного на решении обратной задачи электрокардиографии, который позволяет производить картирование не только на эпикардальной, но и эндокардиальной поверхностях сердца.

Материал и методы

В исследование было включено 63 пациента с предсердными аритмиями (39 женщин и 24 мужчин) в возрасте от 31 до 75 лет (средний возраст – $60,1 \pm 13,3$ лет). Все пациенты предъявляли жалобы на перебои в работе сердца, сердцебиение. Медикаментозная терапия по поводу НРС на догоспитальном этапе была назначена 60 пациентам: 34 – ритмурежающая терапия и 26 – антиаритмическая терапия, однако, во всех случаях она оказалась неэффективной. 3 пациентам никакой терапии назначено не было, что может быть связано с тем, что по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у них регистрировалась преходящая атрио-вентрикулярная блокада 1-2 ст. Основным заболеванием у большинства больных была гипертоническая болезнь (30 пациентов), ишемическая болезнь сердца диагностирована у 15 больных, в 18 случаях был поставлен диагноз идиопатическое нарушение ритма сердца.

Обследование перед катетерной аблацией включало регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальное и чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца. Согласно данным УЗИ сердца показатели были в пределах возрастных норм. По данным чреспищеводного УЗИ сердца – тромбов в полостях сердца обнаружено не было. Общие анализы крови и мочи перед вмешательством были в пределах нормы.

Неинвазивное электрофизиологическое исследование включало в себя:

- Многоканальную регистрацию ЭКГ в 240 отведениях с поверхности грудной клетки;
- Спиральную компьютерную томографию (СКТ) в режиме ЭКГ-синхронизации с внутривенным болюсным контрастированием;
- Обработку результатов на программно-аппаратном комплексе «Амикард» (по данным СКТ строились трехмерные модели сердца, осуществлялась реконструкция электрограмм на поверхность эпикарда и эндокарда, основанная на многоканальной записи ЭКГ с грудной клетки);
- По полученным эпикардальным и эндокардиальным изопотенциальным и изохронным картам на трехмерных моделях сердца определялись области наиболее ранней активации, соответствующие проекции эктопического источника;

- Выявленная локализация аритмии сравнивалась с данными внутрисердечного ЭФИ.

Процедуры катетерной эндокардиальной аблации выполнялись в условиях рентгеноперационной с использованием навигационной системы CARTO 3.

Результаты и обсуждение

У 17 больных аритмия была представлена предсердной экстрасистолией (ПЭС). У 11 пациентов из правого предсердия (ПП):

- верхние отделы задней стенки,
- средние отделы свободной стенки,
- средне-септальная позиция у кольца трикуспидального клапана,
- устье верхней полой вены,
- основание ушка ПП.

У 6 – из левого предсердия (ЛП):

- передняя стенка (рисунок 15),
- задне-боковая позиция рядом с кольцом митрального клапана.

Данные, полученные при неинвазивном сочетанном эндо-эпикардиальном исследовании, полностью совпали с результатами внутрисердечного ЭФИ. При этом точность отдельного эпикардиального картирования оказалась несколько ниже, так как у пациента с расположением эктопического фокуса в средне-септальной позиции у кольца трикуспидального клапана мы не смогли точно определить источник аритмии. В данном случае мы видели лишь «выход» аритмии на эпикардиальную поверхность сердца и, соответственно, зона наиболее ранней активации была достаточно велика, чтобы точно топографически определить локализацию аритмогенного фокуса. Построение полостных моделей при использовании неинвазивного эндокардиального картирования позволяет более точно проводить картирование межпредсердной перегородки (МПП), что повышает точность неинвазивного ЭФИ.

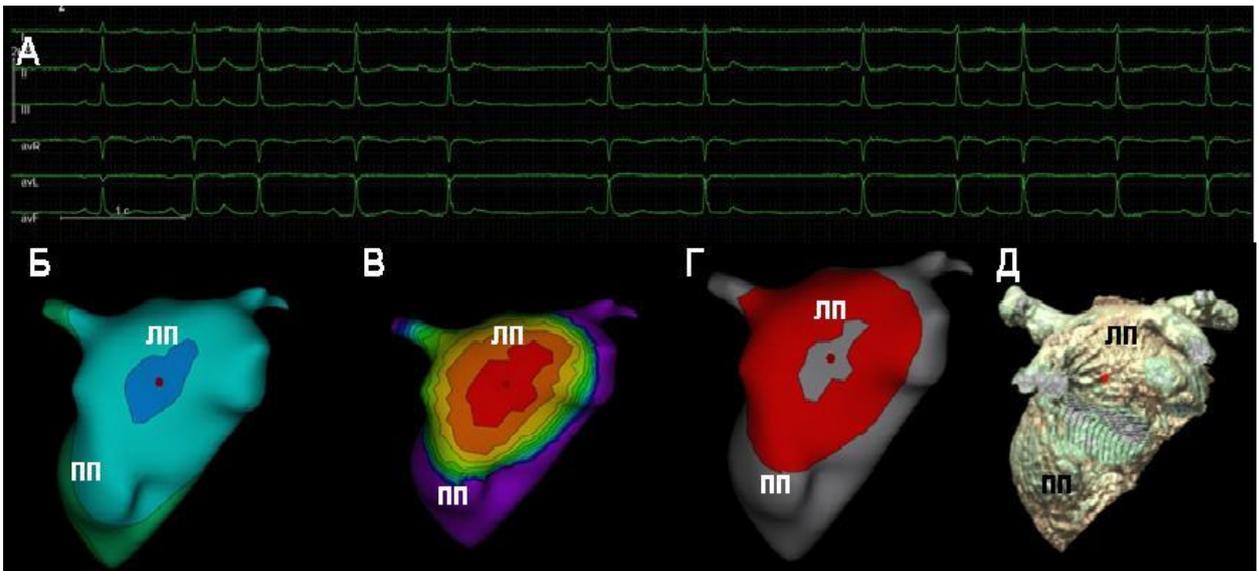


Рисунок 15 – Неинвазивная топическая диагностика ПЭС из передней стенки левого предсердия (вид сверху)

Примечание – А – ЭКГ в стандартных отведениях; Б – изопотенциальная карта; В – изохронная карта; Г – карта распространения волны возбуждения; Д – 3D реконструкция сердца, полученная при СКТ.

У 46 пациентов были диагностированы различные предсердные тахикардии. У 4 больных – атипичное истмус-зависимое ТП, у 2 – ТП I типа. Данные, полученные при неинвазивном исследовании, также полностью совпали с результатами внутрисердечного ЭФИ. При этом различия в точности диагностики между отдельным эпикардиальным и сочетанным эпи-эндокардиальным картированием мы не нашли. Стоит отметить, что у 2 пациентов с ТП можно было увидеть вращение импульса вокруг трикуспидального клапана при построении карты распространения волны возбуждения, а у 4 – зона наиболее раннего и позднего возбуждения находилась в проекции кава-трикуспидального перешейка, что также свидетельствовало о заинтересованности правого истмуса в генезе тахикардии.

У оставшихся 40 пациентов по данным внутрисердечного ЭФИ были диагностированы внутрипредсердные тахикардии, не связанные с кава-трикуспидальным перешейком. У 20 больных левопредсердные тахикардии:

- у 9 – тахикардия в правой верхней легочной вене,
- у 8 – тахикардия в левой верхней легочной вене,
- у 2 – аритмогенный фокус располагался в области МПП (рисунок 16),
- у 1 – зона наиболее раннего возбуждения по передней стенке ЛП.

У 16 пациентов были документированы правопредсердные тахикардии:

- у 2 – область «рано-поздно» по передней стенке ПП
- у 5 – область «рано-поздно» по боковой стенке ПП, верхние отделы
- у 3 – область «рано-поздно» по боковой стенке ПП, средние отделы,

- у 2 – область «рано-поздно» по задней стенке ПП,
- у 4 – аритмогенный фокус располагался рядом с устьем коронарного синуса и МПП.

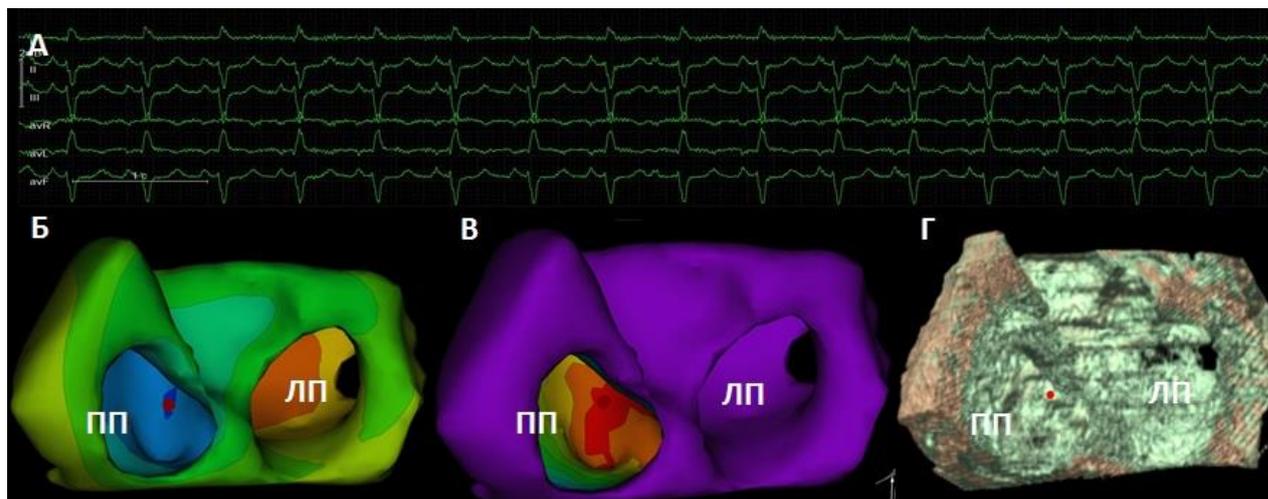


Рисунок 16 – Неинвазивная топическая диагностика правопредсердной тахикардии, аритмогенный фокус в области МПП

Примечание: А – ЭКГ в стандартных отведениях; Б – изопотенциальная карта; В – изохронная карта; Г – 3D реконструкция сердца, полученная при СКТ.

Еще у 4 больных была «двупетлевая» тахикардия.

По данным неинвазивного картирования у пациентов с левопредсердными тахикардиями мы получили полное совпадение с результатами внутрисердечного ЭФИ только при использовании сочетанного эпи-эндокардиального исследования. Отдельное эпикардиальное картирование показало меньшую диагностическую точность, так как у пациентов с расположением аритмогенного фокуса в области МПП мы не смогли точно определить, была ли аритмия право - или левопредсердной.

В случае с правопредсердными тахикардиями также было абсолютное совпадение данных неинвазивного сочетанного эпи-эндокардиального исследования и внутрисердечного ЭФИ. Использование отдельного эпикардиального картирования не смогло правильно определить источник аритмии у пациентов с расположением аритмогенного фокуса в области устья коронарного синуса и МПП.

У больных с «двупетлевой» тахикардией по данным поверхностного картирования с использованием обеих методик мы смогли лишь выявить обширную зону наиболее раннего возбуждения в верхних отделах как правого, так и левого предсердий, при этом точно определить субстрат, вокруг которого была образована петля re-entry, нам не удалось.

Точность неинвазивного вычислительного ЭФИ сердца с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард» составляет 93,7% при использовании сочетанного эпи-

эндокардиального картирования и 82,5% при использовании отдельного эпикардиального исследования, при этом диагностические возможности метода варьируют в зависимости от механизма предсердных тахикардий. В том случае, если в основе НРС лежит эктопический механизм или *micro re-entry*, то по результатам неинвазивного ЭФИ мы могли точно определить аритмогенный фокус. Если же в основе тахикардии лежит *macro re-entry* механизм, то по данным поверхностного картирования мы могли лишь локализовать зону наиболее раннего возбуждения, которая впоследствии совпала с зоной «рано-поздно» при проведении катетерной процедуры. Также при построении карты распространения волны возбуждения мы не могли определить субстрат, вокруг которого была образована петля *re-entry*. На наш взгляд, объяснить данный факт можно тем, что при проведении СКТ сердца мы не могли выявить наличие рубца на какой-либо из стенок сердца, а, соответственно, и анатомического субстрата, вокруг которого могла бы «вращаться» тахикардия. В связи с этим при проведении неинвазивного картирования у больных с *macro re-entry* тахикардиями возможно выявление только зоны наиболее ранней активации (изохронная карта) или наиболее раннего возбуждения (изопотенциальная карта), построить же карту распространения волны возбуждения возможно только в том случае, если петля *re-entry* образована вокруг анатомического образования (например, кольцо трикуспидального клапана, легочная вена и др.).

Основные причины погрешности топической диагностики предсердных аритмий остаются теми же, что и при картировании желудочковых НРС, а именно: наличие «шума» и «наводок» при записи ЭКГ, дыхательные движения грудной клетки при поверхностном картировании и во время проведения СКТ, качество томограмм, полученных при СКТ, что в большей степени зависит от количества срезов за оборот спирали томографа.

Интервенционное лечение предсердных НРС у всех пациентов было успешным, так как во всех случаях нам удалось восстановить синусовый ритм на воздействии при *macro re-entry* тахикардиях или полностью устранить патологическую эктопическую активность.

Таким образом, точность неинвазивного поверхностного сочетанного эпи-эндокардиального ЭФИ составляет 93,7%, отдельного эпикардиального картирования – 82,5%.

2.6 Эффективность лечения тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиопатией, имплантированными устройствами для профилактики внезапной сердечной смерти и кардиоресинхронизирующей терапией

Актуальность проблемы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме, и может быть основным проявлением любых заболеваний сердца, включая атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда, клапанные и врожденные пороки, артериальную гипертензию, кардиомиопатии. Около 22 миллионов человек в мире страдают хронической сердечной недостаточностью. В России распространенность ХСН в популяции составляет 7% случаев (7,9 млн. человек), из них 2,1% (2,4 млн. человек) относится к далеко зашедшим стадиям заболевания, при этом однолетняя летальность таких больных достигает 26% [52,1]. Больные с ХСН нуждаются в частых госпитализациях в связи с декомпенсацией клинического течения заболевания – в 2003 г. в европейских странах около 50% от общего числа больных с ХСН ежегодно госпитализировались в кардиологические отделения стационаров [54]. Ежегодная смертность при клинически выраженной ХСН в России достигает 26–29% при отсутствии значимой тенденции к ее снижению [55, 56]. Среди кардиомиопатий неишемического генеза наиболее распространенной формой является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), распространенность которой среди больных с ХСН III-IV функциональных классов по NYHA отмечается приблизительно в 5% случаев (Cleland J.G., 2000). Дилатация полостей сердца сопровождается развитием диссинхронии миокарда, которая в свою очередь приводит к повышению энергозатрат и ещё более усугубляет нарушения сократительной функции левого желудочка. Кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) в результате нормализации фазовой структуры сердечного цикла приводит к повышению сократительной способности миокарда, что проявляется улучшением гемодинамических показателей, клинического статуса, а также к уменьшению количества госпитализации и смертности больных ХСН. Наиболее эффективен данный вид интервенционного вида лечения у пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии. Однако, несмотря на успешную имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства (КРУ), у 25-30% больных пациентов КРТ не приводит к ожидаемому эффекту (Leckercq 2002, Abraham, 2002). К наиболее частым причинам недостаточного ответа на КРТ или его отсутствия можно отнести: несовершенство критериев отбора больных, большой объем фиброзного поражения миокарда, неоптимальные параметры программирования устройства, нецелевые позиции желудочковых электродов и низкий процент истинной бивентрикулярной стимуляции [57, 58]. В связи с этим поиск дополнительных предикторов эффективности кардиоресинхронизирующей терапии является актуальным

вопросом современной кардиологии и лучевой диагностики. Безусловно, ЭхоКГ является наиболее доступным методом отбора пациентов для проведения КРТ. Однако стоит отметить ряд недостатков ЭХОКГ: не всегда удовлетворительное качество локации миокарда, затрудненность оценки рубцов и поствоспалительного фиброза на фоне ПБЛНПГ, зависимость результатов измерений от исследователя. Оптимальными методиками визуализации структурных изменений миокарда ЛЖ являются магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и радионуклидные методы исследования (РТВГ) [59].

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

Материалы и методы

В исследование включено 88 пациентов с неишемической кардиомиопатией (54 мужчины и 34 женщины, средний возраст $55,3 \pm 12,7$ лет). У всех пациентов, включенных в исследование, имелась СН III ФК по NYHA, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляла $30,1 \pm 3,8\%$, дистанция 6-минутной ходьбы - $290,5 \pm 64,3$ м, конечно-диастолический объем (КДО) - $220,7 \pm 50,9$ мл., ширина комплекса QRS составляла более 150 мс. Все пациенты до поступления в стационар получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН не менее 6 мес., однако, во всех случаях она оказалась неэффективной. На этапе отбора для проведения кардиоресинхронизирующей терапии пациенты были разделены на 2 группы.

Первую составили 52 больных, которым до имплантации кардиоресинхронизирующего аппарата методами радионуклидной индикации были изучены метаболизм и перфузия миокарда. Перфузионную однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ) выполняли в состоянии функционального покоя через 2 ч после внутривенной инъекции 740-925 МБк РФП. Метаболическую томосцинтиграфию миокарда проводили через 3-4 дня после оценки перфузии. Исследование выполняли натощак или не ранее 3 часов после легкого завтрака. Предварительно в течение 2-3 дней осуществляли блокаду щитовидной железы стабильным йодом (по 5 капель раствора Люголя 3 раза в день). Запись метаболической ОФЭКТ осуществляли через 15 мин (раннее исследование) и через 4 часа (отсроченное исследование) после инъекции 111-370 МБк ^{123}I -ФМПДК. Лучевая нагрузка не превышала предельно допустимую дозу. В первой группе была выделена подгруппа, в которую вошло включено 28 пациентов, которым дополнительно выполняли сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ для визуальной оценки состояния симпатической активности сердца и РТВГ для оценки сократимости обоих

желудочков сердца. Сцинтиграфические исследования проводили с использованием однофотонного эмиссионного компьютерного томографа Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенного гамма-камерой с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами. Вторую группу составили 36 пациентов, которым проводились стандартные методы обследования перед имплантацией устройств для КРТ. Клиническое и лабораторное обследование пациентов выполняли до имплантации КРТ и через 12 мес. на фоне бивентрикулярной стимуляции. Имплантацию кардиоресинхронизирующего устройства проводили по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции. Критерием положительного ответа на КРТ (группа «респондеров») считалось увеличение ФВ ЛЖ на 15% и более, снижение конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на 15% и более через 12 месяцев после установки ресинхронизирующего устройства. Пациентов, у которых данные показатели не изменялись, увеличивались или уменьшались менее чем на 15%, относили к группе «нереспондеров».

Результаты и их обсуждение

Контрольное обследование было проведено через 12 мес. Важно отметить, что все пациенты, включенные в исследование субъективно отмечали улучшение: ФК СН уменьшился с III до II, дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась с $290,5 \pm 64,3$ м до $377,2 \pm 45,3$ м ($p \leq 0,001$). Однако, оценивая динамику ФВ и ФК СН, было выявлено, что, клиническими респондерами КРТ оказались 69 (78,5%) пациентов, не ответили на проводимую терапию 19 (21,5%) больных. Среди респондеров наблюдалась положительная динамика: увеличилась ФВ ЛЖ с $30,1 \pm 3,8\%$ до $42,8 \pm 4,8\%$ ($p \leq 0,001$), уменьшился КДО ЛЖ с $220,7 \pm 50,9$ мл до $197,9 \pm 47,8$ мл ($p \leq 0,005$). Среди тех пациентов, которые не ответили на проводимую терапию, динамика была следующей: практически не изменилась ФВ ЛЖ с $30,1 \pm 3,8\%$ до $33,8 \pm 3,8\%$ ($p \leq 0,001$), увеличился КДО ЛЖ с $220,7 \pm 50,9$ до $227,8 \pm 27,8$ мл ($p \leq 0,001$). В первой группе было 3 (5,7%) нереспондера, во второй группе 16 (44,4%).

После КРТ у пациентов первой группы наблюдалось улучшение показателей сердечной гемодинамики. Так, ФВ ЛЖ увеличилась в 2 раза, УО ЛЖ – в 1,5 раза, КДО ЛЖ уменьшился на 27%, а КСО ЛЖ – на 46%, по сравнению с исходными значениями. При этом было выявлено уменьшение показателя внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ (с $125,03 \pm 70,08$ до $62,98 \pm 36,66$) и среднего размера дефекта перфузии на 35% и 70%, соответственно. Кроме того, отмечалась положительная тенденция со стороны показателей межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии ПЖ. Во второй группе пациентов наблюдалось снижение ФВ ЛЖ в 1,4 раза по сравнению с исходными

значениями. Кроме того, имела место тенденция к ухудшению таких сцинтиграфических показателей, как КСО, внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ (с $117,77 \pm 15,6$ до $121,53 \pm 13,3$) ($p \leq 0,005$) и ПЖ (с $104,98 \pm 20,51$ до $116,43 \pm 65,56$) ($p \leq 0,005$), а также среднего размера дефекта перфузии. При этом со стороны КДО, УО и межжелудочковой диссинхронии отмечались положительные, но статистически незначимые изменения.

Проблема «респондеров» и «нереспондеров» до сих пор остается актуальной. В нашем исследовании через 6-12 мес. после КРТ у 21,5% пациентов не отмечалось улучшения ФВ ЛЖ, в связи с чем, они были отнесены в группу «нереспондеров». Это согласуется с данными других исследований, где этот процент составляет от 20 до 45 %, в зависимости от выбора критериев отбора пациентов.

По данным ОФЭКТ с ^{123}I -ФМПДК, выполненной до КРТ, нами было показано, что у «нереспондеров» наблюдалось более выраженное нарушение миокардиального метаболизма по сравнению с пациентами группы «респондеров». Следует также отметить, что различия по величине дефекта метаболизма между «нереспондерами» и пациентами, у которых прирост ФВ ЛЖ после КРТ составил не более 10%, были минимальны. Мы считаем, что наиболее выраженный ответ на КРТ в группе «респондеров» связан с относительной сохранностью метаболических процессов в миокарде ЛЖ. При этом вероятно, в данной группе не было столь выраженного снижения уровня энергообеспечения миокарда и угнетения утилизации макроэргических соединений, что создало благоприятные условия для наиболее выраженного ответа на проводимое лечение.

Полученная зависимость между эффектом КРТ и размером дефекта метаболизма позволяет, по нашему мнению, использовать последний в качестве критерия при назначении КРТ пациентам с СН.

В представленном исследовании наибольший эффект в улучшении контрактильной функции ЛЖ наблюдался в группе пациентов, у которых прирост фракции выброса ЛЖ после КРТ составил более 10%. Эти данные согласуются с результатами исследования ACEIs, где признаки обратного ремоделирования и наибольшее снижение относительного риска смерти достигалось при увеличении ФВ ЛЖ более чем на 10% [60]. Данный факт, по-видимому, может быть связан с тем, что у «респондеров» имело место менее выраженное нарушение метаболизма по сравнению с группой «нереспондеров».

Таким образом, радионуклидные показатели сократимости и перфузии миокарда позволяют оценить эффективность КРТ у пациентов с хронической СН. При этом выраженность нарушения метаболизма жирных кислот может быть использована в качестве критерия для установки ресинхронизирующего устройства: дефект метаболизма

миокарда менее 15% является предиктором эффективности СРТ у пациентов с ДКМП. Это предположение подтверждается работами отечественных авторов, занимающихся проблемой поиска предикторов эффективности КРТ [61, 62]. При этом чувствительность и специфичность полученной модели составили 85% и 91%, соответственно.

Дополнительно, у 28 пациентов, которым до имплантации устройства КРТ проводили исследование сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ, ретроспективно был проведен анализ и сравнение полученных данных радионуклидных исследований до имплантации КРТ. По результатам сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ был определен отсроченный индекс Н/М. На рисунке 17 и 18 представлены планарные сцинтиграммы и фазовые гистограммы по данным сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ с выделением зон интереса. Слева – исследование через 15 мин после введения РФП (ранее исследование); Справа - исследование через 4 ч после введения РФП (отсроченное исследование). Округлой формы – зона интереса с области сердца; прямоугольной формы – зона интереса с области средостения.

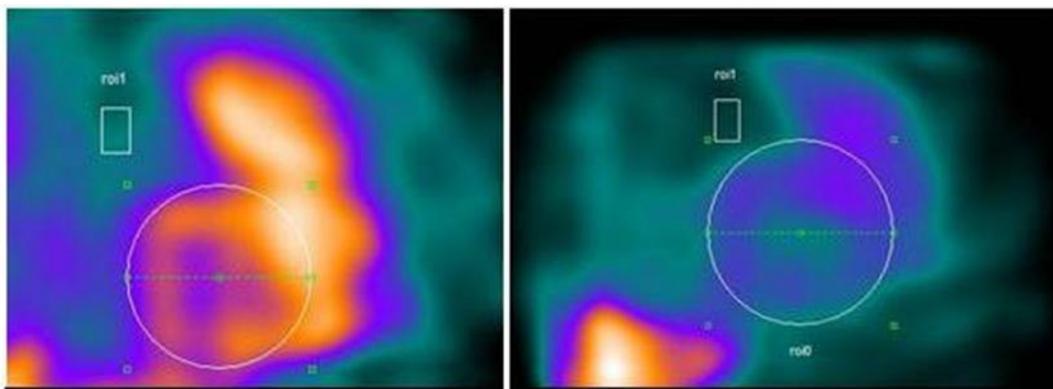


Рисунок 17 – Планарная сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ через 15 мин и 4 ч после введения РФП

Также оценивали радионуклидную равновесную томовентрикулографию, по результатам которой определяли значение межжелудочковой диссинхронии.

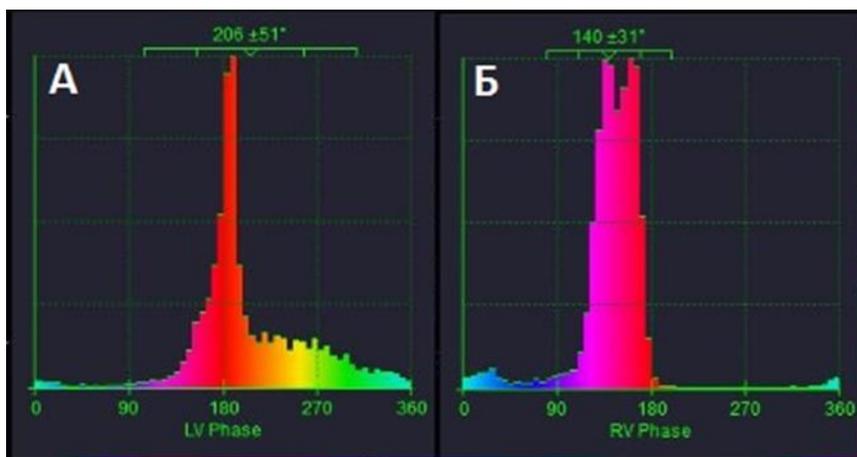


Рисунок 18 – Фазовые гистограммы, отражающие сократимость левого (А) и правого (Б) желудочков

По данным планарной сцинтиграфии оценивали показатель, характеризующие накопление ^{123}I -МИБГ в сердце: индекс Н/М по формуле 1:

$$H/M = \frac{CH}{CM}(1)$$

где

СН – среднее значение числа импульсов в пикселе в пределах зоны интереса в проекции сердца;

СМ - среднее значение числа импульсов в пикселе в пределах зоны интереса в проекции средостения.

Далее была применена формула 2 определения вероятности ответа на КРТ, при значении которой более 0,5 прогнозируют положительный ответ на КРТ.

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа ранний индекс Н/М (ОШ=1,08; 95% ДИ 1,0220 - 1,1530; $p < 0,5$) отсроченный индекс Н/М (ОШ=1,086; 95% ДИ 1,0177 - 1,1590; $p < 0,5$), диссинхрония ЛЖ (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,7861 - 0,9975; $p < 0,5$), и межжелудочковая диссинхрония (ОШ=0,736; 95% ДИ 0,617 - 0,873; $p < 0,5$) были статистически значимыми прогностическими детерминантами ответа на КРТ. По данным многофакторного регрессионного анализа статистически значимыми предикторами ответа на КРТ явились отсроченный индекс Н/М и межжелудочковая диссинхрония.

Используя коэффициенты регрессии выявленных сцинтиграфических показателей, было выведено уравнение для расчета прогностической вероятности положительного ответа на КРТ пациентов с ХСН:

$$P = 1 / (1 + e^{-(5,23 + 2,3 \times dH/M + 0,048 \times IVD)}) (2)$$

где

P – прогностическая вероятность,

e – основание натурального логарифма (математическая константа; $e=2,718$),

dH/M - отсроченный индекс H/M ,

IVD - межжелудочковая диссинхрония,

При значении P больше 0,5 прогнозируют положительный ответ на КРТ.

По данным ROC-анализа при пороговом значении отсроченного индекса $H/M > 1,49$ чувствительность и специфичность сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ составила 44% и 100%, соответственно. При этом площадь под ROC-кривой была равной 0,776, что статистически значимо превышало $AUC=0,5$ ($p=0,004$). Пороговое значение межжелудочковой диссинхронии составило $\geq 61,9$ мс, чувствительность 92% и специфичность 63%. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,762, что статистически значимо превышало $AUC=0,5$ ($p=0,0004$). При использовании полученной при многофакторном регрессионном анализе модели определения прогноза ответа на КРТ, площадь под ROC-кривой составила 0,923, что статистически значимо превышало площадь под ROC-кривыми отсроченного индекса H/M и межжелудочковой диссинхронии (рисунок 19). При этом чувствительность и специфичность полученной модели составили 85% и 91%, соответственно.

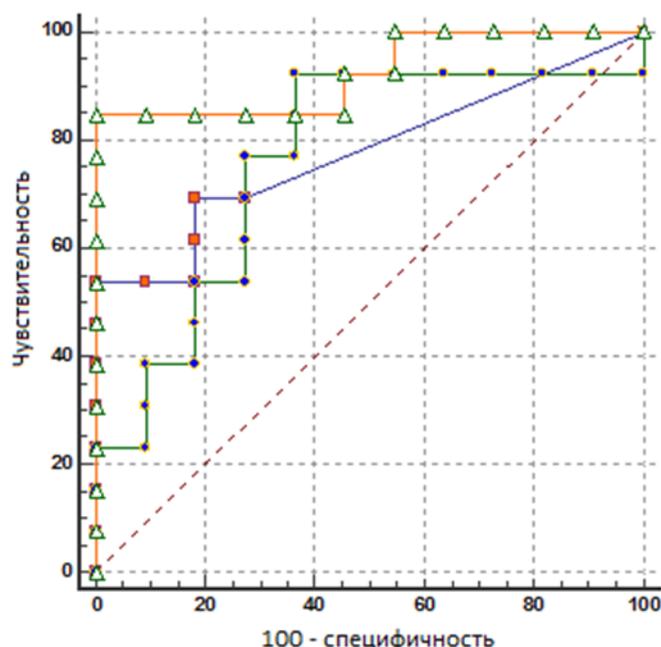


Рисунок 19 – ROC-кривые полученные при использовании отсроченного индекса Н/М (квадратный маркер), межжелудочковой диссинхронии (точечный маркер) и выявленной прогностической модели (треугольный маркер), в определении прогноза эффективности СРТ

Таким образом, у 23 пациентов, включенных в исследование, рассчитанное значение вероятности ответа было более 0,5 (значение было рассчитано до имплантации КРТ-устройства), в результате пациенты на фоне проводимой КРТ были ответчиками к данному виду терапии. У 5 значение вероятности менее 0,5, в итоге пациенты являлись нереспондерами. Ниже представлены клинические примеры из группы респондеров и нереспондеров.

Клинический пример 1 (респондер).

Пациентка Ч., 62 лет. Диагноз – дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность III функционального класса (NYHA). По данным эхокардиографии ФВ ЛЖ = 27%, КДО ЛЖ = 254мл, КСО ЛЖ = 156мл. По данным электрокардиографии: ритм синусовый, ширина комплекса QRS=170мс. По результатам скинтиграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ отсроченный индекс отношения сердце/средостение равен 2,18. По данным РТВГ отмечалось выраженное асинхронное сокращение желудочков сердца, значение межжелудочковой диссинхронии равно 111мс.

Используя полученные данные было рассчитано значение вероятности:

$$P=1/(1+e^{-(5,23+2,3*2,18+0,048*111)}),$$

$$P=0,994$$

Полученное значение $P=0,994$ позволяет на предоперационном этапе предположить, что у данной пациентки будет положительный ответ на КРТ.

Через 12 мес. после имплантации кардиоресинхронизирующего устройства у пациентки отмечалось улучшение самочувствия. По данным эхокардиографии: ФВ ЛЖ = 48%, КДО ЛЖ = 160мл, КСО ЛЖ = 83мл (отмечается увеличение ФВ ЛЖ на 77% и снижение КСО ЛЖ на 47%). Таким образом, данная пациентка является респондером КРТ.

Клинический пример 2 (нереспондер).

Пациент Б., 49 лет. Диагноз – дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность III функционального класса (NYHA). По данным эхокардиографии ФВ ЛЖ = 30%, КДО ЛЖ = 377мл, КСО ЛЖ = 263мл. По данным электрокардиографии: ритм синусовый, ширина комплекса QRS=155мс. По результатам скинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ отсроченный индекс отношения сердце/средостение равен 1,1. По данным РТВГ межжелудочковая диссинхрония равна 39 мс.

Используя полученные данные было рассчитано значение вероятности:

$$P=1/(1+e^{-(5,23+2,3*1,1+0,048*39)}),$$

$$P=0,304$$

Полученное значение $P=0,304$ позволяет на предоперационном этапе предположить, что данный пациент будет нереспондером КРТ.

Через 12 мес. после имплантации кардиоресинхронизирующего устройства у данного пациента динамики клинического состояния не отмечалось. По данным эхокардиографии: ФВ ЛЖ = 25%, КДО ЛЖ = 351мл, КСО ЛЖ = 263мл (ФВ ЛЖ снизилась на 20%; динамики КСО ЛЖ не отмечалось). Данный пациент является нереспондером КРТ.

Полученные результаты говорят о возможности прогнозирования «ответа» на этапе отбора пациентов с тяжелой ХСН на проводимую КРТ. Эти данные возможно получить с помощью радионуклидных методов исследования и вычислить с помощью вышеприведённой формулы. Использование этого метода отбора позволит не только повысить эффективность проводимой девайсной терапии тяжелой медикаментозно рефрактерной ХСН, но и снизить экономические затраты на лечение данной категории пациентов. Более того, поскольку данный метод является не инвазивным, то он также является и безопасным для таких тяжелых пациентов, как больные с ХСН.

Таким образом, использование радионуклидных методик на этапе отбора проведения КРТ позволяет не только оценить эффективность данного вида лечения, но и прогнозировать «ответ» пациента до начала лечения.

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ведущих в современной кардиологии. Несмотря на имеющиеся успехи уменьшения летальности в этой группе пациентов, средняя 5-летняя смертность в популяции больных ХСН остается высокой и составляет 59% для мужчин и 45% для женщин. Вышеперечисленные обстоятельства приводят к значительному увеличению популяции больных с систолической ХСН. Одним из новых и перспективных способов лечения ХСН является кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ). Согласно рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов (ОССН-РКО-РНМОТ), данный метод показан пациентам с ХСН II–IV функционального класса (ФК), шириной комплекса QRS >130мс и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($\leq 35\%$), у которых проводимая консервативная терапия неэффективна. В ряде многоцентровых исследований было показано, что КРТ, проводимая на фоне медикаментозной терапии, увеличивает выживаемость больных с высоким ФК ХСН, повышает качество жизни и улучшает систолическую функцию сердца [54]. Однако примерно у 30% лиц из общего числа пролеченных пациентов данный вид терапии не приводит к желаемому результату. Таким образом, несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН, поиск факторов, влияющих на эффективность данного вида лечения, и разработка новых методов диагностики для отбора кандидатов для КРТ является важной задачей в решении проблемы лечения ХСН. Несмотря на достаточно высокую долю пациентов, демонстрирующих улучшение динамического течения ХСН, поиск предикторов и способов повышения ответа на КРТ остается актуальной задачей.

Известно, что снижение сократимости сердечной мышцы при ХСН ассоциировано с повышением активности симпатической нервной системы, что приводит к еще большему ухудшению насосной функции сердца. В целом ряде работ показано, что состояние симпатической иннервации сердца во многом детерминирует динамику состояния больных ХСН, что определяет актуальность и значимость изучения данного компонента патогенеза [60, 61]. Методы радионуклидной визуализации симпатических элементов сердца успешно используют для оценки прогноза, эффективности лечения, риска возникновения желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [62]. Одним из наиболее востребованных диагностических препаратов для оценки симпатической иннервации сердца считается метайодбензилгуанидин, меченный йодом-123 (^{123}I -МИБГ), который способен избирательно аккумулироваться непосредственно в симпатических нервных терминалах.

Использование радионуклидных методов исследования для отбора и прогнозирования результатов КРТ позволяет оценить эффективность проводимой сложной девайсной терапии, а также, за счет прогнозирования «ответа» на этапе отбора пациентов, заранее исключить потенциальных нереспондеров из претендентов на кардиоресинхронизирующую терапию и направить их на другие методы высокотехнологичного лечения.

2.7 Зависимость возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов в остром периоде первичного инфаркта миокарда от степени поражения коронарного русла и подходов к реваскуляризации

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в России и во всем мире. В течение последних десяти лет статистические показатели по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) значительно улучшились. Согласно последним данным Федеральной службы государственной статистики, смертность от ССЗ в 2014 год составила 653,9 на 100 тысяч населения, что на 251,5 меньше, чем в 2005 году. Основные причины смерти от ССЗ – инфаркт миокарда, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, внезапная сердечная смерть (ВСС) и цереброваскулярные болезни. По данным официальной статистики, в 2014 году смертность от инфаркта миокарда составила 44,4 на 100 тысяч населения [63]. Интересен тот факт, что, несмотря на значительные успехи в лечении больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), на протяжении последних 10 лет этот показатель остается на одном уровне, при одновременном снижении смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и ССЗ в целом. Информация относительно ВСС в структуре смертности населения России не содержится в данных официальных статистических отчетов. Расчетные данные, составленные с учетом коэффициентов, полученных в ходе эпидемиологических исследований в США и странах Европы, свидетельствуют о широком диапазоне возможной частоты ВСС в России в год. Наиболее вероятной является частота 200-250 тысяч человек в год [64]. В 2011 году опубликованы данные крупного отечественного исследования РЕЗОНАНС, спланированного с целью уточнения распространенности ВСС [65]. В исследование включено 285 736 больных с ИБС. Частота ВСС на фоне ИБС составила в мужской популяции – 156 случаев на 100 тысяч мужского населения в год, в женской – 72 на 100 тысяч женского населения в год, а расчетная доля ВСС в структуре общей смертности у пациентов с ИБС составила 16,3%. Исследования 90х годов доказали, что большинство случаев (до 85%) ВСС ассоциировано с ИБС, причем более половины из

них связано с острым нарушением коронарного кровотока [66]. В этих же исследованиях было показано, что в 80% случаев смерть наступает в домашних условиях, еще в 15% – на улице или в публичном месте. Более чем в трети случаев смерть наступает без свидетелей. Таким образом, лишь незначительное число пациентов умирают в присутствии медицинских работников и теоретически имеют больше шансов на успешные реанимационные мероприятия и, соответственно, выживание. Эти данные приводят к выводу, что основные мероприятия должны быть сконцентрированы на выявлении групп повышенного риска ВСС и проведении профилактических мероприятий.

Согласно данным, полученным при проведении ХМ-ЭКГ у пациентов, умерших внезапно, установлено, что в подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) с последующим развитием асистолии. Наряду с кардиогенным шоком, данные нарушения ритма составляют основную причину смертности и у пациентов с ОИМ [65]. Согласно исследованиям, посвященным встречаемости ЖТ и ФЖ у пациентов с ОИМ, наблюдается значительное снижение частоты возникновения ФЖ в течение последних 20 лет, тем временем частота ЖТ остается, примерно, на том же уровне. Возможно, с этим обстоятельством связана не снижающаяся смертность пациентов с ОИМ при значительно снизившейся смертности при ИБС в целом. Возникновение эпизода ЖТ или ФЖ в течение первых нескольких часов от начала симптомов является основной причиной смерти при ОИМ. Несмотря на стратегию ранней реваскуляризации и адекватной фармакотерапии, у части пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) развивается ФЖ или ЖТ в течение первых 48 ч после появления симптомов, чаще всего перед реперфузией или во время ее проведения. В многочисленных исследованиях содержатся данные о влиянии желудочковых аритмий (ЖА) на прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда. Так, по имеющимся данным, возникновение ЖА при ИМ значительно повышало госпитальную летальность. Существует единодушие исследователей в отношении благоприятного прогноза больных с ОИМспST, осложнившимся реперфузионными ЖА. В то же время, взгляды на отдаленный прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда с ЖА достаточно противоречивы и, вообще, наблюдается недостаточность таких данных в отношении пациентов с эпизодами желудочковых тахикардий, возникших в течение первых 48 часов от начала симптомов ОИМ. Современные отечественные и европейские руководства не рекомендуют установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) пациентам, перенесшим ФЖ в первые 48 ч от развития симптомов ОИМ [66-69]. Согласно Американским рекомендациям по тактике ведения пациентов с ЖА в

отношении ВСС, решение об имплантации ИКД в случае развития ранних эпизодов ЖТ/ФЖ определяется величиной фракции выброса (ФВ) и реваскуляризацией миокарда. Настоящие рекомендации основаны на данных исследований. Однако основная доказательная база, на которой базируются представления о предикторах и прогностической значимости жизнеугрожающих желудочковых аритмий, получены в эру тромболизиса или даже эпоху до применения реперфузионной терапии. Не вполне понятно, в какой степени они могут быть применимы на современном этапе, когда в рутинную клиническую практику вошли чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Проведены немногочисленные ретроспективные исследования по определению прогностической значимости ранних ЖА при ОИМ, и часть из них указывает предикторами такие факторы, как мономорфный эпизод ЖТ, перенесенный ранее ОИМ, ИМбпST. Напротив, реваскуляризация миокарда и величина ФВ левого желудочка (ЛЖ) не показали статистически значимого влияния на возникновение повторных эпизодов ЖА [70].

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в лечении больных ОИМ, поиск факторов, влияющих на возникновение отдаленных жизнеугрожающих нарушений ритма, и оценка прогностической значимости ранних эпизодов является важной задачей в лечении больных ИБС.

Материалы и методы

Проведенное клиническое исследование было ретроспективным и включало две части. Первая часть исследования была посвящена изучению отдаленного прогноза и течения заболевания у пациентов с ОИМ, осложненным возникновением первичных ЖА в течение 48 ч от начала клинических проявлений (далее “ранних”). Во второй части исследования проведен анализ связи различных факторов с динамикой ЖА, поиск предикторов отдаленных эпизодов и разработан способ определения вероятности возникновения ЖА в течение года после перенесенного ОИМ, осложненного ранними эпизодами. В период с 2011 по 2015 гг в НИИ кардиологии ТНИМЦ поступило 3500 пациентов с ОИМ. Из них 140 имели документированные эпизоды стойких ЖА, возникших в первые 48 ч от начала симптомов заболевания. Случаи ЖА, связанные с реперфузионными мероприятиями, рецидивом ишемии или клиническими проявлениями сердечной недостаточности исключались из исследования, также как и эпизоды, возникшие в связи с электролитным дисбалансом. В соответствии с критериями исключения в основную группу исследования было включено 36 больных. Группу контроля составили 67 пациентов с ОИМ, не осложненным эпизодами стойкой ЖА, наличием синкопального или пресинкопального состояния на догоспитальном этапе или в

стационаре, поступившие в НИИ кардиологии ТНИМЦ в период с января по февраль 2014 г. Общая характеристика больных представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Общая характеристика больных

Показатель	Ранние ЖА (n = 36)	Без ЖА (n = 67)	Уровень p
Возраст, лет	57,7 ± 9,8	64,3 ± 12,1	0,00998
Пол, мужской, n (%)	33 (91,7%)	39 (58,2%)	0,0004
ГБ, n (%)	28 (77,8%)	55 (83,3%)	0,491
Гиперлипидемия, n (%)	28 (77,8%)	51 (77,3%)	0,9535
Ожирение, n (%)	14 (38,9%)	30 (45,5%)	0,5223
НТГ, n (%)	4 (11,1%)	15 (22,7%)	0,1499
СД, n (%)	5 (13,9%)	21 (31,8%)	0,0471
ПИКС, n (%)	15 (41,7%)	24 (36,4%)	0,5984
Аневризма ЛЖ, n (%)	5 (13,9%)	5 (7,5%)	0,2936
ЧКВ, n (%)	5 (13,9%)	12 (18,2%)	0,5782
АКШ, n (%)	4 (11,1%)	3 (4,5%)	0,2101
Фибрилляция предсердий, n (%)	3(8,3%)	5(7,5%)	0,4785

Клиническая характеристика больных при поступлении в палату интенсивной терапии отражены в таблице 27.

Время от начала симптомов ОИМ до поступления в стационар было короче в среднем на 45 минут в группе с ЖА (p=0,05). Больные с ранними ЖА в 80,6% случаев перенесли ОИМ с подъемом сегмента ST, в группе же без ЖА превалирование данного типа ОИМ было не столь сильным (58,5%, p=0,02). По результатам лабораторных исследований были также выявлены более высокие показатели уровня КФК-МВ у больных с ранними ЖА (p=0,003), что свидетельствует о более обширном некротическом поражении миокарда. Отличий в локализации ОИМ, степени недостаточности кровообращения по Стражеско-Василенко при поступлении найдено не было. Также не было межгруппового отличия в уровне креатинина и калия в крови. ЧКВ или как минимум диагностическая коронароангиография (КАГ) в основной группе проведена у 34 больных (94%), в контрольной у 52 больных (78%). Состояние коронарного кровотока в группах отражено в таблице 28.

Таблица 27 – Клиническая характеристика больных при поступлении в палату интенсивной терапии

Показатель	Ранние ЖА (n = 36)	Без ЖА (n = 67)	p
Время ОИМ-ПИТ, мин (M±m)	227,4 ± 345,5	273,9 ± 229,6	0,05
НК			
I, n (%)	26 (72,2%)	34 (56,7%)	0,1204
IIa, n (%)	10 (27,8%)	21 (35%)	
IIb, n (%)	0 (0%)	5 (8,3%)	
III, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
ST подъем, n (%)	29 (80,6%)	38 (58,5%)	0,0244
Локализация			
передний, n (%)	21 (58,3%)	35 (53%)	0,775
нижний, задний, n (%)	14 (38,9%)	26 (39,4%)	
неуточненный, n (%)	1 (2,8%)	4 (6,1%)	
циркулярный, n (%)	0 (0%)	1 (1,5%)	
КФК-МВ макс, ед/л [Me(Q1-Q3)]	84 [50,2; 160]	40 [22,5; 108,9]	0,00361
Калий, ммоль/л [Me(Q1-Q3)]	4,3 [4; 4,7]	4,1 [3,8; 4,5]	0,11642
Креатинин, мкмоль/л [Me(Q1-Q3)]	91 [82; 104,5]	87,2 [80; 103]	0,99704

Отличий в степени поражения коронарного русла у больных основной и контрольной групп найдено не было. Единственным достоверным отличием оказалось более частая встречаемость левого типа кровоснабжения миокарда в основной группе (36,1 против 17,3%, $p=0,04$), и, напротив, большая встречаемость смешанного типа в контрольной группе. По результатам КАГ в основной группе у 27 больных (75%) была выполнена баллонная ангиопластика или стентирование (ЧТКА) инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), в группе без ЖА ЧТКА выполнена у 35 больных (52,2%). Количество больных с гемодинамически-значимым поражением коронарных артерий к моменту выписки в группе с ранними ЖА было гораздо меньше, о чем свидетельствует больший процент рекомендованной плановой реваскуляризации в контрольной группе (5,6 против 32,1%, $p=0,002$). Таким образом, на момент выписки из стационара полная реваскуляризация была проведена у 29 больных (80,6%) в основной и у 29 больных (43,3%) в контрольной группе ($p<0,001$).

Таблица 28 – Клинико-функциональная характеристика

Показатель	Ранние ЖА (n = 36)	Без ЖА (n = 67)	p
Время ОИМ-ПИТ, мин (M±m)	227,4 ± 345,5	273,9 ± 229,6	0,05
НК			
I, n (%)	26 (72,2%)	34 (56,7%)	0,1204
IIa, n (%)	10 (27,8%)	21 (35%)	
IIb, n (%)	0 (0%)	5 (8,3%)	
III, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	
ST подъем, n (%)	29 (80,6%)	38 (58,5%)	0,0244
Локализация			
передний, n (%)	21 (58,3%)	35 (53%)	0,775
нижний, задний, n (%)	14 (38,9%)	26 (39,4%)	
неуточненный, n (%)	1 (2,8%)	4 (6,1%)	
циркулярный, n (%)	0 (0%)	1 (1,5%)	
КФК-МВ макс, ед/л [Me(Q1-Q3)]	84 [50,2; 160]	40 [22,5; 108,9]	0,00361
Калий, ммоль/л [Me(Q1-Q3)]	4,3 [4; 4,7]	4,1 [3,8; 4,5]	0,11642
Креатинин, мкмоль/л [Me(Q1-Q3)]	91 [82; 104,5]	87,2 [80; 103]	0,99704

Эхокардиографическое исследование перед выпиской было выполнено на 7±2 день госпитализации. В расчет показателей ЭКГ принималась последняя запись перед выпиской пациента из стационара. Результаты данных исследований и теста бти минутной ходьбы показаны в таблице 29. Функциональный класс больных при выписке основной и контрольной групп не отличался, о чем можно судить по отсутствию отличий по результатам проведенного теста 6-ти минутной ходьбы. По ЭКГ при выписке у пациентов с ранними ЖА ширина QRS комплекса была достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы (p=0,04). По результатам проведенного перед выпиской эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) у пациентов основной группы достоверно ниже оказался уровень ФВ ЛЖ, больше конечно-систолические (КСР) и конечно-диастолические (КДР) размеры и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ. Несмотря на более низкие показатели в сравнении с группой контроля, уровень изменений носил достаточно умеренный характер.

Таблица 29 – Результаты функциональных методов исследования ($M \pm m$)

Показатель	Ранние ЖА (n = 36)	Без ЖА (n = 67)	p
тест бмин. ходьбы, м	442,6 ± 86,1	435,1 ± 82,7	0,86343
QRS, мс	102,4 ± 13,3	97,8 ± 17,4	0,04029
QTс, мс	434,7 ± 29,8	428,5 ± 30,5	0,40391
ФВ ЛЖ, %	50,3 ± 11,4	59,3 ± 7,6	0,00002
КДР, мм	54 ± 8,3	48,1 ± 6,3	0,00026
КСР, мм	39,7 ± 10	32,8 ± 6,4	0,00014
КДО, мл	145,6 ± 65,4	108,1 ± 30,8	0,00007

Примечание – КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным нами результатам, у больных с ранними ЖА исходно и через год определялись более низкие показатели глобальной систолической функции ЛЖ. Несмотря на то, что их динамика, в общем, в группе достоверно не отличалась от таковой у больных без ЖА, увеличение ФВ ЛЖ более 10% наблюдалось чаще в группе с ЖА, что напрямую связано с более агрессивной тактикой ведения этих больных в первые часы развития заболевания. Однако наличие уже имевшихся на момент развития симптомов ОИМ структурных изменений в виде хронической аневризмы ЛЖ или пластики ЛЖ по ее поводу, а также перенесенного ИМ в прошлом, ограничивает возможности значительного улучшения глобальной систолической функции миокарда. Как видно из рисунка 20, несмотря на положительную динамику ЭхоКГ показателей у больных основной группы, их уровень практически не достиг исходных значений у больных без ЖА и оставался в пределах патологических значений. В связи с тем, что уровни ФВ ЛЖ и конечно диастолический объем играют первостепенную роль в прогнозе больных с ОИМ, а изменения последних, исходно сниженных у больных с ранними ЖА, не претерпели значительных изменений, вероятность развития ВСС в группе с ЖА может превышать таковую у больных без ранних ЖА.

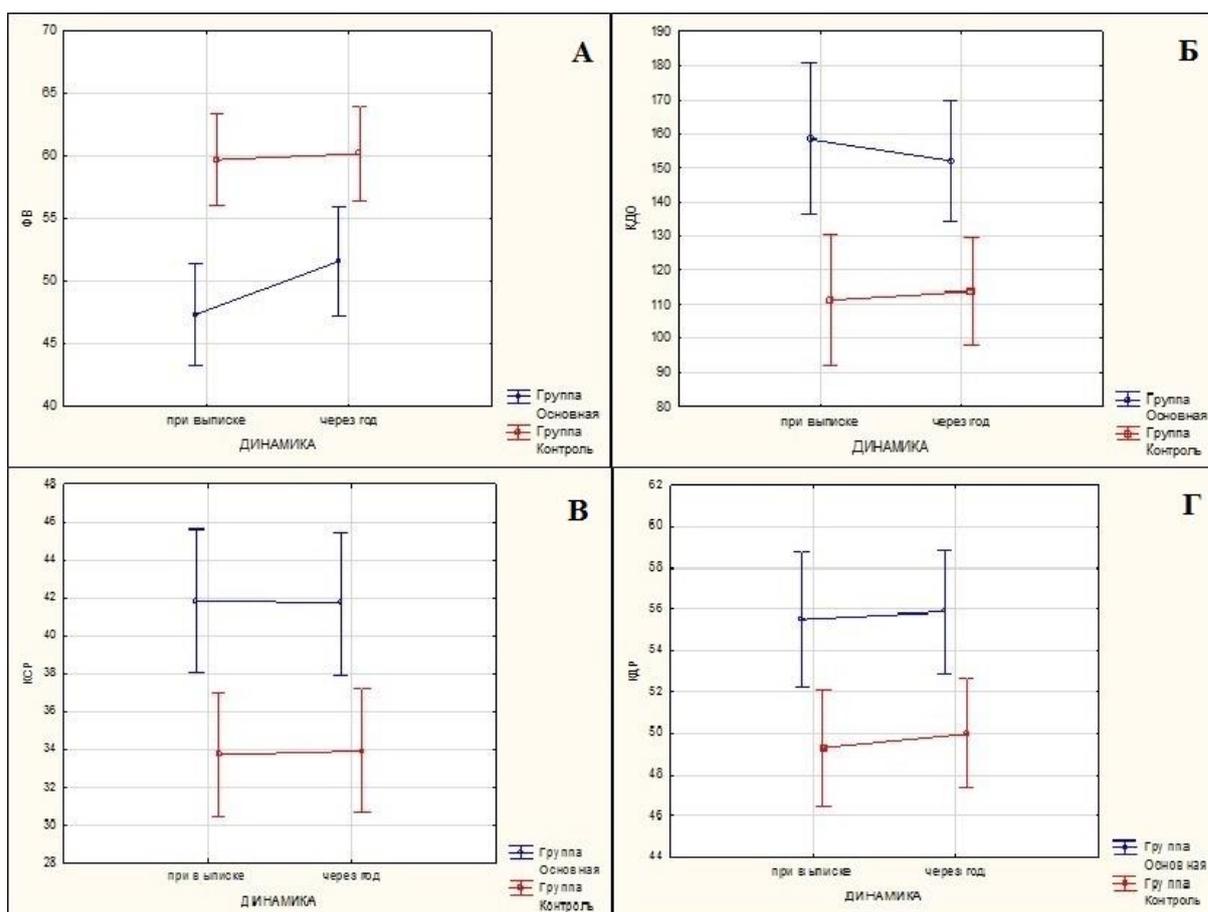


Рисунок 20 – Динамика эхокардиографических показателей

Таким образом, создается впечатление, что у больных с отдаленными эпизодами ЖТ изначально присутствуют стойкие структурные изменения, такие как ПИКС, ремоделирование миокарда или хроническая аневризма ЛЖ, что в свою очередь является субстратом для возникновения мономорфной ЖТ как в течение первых 48 ч ОИМ, так и в отдаленный период. Больные же с менее выраженными структурными нарушениями имеют изначально более высокие показатели систолической функции ЛЖ, которые в случае отсутствия значимой отрицательной динамики, не оказывают влияния на возникновение стойких эпизодов жизнеопасных аритмий после ОИМ, несмотря на эпизоды ЖА, возникшие в первые 48 ч ОИМ, в том числе мономорфную ЖТ.

Также стоит отметить, что, чем раньше от перенесенного ОИМ, осложненного ранней ЖА, возникает повторный эпизод, тем большее количество таких эпизодов в отдаленном периоде может быть. В свою очередь на скорость возникновения первого эпизода оказывает степень ревазуляризации. Чем больше пораженных КА при неполной ревазуляризации, тем раньше произойдет первый эпизод. Выше перечисленные факторы имеют такое же влияние как на общее количество желудочковых тахиаритмий, так и на возникновение рецидивирующих эпизодов. Количество возможных эпизодов напрямую

связано с количеством пораженных КА. Риск развития рецидивирующих эпизодов минимален при полной реваскуляризации.

С целью определить возможную вероятность развития аритмической смерти в течение года после ОИМ у больных с ранними ЖА и сравнить ее с таковой у больных без них мы ввели в исследование комбинированную конечную точку. Это позволит нивелировать тот факт, что в основной группе ИКД имплантирован у 12 (33,3%) больных, а в контрольной группе у больных вовсе не было показаний для его имплантации. Комбинированная конечная точка включала:

- Внезапная сердечная смерть;
- Синкопальное/пресинкопальное состояние;
- Документированный новый эпизод стойкой ЖТ/ФЖ.

По результатам оценки годового периода после перенесенного ОИМ достижение больными конечной точки в группах достоверно отличалось ($p < 0,001$). На кривой Каплана-Мейера (рисунок 21) представлена зависимость появления стойких аритмических событий или их эквивалентов у больных основной и контрольной групп. Больными контрольной группы не было достигнуто конечной точки исследования. Напротив, в основной группе с ранними ЖА у 6 (16,6%) больных в течение года документированы стойкие эпизоды ЖТ по данным анализа имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов. Данные эпизоды повлекли за собой соответствующую терапию имплантированных устройств в виде антитахистимуляции (АТР) или шоковых разрядов, что документировано в памяти устройств. Перед соответствующей терапией, во всех случаях начала желудочкового нарушения ритма больные чувствовали резко возникшее головокружение, слабость, у одного больного была кратковременная потеря сознания. После купирования ЖТ все больные были в стабильном состоянии, чувствовали себя удовлетворительно, что позволило им обратиться по месту имплантации ИКД по поводу данных эпизодов спустя некоторое время. Количество возникших эпизодов у больных было разным, максимальное количество эпизодов у одного больного было 10, в том числе рецидивирующие эпизоды ЖТ. Общее количество эпизодов, пришедшееся на 6 больных, составило 21.

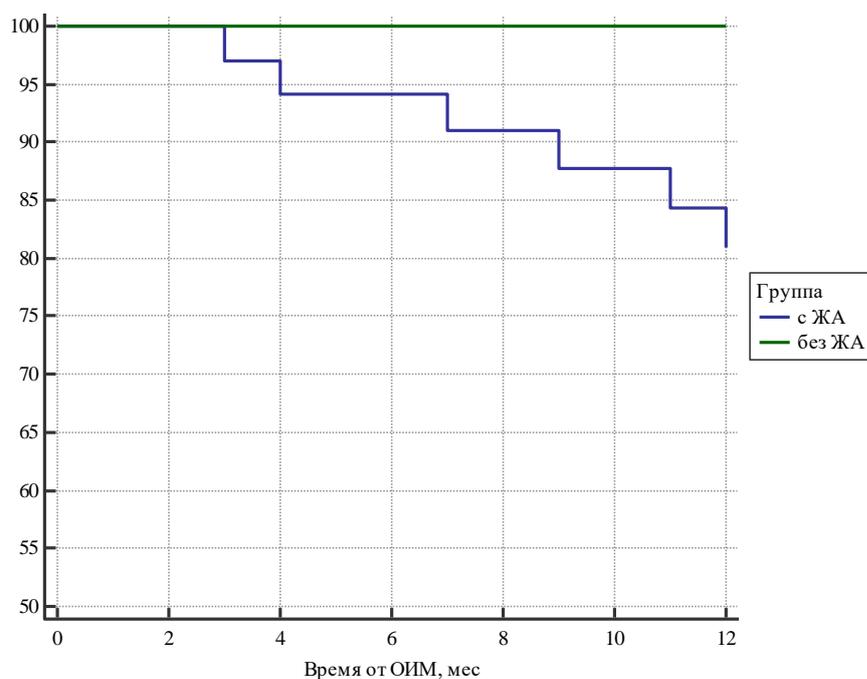


Рисунок 21 – Кривые Каплана-Майере. Появление стойких аритмических событий

Динамика систолической функции ЛЖ у больных с ранними ЖА определяется степенью структурных изменений в миокарде, обусловленных наличием ПИКС, аневризмы ЛЖ и степенью реваскуляризации. У больных с аневризмой ЛЖ и эпизодами мономорфной ЖТ средний уровень ФВ ЛЖ не превышает 40% и не претерпевает значительной положительной динамики, вне зависимости от реваскуляризации коронарных артерий. Ранние эпизоды первичной ФЖ не ассоциированы с повышенным риском ВСС или нестабильным течением постинфарктного периода. Ранние эпизоды мономорфной ЖТ самостоятельно не определяют высокий риск ВСС, а в совокупности с такими факторами, как ИМбпST, АКШ в анамнезе, аневризма ЛЖ, СД или ФВ ЛЖ<35% обладают высокой отрицательной прогностической значимостью. Предикторами отдаленных жизнеопасных желудочковых тахикардий являются: ИМбпST, АКШ в анамнезе, аневризма ЛЖ, СД, КДО, ФВ ЛЖ<35%. Независимым предиктором является аневризма ЛЖ, что также справедливо в отношении возникновения ранней мономорфной ЖТ. Динамика желудочковых тахикардий не зависит от показателей глобальной систолической функции ЛЖ. Общее количество возможных эпизодов и наличие рецидивирующих находится в прямой корреляции со степенью реваскуляризации КА. Скорость возникновения первого эпизода отдаленной ЖА и эффективность АТР терапии находятся в обратной корреляции со степенью реваскуляризации.

2.8 Эффективность и безопасность использования антикоагулянтной терапии в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда, изолированно и в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен

Актуальность проблемы

Нарушения ритма сердца не считаются редкостью после оперативного лечения аортокоронарного шунтирования, НРС возникают у 30-40% пациентов перенесших КШ. Также известно, что ФП ассоциируется с многократным увеличением развитие инсульта, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Важную роль в развитии ФП играют сопутствующие болезни сердечно-сосудистой системы, такие как ИБС, пороки сердца и экстракардиальная патология, СД, болезни щитовидной железы. ИБС страдают, по крайней мере, 20% больных с ФП [71], ИБС является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием [72]. Известно, что у пациентов с ФП наблюдается высокий риск развития тромбэмболических осложнений (ТЭО). В настоящее время для оценки риска развития инсульта при ФП используется шкала CHA₂DS₂-VASc. Чем выше балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, тем выше риск развития инсульта, и наоборот. Информативность шкалы CHA₂DS₂-VASc подтверждена в клинических исследованиях. Согласно рекомендациям, в основе помощи пациентам с ФП лежит 4 принципа: контроль ритма сердца, контроль частоты желудочковых сокращений, антикоагулянтная терапия и коррекция модифицируемых факторов риска развития ФП, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), ИБС. Независимо от того, какая выбрана тактика лечения, всем пациентам с ФП при высоком риске развития ТЭО показана антикоагулянтная терапия.

Распространенность ФП среди пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования, составляет 6,1%, что в абсолютных цифрах исчисляется десятками тысяч пациентов [73]. Учитывая высокий риск развития ишемического инсульта, ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым аспектом в профилактике тромбэмболических осложнений. Внедрение в повседневную клиническую практику прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) разработано с целью замены антагонистов витамина К для предупреждения инсульта при ФП. Это препараты дабигатран, ривароксабан, апиксабан, открывающие новые перспективы безопасного ведения пациентов с антиагрегантной и антикоагулянтной терапией у пациентов с ИБС и ФП после реваскуляризации миокарда [71,74,75]. Они воздействуют на тромбин (например, дабигатрана этексилат) или фактор Ха (например, ривароксабан, апиксабан). Данные препараты имеют предсказуемую фармакокинетику, что позволяет применять их в

фиксированной дозе без проведения регулярного лабораторного мониторинга [76], и в настоящее время доступны для клинического применения в США, Европе и России.

По результатам последних опубликованных исследований (PIONEER AF, REDUAL PCI, AUGUSTUS) доказана безопасность и эффективность ПОАК в качестве компонента двойной или тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ИБС, перенесших ЧКВ [71,75]. В то же время результаты исследований по применению ПОАК у пациентов с ИБС и ФП после коронарного шунтирования пока не опубликованы. В российских рекомендациях 2012 г. (Рекомендации РКО, АССХ, 2012) в составе двойной или тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ИБС, перенесших коронарное шунтирование, можно использовать только варфарин [73]. Остается нерешенным вопрос безопасности и эффективности использования ПОАК у данной когорты пациентов.

Материалы и методы

В исследование включено 44 пациента (таблица 30) за период с 2014 по 2016гг. (36 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 44 до 77 лет (средний возраст $63,5 \pm 7,8$) с ишемической болезнью сердца и показаниями к реваскуляризации миокарда, с персистирующей ($n=33$) и длительно персистирующей формами ФП ($n=11$). Критерии включения в исследование: наличие у пациента по данным электрокардиографии (ЭКГ) и суточного мониторинга ЭКГ ФП, отсутствие признаков воспаления по данным обследования, наличие трехсосудистого поражения по данным коронарографии, наличие показаний для проведения прямой реваскуляризации и РЧА ФП. Критерии исключения: противопоказания для проведения прямой реваскуляризации и РЧА, отказ пациента от операции. У всех пациентов антиаритмическая медикаментозная терапия была неэффективна. После операции пациенты получали антиаритмические препараты (III класса) в средних терапевтических дозировках. Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала CHA2DS2-VASc (в среднем, $3,8 \pm 1,1$), риска кровотечения - HAS-BLED (в среднем, $2,1 \pm 0,7$). Пациенты были с сохранной либо умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка ($59 \pm 6,5\%$), средний размер ЛП составлял $43,7 \pm 3,5$ мм, по данным Эхо-КГ и чреспищеводного Эхо-КГ у пациентов на момент включения в исследование внутрисердечного тромбоза не выявлено. Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений: непрямой антагонист витамина К (варфарин) или ПОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан). Пациентам, принимавшим варфарин, на момент выписки из стационара подобрана оптимальная доза препарата, рекомендован контроль МНО 1 раз в 4 недели амбулаторно. Контрольное обследование, проведенное через 12, 24 месяца после выписки из стационара, прошли 40 пациентов (91%). Во время визита оценивался сердечный ритм

по ЭКГ и 24-часовому холтеровскому мониторингованию ЭКГ, проводился анализ медицинской документации, анализ записей ЭКГ за текущий период наблюдения. Вторичные конечные точки: тромбоэмболические осложнения (инсульт, системная эмболия), геморрагические осложнения (кровотечения различных локализаций).

Таблица 30 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатели	n(%), M±SD
Возраст пациента, лет	63,5±7,8
Персистирующая форма ФП	33 (75%)
Длительно персистирующая форма ФП	11 (25%)
CHA2DS2-VASc	3,8±1,1
HAS-BLED	2,1±0,7
ФВ левого желудочка, %	59±6,5
Размер ЛП, мм	43,7±3,5

Результаты и обсуждение

На госпитальном этапе рецидивы ФП в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы у 24 пациентов (40%). Все пароксизмы были купированы медикаментозной кардиоверсией. Осложнение в виде кровотечения в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано у двух пациентов (4%), что потребовало ревизии в первые сутки после операции и переливания свежезамороженной плазмы. Источником кровотечения являлась коллатераль левой внутренней грудной артерии.

Через 12 и 24 мес. после включения в исследования путем телефонного интервью пациентов либо их родственников установлен жизненный статус (жив/умер) 40 пациентов (91%). Летальных случаев в течение 6 и 12 мес. наблюдения зарегистрировано не было, через 24 мес после операции умерло 2 пациента (причина одного летального случая – острый инфаркт миокарда, второго – рак предстательной железы с множественным метастазированием). Тридцать восемь пациентов были приглашены на контрольное обследование через 24 мес. после операции.

Через 12 мес. после вмешательства синусовый ритм сохранялся у 35 пациентов (79%). Через 24 мес. только у 10 больных (23%) после коронарного шунтирования и хирургической эпикардиальной радиочастотной изоляции ЛВ и крыши ЛП не было рецидива ФП.

В течение 24 мес. антикоагулянтную терапию принимали 32 пациента (72%). Восемь пациентов после выписки отказались принимать варфарин в связи с невозможностью контроля МНО и ПОАК в связи с финансовыми ограничениями и продолжили принимать двойную дезагрегантную терапию. При этом у одного пациента,

принимающего двойную антиагрегантную терапию, в течение срока наблюдения при обследовании выявлен тромбоз ушка ЛП, затем пациент стал принимать ривароксабан 20 мг/сут. У одного больного на фоне двойной антиагрегантной терапии было желудочно-кишечное кровотечение, не потребовавшее гемотрансфузии. Девятнадцать пациентов (43%) принимали варфарин в течение 24 мес. после операции, однако, целевые уровни МНО (более 60% времени в терапевтическом диапазоне) были достигнуты лишь у 7 пациентов. У 1 больного (8%), принимающего варфарин без достижения целевого диапазона МНО, при обследовании перед повторным катетерным лечением ФП выявлен тромбоз ушка ЛП. Два пациента (16%), получающие варфарин, в течение 24 мес. перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. На фоне приема варфарина (без регулярного контроля МНО) у одного пациента (8%) было желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее госпитализации в специализированное отделение и курса консервативной терапии. Всем пациентам, перенесшим тромбоэмболические и геморрагические осложнения, на фоне неадекватного приема варфарина при контрольном визите был рекомендован переход на ПОАК. В течение первого года после операции 5 больных принимали ривароксабан, 4-дабигатран, 4-апиксабан. На фоне приема дабигатрана у одного больного (7%) наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее проведения консервативной терапии в стационаре. Других нежелательных явлений на фоне приема ПОАК не наблюдалось. Восемь пациентов продолжили принимать ПОАК в течение 24 мес. после операции, 6 из них повторно поступали в НИИ кардиологии для интервенционного лечения ФП, проводилось чреспищеводное ЭХО-КГ, по результатам которого данных за внутрисердечный тромбоз не выявлено. Пятеро пациентов прекратили прием ПОАК в связи с финансовыми ограничениями.

Заключение. По результатам представленного наблюдательного исследования на ограниченной выборке пациентов на фоне приема ПОАК в составе антитромботической терапии после коронарного шунтирования и хирургической эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши левого предсердия у больных наблюдалась меньшая частота развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими варфарин. Безусловно, клинические исследования с большим количеством пациентов в этом направлении являются перспективными.

2.9 Эффективность и безопасность применения новых оральных антикоагулянтов после имплантации устройств для кардиоресинхронизирующей терапии

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность представляют важную проблему здравоохранения с неблагоприятным прогнозом [77, 78]. Помимо этого, СН является мощным предиктором возникновения ФП, с почти 5-кратным увеличением риска у мужчин и 6-кратным у женщин [79]. Соответственно тяжести СН увеличивается и выявление ФП у пациентов, оба эти условия являются основной причиной заболеваемости и смертности [80, 81]. Неишемическая кардиомиопатия была связана с увеличением вероятности ФП в 3 раза по сравнению с ишемической кардиомиопатией. Развитие ФП у пациента с СН часто приводит к симптоматическому ухудшению, ухудшению СН и увеличивает риск тромбоэмболических осложнений [82]. Пациенты, страдающие ФП в сочетании с СН, имеют более высокую смертность по сравнению с пациентами с одним из этих состояний [83]. Данные из программы исследований EURObservation показывают, что смертность и заболеваемость в течение 1 года высока у пациентов с ФП с сопутствующей СН (13,4% при СН и 4,0% при отсутствии СН, $P < 0,001$), независимо от сохранности ФВ ЛЖ и несмотря на высокие показатели приема оральных антикоагулянтов (ОАК) (82,1%) [83]. Значительной части пациентов с СН предлагаются имплантируемые в сердце электронные устройства, такие как кардиальная ресинхронизирующая терапия (КРТ), имплантируемые дефибрилляторы, имплантируемые кардиомониторы и другие устройства, позволяющие обнаруживать эпизоды ФП, регистрировать эпизоды декомпенсации СН, осуществлять дистанционный мониторинг с режимами зондирования и записи [84]. При таком мониторинге сердца было выявлено, что эпизоды ФП встречаются часто в различных популяциях [85].

Наличие ФП ассоциируется с высоким риском развития инсульта и смерти, повышенным риском тромбоэмболии, следовательно, таким пациентам необходимо назначение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений [88]. Для оценки риска тромбоэмболии у пациентов с ФП разработана шкала CHA2DS2-VASc, и в соответствии с рекомендациями европейского общества, кардиологом проводится назначение антикоагулянтов [87, 88]. В настоящее время с помощью имплантированных устройств можно выявить пароксизмы ФП у пациентов и назначить антитромботическую профилактику как можно раньше [86]. К началу нашего исследования было мало опубликованных работ, посвященных клиническим исследованиям по лечению антикоагулянтами пациентов с ФП и имплантированными КРТ. В исследовании IMPACT

приведены результаты антикоагуляции у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и ресинхронизирующими устройствами, была выдвинута гипотеза о том, что дистанционный мониторинг тахикардий предсердий с заранее определенным планом антикоагуляции окажется лучше традиционных методов назначения антикоагулянтов, однако, не было найдено существенного влияния стратегии дистанционного мониторинга на результат [87]. Кроме того, стратегия прекращения и начала приема ОАК, основанная на дистанционном мониторинге ритма по сравнению с обычным наблюдением в офисе, не предотвращала тромбоэмболию и кровотечение у пациентов с сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса $\approx 30\%$ и легкими симптомами ($\approx 90\%$ в NYHA класс II / III) [89]. Другие исследования также не смогли показать преимущества ОАК после криптогенного инсульта и обнаружили важную временную диссоциацию между ФП и тромбоэмболическими осложнениями (менее 2% пациентов имели историю сердечной недостаточности в тех исследованиях, в которых эта информация была задокументирована) [90, 91]. В некоторых исследованиях сообщалось о повышенном риске эмболических событий с обнаруженными имплантированными устройствами предсердными аритмиями, было показано, что риск смерти или инсульта увеличивался в 2,5 раза у пациентов, у которых был хотя бы один эпизод предсердной аритмии продолжительностью >5 минут, и анализ данных о 2480 пациентах с кардиостимулятором позволил предположить, что риск тромбоэмболических осложнений возрастает при ФП. Таким образом, актуально проведение исследования эффективности и безопасности применения антикоагулянтов у пациентов с ФП и имплантированными КРТ устройствами.

Материал и методы

В исследование включено 93 пациента (таблица 31) за период с 2014 по 2016 гг. (71 мужчина и 21 женщина) в возрасте от 33 до 85 лет (средний возраст $59,7 \pm 10,6$) с ишемической болезнью сердца ($n=43$) и дилатационной кардиомиопатией ($n=49$), пароксизмальной и персистирующей ($n=43$), постоянной ($n=49$) формами ФП. Критерии включения в исследование: наличие у пациента показаний для имплантации кардиоресинхронизирующего устройства, наличие у пациента по данным ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ ФП. Критерии исключения: отказ пациента от операции, наличие острых воспалительных заболеваний или обострения хронических в течение 2-х недель до включения в исследование, инфаркт миокарда, перенесенный менее 6 месяцев назад, прогнозируемая продолжительность жизни менее года, наличие противопоказаний для назначения антикоагулянта, наличие психических заболеваний и алкоголизма. Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала

CHA2DS2-VASc (в среднем, $4,18 \pm 1,4$), риска кровотечения - HAS-BLED (в среднем, $1,7 \pm 1,0$). Пациенты были со сниженной ФВ ЛЖ ($30,6 \pm 3,8\%$), КДР ЛЖ составлял $230,9 \pm 60,8$ мм.

Таблица 31 – Клинико-анамнестическая характеристика

Показатели	Группа 1, n=44, n (%), M \pm SD	Группа 2, n=49, n (%), M \pm SD	p
Возраст	63,4 \pm 7,9	56,4 \pm 11,8	0,05
Наличие пароксизмальной формы фибрилляции предсердий	23(52)	20 (42)	нд
Наличие хронической (персистирующей) формы фибрилляции предсердий	21(48)	28 (58)	нд
ОНМК до	0	1(2)	нд
ФК ХСН до имплантации СРТ	3,0 \pm 0,1	3,02 \pm 0,3	нд
ФК ХСН после имплантации СРТ	2,1 \pm 0,5	1,6 \pm 0,6	0,00005
ФВ(В) до имплантации СРТ, %	31,3 \pm 3,2	30,1 \pm 4,1	нд
ФВ(В) после имплантации СРТ, %	39,4 \pm 7,8	46,1 \pm 9,9	0,0001
КДО до имплантации СРТ, мл	217,8 \pm 45,4	240,9 \pm 69,8	нд
КДО после имплантации СРТ, мл	184,4 \pm 46,8	165,8 \pm 57,5	0,01
Митральная регургитация отсутствует	1(2)	9(19)	
1 ст	28(61)	34(70)	
2ст	15(34)	5(10)	
3ст	1(2)	-	
CHA2DS2-VASc, балл	4,1 \pm 1,4	2,4 \pm 1,2	0,00001
HAS-BLED, балл	1,7 \pm 1,0	0,7 \pm 0,5	0,000001

Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений: непрямой антагонист витамина К (варфарин) или ПОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан). Пациентам, принимавшим варфарин, на момент выписки из стационара подобрана оптимальная доза препарата, рекомендован контроль МНО 1 раз в 4 недели амбулаторно. Контрольное обследование, проведенное через 12, 24 мес. после

выписки из стационара, прошли все пациенты. Во время визита проводился анализ медицинской документации, анализ записей ЭКГ за текущий период наблюдения, УЗИ сердца, суточное мониторирование ЭКГ, анализ информации из имплантированного кардиоресинхронизатора. Первичные конечные точки: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (включая кровотечение), инфаркт миокарда и инсульт (ишемический, геморрагический). Вторичные конечные точки: тромбэмболические осложнения (системная эмболия), геморрагические осложнения (кровотечения различных локализаций).

Пациенты были разделены на 2 группы по основному заболеванию: в первую группу были включены пациенты с ИБС (ишемическая кардиомиопатия, n=44), во вторую вошли пациенты с ДКМП (n=49).

Результаты и обсуждение

Через 24 мес. наблюдения положительная динамика была отмечена у всех пациентов, ФВ ЛЖ увеличилась с $30,6 \pm 3,7\%$ до $39,5 \pm 5,8\%$, причем у пациентов с ДКМП произошло более выраженное увеличение сократительной функции миокарда: ФВ левого желудочка у этих пациентов выросла с $30,1 \pm 4,1\%$ до $46,1 \pm 9,9\%$, в то время как у пациентов с ИБС ФВ ЛЖ повысилась в меньшей степени: с $31,3 \pm 3,2\%$ до $39,4 \pm 7,8\%$. Также было отмечено улучшение в ФК СН. В группе больных ИБС ФК СН уменьшился с $3,0 \pm 0,1$ до $2,1 \pm 0,5$, в группе больных ДКМП с $3,02 \pm 0,3$ до $1,6 \pm 0,6$ (0,00005). За период наблюдения в обеих группах пациентов было выявлено уменьшение КДО ЛЖ с $230,9 \pm 59,8$ мл до $176,4 \pm 49,6$ мл, но более выраженное изменение было отмечено у пациентов с ДКМП с $240,9 \pm 69,8$ мл до $165,8 \pm 57,5$ мл ($p=0,0001$). Результаты представлены в таблице 32.

В 1 группе пациентов варфарин получали 17(39%) человек, ацетилсалициловую кислоту в качестве монотерапии без антикоагулянта или варфарина принимали 6 пациентов (14%), остальные пациенты (21, 47%) получали ПОАК. Монотерапия аспирином проводилась в связи с тем, что эти пациенты отказались принимать варфарин в связи с невозможностью контроля МНО, а ПОАК в связи с финансовыми ограничениями. Во 2 группе варфарин получали 14 (29%) пациентов и ПОАК 32(67%), 2(4%) пациента принимали аспирин.

Острое нарушение мозгового кровообращения во временном интервале наблюдения с 12 до 24 месяцев развилось у двоих пациентов из разных групп. Пациент из 1 группы с большими размерами левого желудочка, с небольшим приростом ФВ ЛЖ после имплантации КРТ, постоянной формой ФП, 6 баллами по шкале CHA2DS2-VASc,

получал варфарин. Выяснено, что у этого пациента целевое значение МНО в терапевтическом диапазоне поддерживалось не регулярно.

Таблица 32 – Антитромботическая терапия, частота развития конечных точек

Показатели	Группа 1 (n=44), n (%), M±SD	Группа 2 (n=49), n (%), M±SD	p
Антитромботическая терапия:			
Варфарин	18(39)	14(29)	нд
ПОАК	21(47)	32(67)	нд
Аспирин	6(14)	2(4)	нд
ОНМК в течение 12 мес	0	0	нд
ОНМК в течение 24 мес	1(2)	1(4)	нд
ТИА в течение 12 мес	1(2)	0	нд
ТИА в течение 24 мес	2(4)	3(6)	нд
Тромбоз в течение 12 месяцев	1(2)	0	нд
Тромбоз в течение 24 месяцев	0	0	нд
Кровотечения в течение 12 месяцев			
малые	3(6)	1(2)	нд
большие	0	0	нд
Кровотечения в течение 24 месяцев			
малые	0	1(2)	нд
большие	1(2)	0	нд
Геморрагический инсульт в течение 12 месяцев	0	0	нд
Геморрагический инсульт в течение 24 месяцев	0	0	нд
ОИМ в течение 12 месяцев	0	0	нд
ОИМ в течение 24 месяцев	1(2)	0	нд
Смерть в течение 12 месяцев	нет	нет	нд
Смерть в течение 24 месяцев	2(4)	нет	нд

Другой пациент, 79 лет, с ДКМП, с хорошим ответом на КРТ, с оценкой 4 балла по шкале CHA2DS2-VASc тоже получал варфарин, МНО контролировал нерегулярно.

Транзиторные ишемические атаки были отмечены у 6 пациентов: у одного пациента из 1 группы между исходным визитом и 12-месячным визитом и у 5 пациентов в сроки от 12 до 24 мес. наблюдения. Из пяти пациентов двое относились к 1 группе, трое – ко второй, одна пациентка принимала аспирин, остальные четверо варфарин. Это были пациенты старшего возраста (старше 70 лет), страдающие ГБ, СД 2 типа. Выяснено, что контроль МНО проводился реже установленных временных интервалов, МНО не всегда находилось в терапевтическом диапазоне.

У одного пациента из 1 группы, имеющего постоянную форму ФП, выявлен тромбоз ушка левого предсердия в период между исходным уровнем и 12-месячным визитом. Этот пациент получал варфарин. Частота тромбоэмболических осложнений представлена в таблице 32.

В нашем наблюдении не было зарегистрировано случаев геморрагических инсультов и больших кровотечений. Малые кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии развились у 5 пациентов, трое из них получали варфарин и двое ПОАК. Носовые кровотечения при приеме варфарина возникали неоднократно у одного пациента за весь период наблюдения, еще у двоих были травмы с гематомами в области бедра и головы. У одного пациента развился гемофтальм на фоне приема ПОАК, и еще у одного была обнаружена умеренная гематурия, которая прекратилась при замене одного ПОАК на другой. Во всех случаях малых кровотечений не потребовались экстренные медицинские вмешательства.

В период наблюдения было зарегистрировано 2 смерти, оба случая из 1 группы в интервале от 12 до 24 мес. Один пациент с пароксизмальной формой ФП, риск по шкале CHA₂DS₂-VASc 5 баллов, умер от острого инфаркта миокарда. Другая пациентка с пароксизмальной формой ФП, положительной динамикой на КРТ умерла от сопутствующего заболевания.

На рисунке 22 проиллюстрирована частота развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений в интервале наблюдения от исходного визита до 12 мес.

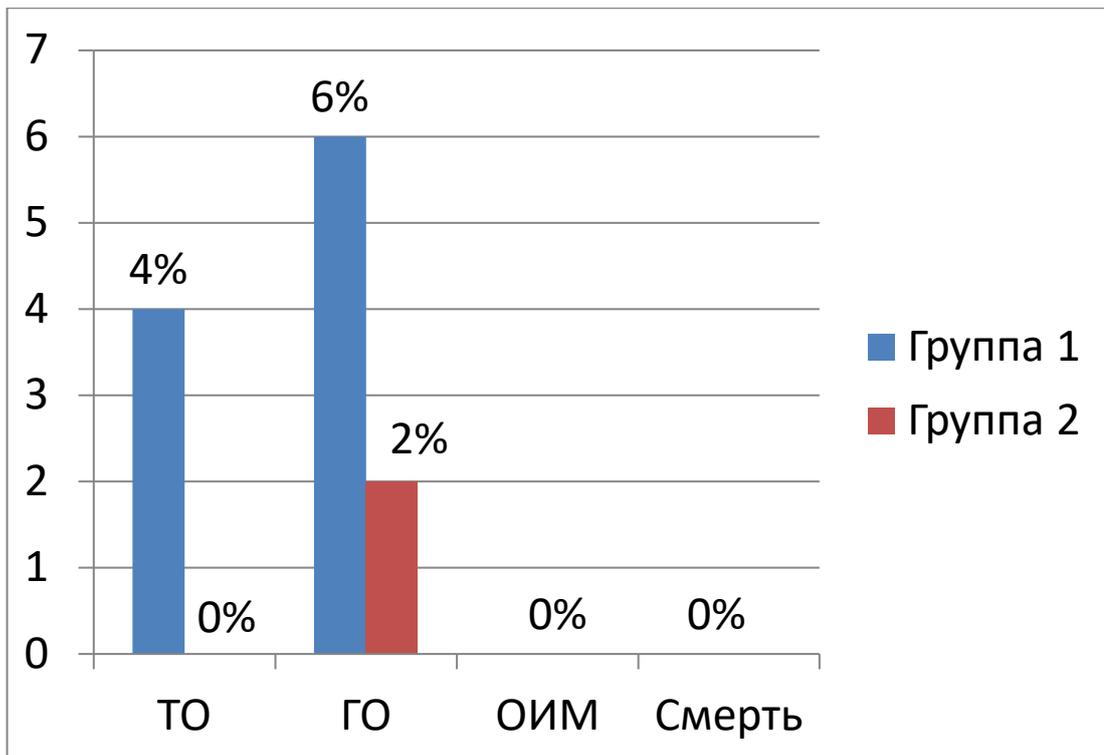


Рисунок 22 – Частота развития конечных точек в течение 12 месяцев наблюдения
 Примечание: ТО – тромбоэмболические осложнения; ГО – геморрагические осложнения;
 ОИМ – острый инфаркт миокарда.

На рисунке 23 показана частота развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений в интервале наблюдения от визита 12 мес. до 24 мес.

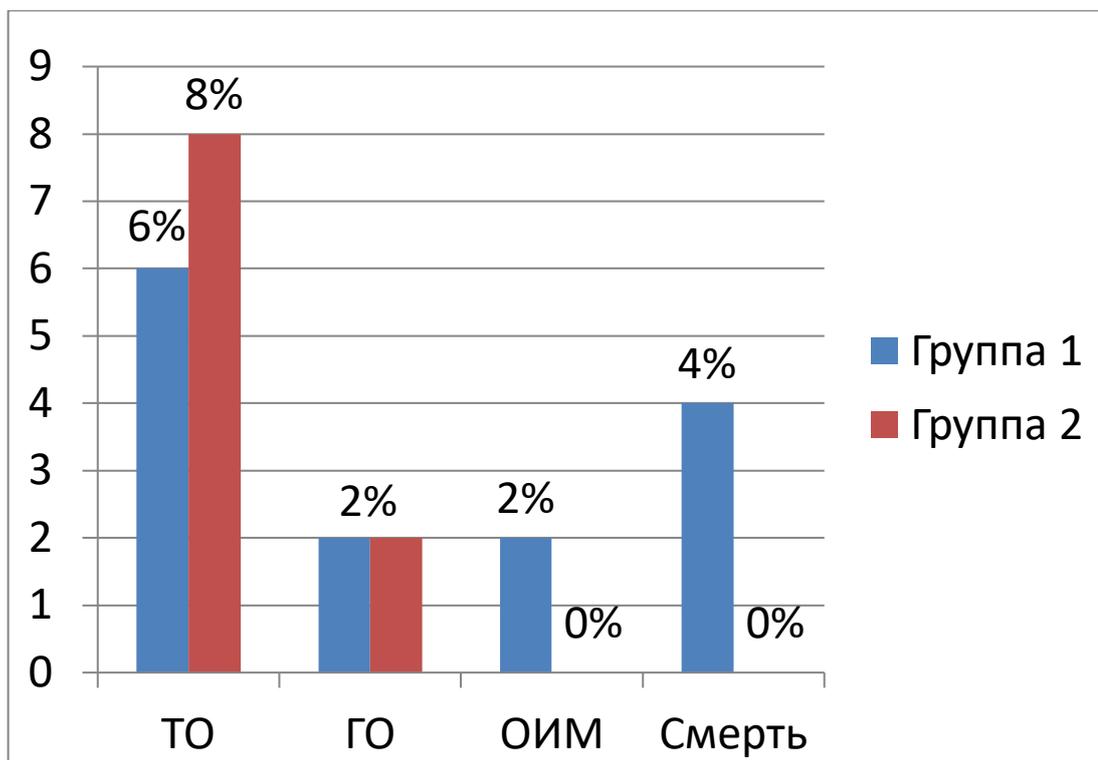


Рисунок 23 – Частота развития конечных точек в течение 24 месяцев наблюдения
Примечание – ТО – тромботические осложнения; ГО – геморрагические осложнения;
ОИМ – острый инфаркт миокарда.

За период наблюдения зарегистрировано 2 ишемических инсульта на фоне приема варфарина. Остальные тромботические осложнения произошли еще у 7 пациентов, 5 из них при приеме варфарина. Таким образом, в нашем исследовании тромбоэмболические осложнения развились в основном у пациентов при приеме варфарина. Однако мы не можем с полной уверенностью утверждать, что варфарин оказался менее эффективным антикоагулянтом в сравнении с ПОАК, так как МНО в целевом диапазоне поддерживалось нерегулярно. Геморрагические осложнения были отмечены у 6,4% пациентов, представлены малыми кровотечениями, не потребовавшими экстренной медицинской помощи, устранены консервативно. В основном нетравматические кровотечения развились при приеме варфарина, при применении ПОАК было 2 кровотечения после травмы. Безусловно, клинические исследования с большим количеством пациентов в этом направлении являются перспективными. Несомненно, пациенты с ФП и СН являются группой высокого риска, они более склонны к нестабильности и взаимодействию лекарств с варфарином и, в меньшей степени, с ПОАК.

С учетом наших данных, можно предположить, что использование ПОАК по сравнению с варфарином предпочтительнее у пациентов с ФП и СН высокого NYHA класса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий это «Дамоклов меч», который находится над каждым пациентом, имеющим эту аритмию, и отождествляет собой не только значимое снижение качества жизни пациентов из-за развития пароксизмов, но и риска 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.

При эндоваскулярных способах лечения ФП, основной целью является изоляция легочных вен до достижения двунаправленного блока электрического проведения. Катетерная антральная 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. В настоящее время не существует прямых достоверных методов определения трансмуральности повреждения миокарда под воздействием радиочастотной энергии. В клинической практике используют косвенные признаки, такие как изменение импеданса ткани под аблационным катетером, уменьшение амплитуды потенциала на электрограмме, регистрирующейся на катетере. Применение двумерной Speckle-Tracking эхокардиографии позволяет оценить изменения тканевой деформации и скорости тканевой деформации устьев ЛВ.

Использование неинвазивного вычислительного ЭФИ сердца с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард» позволяет с высокой точностью картировать предсердные тахиаритмии, а возможности метода варьируют в зависимости от механизма предсердных тахиаритмий. В том случае, если в основе НРС лежит эктопический механизм или micro re-entry, то по результатам неинвазивного ЭФИ и по результатам картирования можно точно определить аритмогенный фокус.

Методы радионуклидной диагностики симпатических элементов сердца успешно используют для оценки прогноза, эффективности лечения, риска возникновения

желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Использование метайодбензилгуанидина меченного йодом-123 позволяет с высокой достоверностью предположить ожидаемый ответ на кардиоресинхронизирующую терапию и выявить нереспондеров.

Появление желудочковых тахиаритмий у пациентов перенесших острый инфаркт миокарда не зависит от показателей глобальной систолической функции ЛЖ, а общее количество возможных эпизодов находится в прямой корреляции со степенью реваскуляризации коронарных артерий.

Пациенты с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью входят в группу высокого риска возникновения тромбоэмболических отношений, они более склонны к нестабильности и взаимодействию лекарств с варфарином и, в меньшей степени, с пероральными антикоагулянтами, с учетом этого, использование последних в сравнении с антагонистами витамина К предпочтительнее.

Выводы

1. Применение двумерной Speckle-Tracking эхокардиографии позволяет оценить изменения тканевой деформации и скорости тканевой деформации устьев ЛВ. Снижение деформации более чем на 6% и скорости деформации на 8% и более после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции ЛВ.

2. Двухэтапный подход, включающий в себя катетерное лечение фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла с имплантированным электрокардиостимулятором, является эффективным методом и имеет преимущество перед антиаритмической терапией, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, при отсутствии коморбидной патологии и более успешен при достижении целевого уровня гликированного гемоглобина, что было подтверждено не только клиническими, но и телеметрическими данными, зарегистрированными с имплантированного устройства.

3. Анализ распределения частот генотипов полиморфизма С/Т гена CASQ2 и аллелей не показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами. Соответственно, положительной ассоциации между изучаемым фактором и развитием патологического состояния не выявлено. Не было выявлено взаимосвязи развития фибрилляции предсердий и синдромом слабости синусового узла с генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина. Отсутствие мутации может указывать на большую значимость кальсеквестрина в регуляции гомеостаза ионов Ca^{2+} в миокарде. Варианты rs1801252 и rs1801253 гена ADRB1 имеют разную сопряжённость с

нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией β -АР мембран эритроцитов.

4. Воспалительные изменения и вирусная инфекция не являются факторами риска развития рецидива аритмии. Но в тоже время выявленные положительные корреляционные связи между выраженностью фиброзных и воспалительных изменений и наличием вирусных антигенов свидетельствуют о существенном вкладе воспаления в развитие фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий.

5. Радиочастотная абляция фибрилляции предсердий способствует улучшению общей симпатической функции сердца по данным гамма-сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ.

6. Использование радионуклидных методов исследования для отбора и прогнозирования результатов КРТ позволяет оценить эффективность проводимой сложной девайсной терапии, а также, за счет прогнозирования «ответа» на этапе отбора пациентов, заранее исключить потенциальных нереспондеров из претендентов на кардиоресинхронизирующую терапию и направить их на другие методы высокотехнологичного лечения.

7. Ранние эпизоды первичной ФЖ не ассоциированы с повышенным риском ВСС или нестабильным течением постинфарктного периода. Однако эпизоды мономорфной ЖТ в совокупности с такими факторами, как инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, аневризма левого желудочка, сахарный диабет или снижение фракции выброса левого желудочка менее $<35\%$ обладают высокой отрицательной прогностической значимостью. Независимым предиктором эпизодов жизнеугрожающих аритмий является наличие аневризмы ЛЖ. Динамика желудочковых тахикардий не зависит от показателей глобальной систолической функции ЛЖ, а общее количество возможных эпизодов находится в прямой корреляции со степенью реваскуляризации коронарных артерий.

8. Прием ПОАК в составе антитромботической терапии после коронарного шунтирования, хирургической эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши левого предсердия, а также при тяжелой сердечной недостаточности позволяет уменьшить частоту развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими варфарин.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kirchhof P., Benussi S.D., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962. – doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
2. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design // *Europace.* – 2012. – V. 4. – P. 528-606.
3. Kim M-N., Lee J.J., Kim S-A. et al. The difference of predictors for recurrence after catheter ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation according to follow-up period // *Int. Heart J.* – 2014. – V. 55. – P. 312—318.
4. Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Рзаев Ф.Г. и др. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной аблации легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии.* – 2014. – Т.11, № 1. – С. 46-53.
5. Akoum N., Daccarett M., McGann C. et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 1, No. 22. – P. 16–22.
5. Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T. et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 17, No. 63. – P. 1715-1723. – doi:10.1016/j.jacc.2014.01.023.
7. Blagova O.V., Nedostup A.V. CONTEMPORARY MASKS OF THE MYOCARDITIS (FROM CLINICAL SIGNS TO DIAGNOSIS) // *Russian J. of Cardiology.* – 2014. – No. 5. – P. 13-22.
3. Носкова М.В. Воспаление и инфекция – нераспознанные причины возникновения фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии.* – 2006. – № 2. – С. 47–52.
9. Терещенко С.Н., Аругюнов Г.П., Гиляревский С.Р. и др. Миокардиты: клинические рекомендации // *Москва.* – 2016. – С. 57.
10. Liu P., Martino T., Opavsky M.A. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response // *Can. J. Cardiol.* – 1996. – No. 12. – P. 935–943.
11. Basso C., Calabrese F., Angelini A. et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease // *Heart Failure Reviews.* – 2013. – Vol. 6, No. 18. – P. 673–681. – doi: 10.1007/s10741-012-9355-6.
12. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P. et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-

- analyses // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 4, No. 2. – P. 349–361.
13. Noheria A., Kumar A., Wylie J.V. et al. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review // *ArchIntern. Med.* – 2008. – No. №168(6). – P. 581–586.
 14. Nair G.M., Nery P.B., Diwakaramenon S. et al. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2, No. 20. – P. 138-144.
 15. Parkash R., Tang A.S., Sapp J.L. et al. Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol.7, No. 22. – P. 729–738.
 16. Mahfoud F., Gartner B., Kindermann M. et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? // *Eur. Heart J.* – 2011. – No. 32. – P. 897–903. – doi: 10.1093/eurheartj/ehq493.
 17. Sekiguchi M., Take M., Olsen E.G. World survey of catheter biopsy of the heart // *Cardiomyopathy: clinical, pathological and theoretical aspects.* Baltimore, USA: University Park Press. – 1988. – P. 217–225. – doi: 10.1093/eurheartj/ehm456.
 18. Rogovskaya Y. et al. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis // *Advanced Materials Research.* –2015. – No. 1085 – P. 447-452. – doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1085.447.
 19. Kirchhof P., Benussi S.D., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, No. 38. – P. 2893–2962.
 20. Екимова Н. А., Каткова Л.А., Фурман Н.В. Оценка деформации и скорости деформации миокарда методом тканевой доплерографии (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2013. – № 1. – С. 50-57.
 21. Voigt J.-U. et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // *Eur. Heart J.: Cardiovascular Imaging.* – 2015. – Vol. 16. – P. 1-11.
 22. Гиляров М.Ю. и др. Возможности эхокардиографии с отслеживанием «спеклов» в выявлении жизнеспособного миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // *Ишемическая болезнь сердца.* – 2014. – № 1. – С. 4-9.
 23. Ревившили А.Ш. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств // *ВНОА, 3-е изд., доп. и перераб.*

- М.:МАКС Пресс. – 2013. –596 с.
24. Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // *Circulation*. – 2001. – Vol. 5, No. 103. – P. 769-77.
 25. Goette A., Bukowska A., Dobrev D. et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 11, No. 30. – P. 1411-1420.
 26. Hof I., Chilukuri K., Arbab-Zadeh A. et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? // *J/ Cardiovasc/ Electrophysiol.* – 2009. – No. 20. – P. 1005-1010.
 27. Jiang H., Lu Z., Lei H. et al. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2006. – No. 15. – P. 157-163.
 28. Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В. и др. Симпатическая иннервация сердца у пациентов с артериальной гипертонией и персистирующей фибрилляцией предсердий до и после радиочастотной аблации // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 36-40.
 29. Workman A.J. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2010. – Vol. 3, No. 381. – P. 235-249.
 30. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – Т. 22, № 9. – С. 83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
 31. Лишманов Ю.Б., Саушкина Ю.В., Минин С.В. и др. Сцинтиграфическая оценка состояния симпатической иннервации сердца и миокардиальной перфузии у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – Т. 12, № 6. – С.13-18.
 32. Bajpai A., Savelieva I. Epidemiology and economic burden of atrial fibrillation // *Am. J. CammUS Cardiology*. – 2007. – No. 4. – P. 14–17.
 33. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, № 1. – С. 35-40.
 34. Нечаева Г.И., Москвина Ю.В. Адренореактивность у пациентов с аритмическим синдромом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, на фоне приема

- магния оротат // Кардиология. — 2011. — № 3. — С. 54-57.
35. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система // М. — 2003. — 160 с.
36. Рудык Ю.С. ХСН и генетический полиморфизм: роль β -адренорецепторов // Сердцева недостатність. — 2009. — № 2. — С. 20-27.
37. OMIM, MIM 109630.
URL: <https://www.omim.org/entry/109630?search=adrb1&highlight=adrb1> (18 Mar 2019).
38. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58. — S6:8-158. — doi:10.18087/cardio. 2475.
39. Lehnart S.E. Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // Heart Fail. Rev. — 2009. — Vol.14. — P. 213–224.
40. Емельянчик Е.Ю., Анциферова Е.В., Чернова А.А. и др. Диагностика синдрома слабости синусового узла у детей // Вестник Аритмологии. — 2010. — № 61. — С. 6-14.
41. Priori S.G., Allot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 13–15.
42. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В. и др. Неинвазивная топическая диагностика желудочковых нарушений ритма сердца // Вестник аритмологии. — 2013. — № 73. — С. 49-53.
43. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В. и др. Неинвазивная топическая диагностика желудочковых нарушений ритма сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2014. — № 4. — С. 96-103.
44. Ляджина О.С., Калинин В.В., Фетисова Е.А. и др. Топическая диагностика некоронарогенной желудочковой экстрасистолии на основе неинвазивного активационного картирования // Вестник аритмологии. — 2009. — № 57. — С. 47-51.
45. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Бохан Н.С. и др. Точность топической диагностики желудочковых эктопических аритмий при помощи неинвазивного картирования // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2016. — № 3. — С. 75-80.
46. Чмелевский М.П., Зубарев С.В., Буданова М.А. Неинвазивное электрофизиологическое картирование в диагностике желудочковых аритмий: от научных исследований к клинической практике // Трансляционная медицина. — 2015. — Т. 33, № 5. — С. 91-103.

47. Shah A.J., Lim H.S., Yamashita S. et al. Non-invasive ECG mapping to guide catheter ablation // *J. of Atrial Fibrillation*. – 2014. – Vol. 7. – P. 31-38.
48. Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А. и др. Совершенствование методики поверхностного неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования при нарушениях внутривентрикулярной проводимости // *Вестник аритмологии*. – 2015. – № 80. – С. 42-48.
49. Ревитшвили А.Ш., Калинин В.В., Калинин А.В. и др. Неинвазивная диагностика и результаты интервенционного лечения аритмий сердца с использованием новой системы неинвазивного поверхностного картирования «Амикард 01К» // *Анналы аритмологии*. – 2012. – № 3. – С. 39-47.
50. Ревитшвили А.Ш., Сопов О.В., Фетисова Е.А. и др. Неинвазивное фазовое картирование: валидационное исследование у пациентов с трепетанием предсердий // *Вестник аритмологии*. – 2016. – № 83. – С. 12-17.
51. Shah A.J., Hocini M., Xhaet O. et al. Validation of novel 3-dimensional electrocardiographic mapping of atrial tachycardias by invasive mapping and ablation: a multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, No. 10. – P. 889–897.
52. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности // *Русский медицинский журнал*. – 1999. – № 2. – С. 51–55.
53. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 1–3.
54. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, No. 5. – P. 442–463.
55. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис.... канд. мед. наук. – Москва. – 2001. – 27 с.
56. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-ХСН) // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2016. – Т. 17, № 6. – С. 299-305.
57. Bleeker G.B., Schalij M.J., Bax J.J. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, No. 10. – P. 1182–1183.
58. Ypenburg C., Van De Veire N., Westenberg J.J. et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy – Part 2: Follow-up and optimization of settings // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 31, No. 12. – P. 1628–1639.

59. Wagner A., Mahrholdt H., Holly T.A. et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 374–79.
50. Гуля М.О., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В. и др. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – № 9. – С. 61–67.
51. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 21-29. ISSN: 2073-8552.
52. Лебедев Д.И., Минин С.М., Криволапов С.Н. Прогностическая оценка эффективности бивентрикулярной стимуляции у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью // *Журнал сердечная недостаточность*. – 2013. – Т.14, № 2. – С 82-88.
53. Росстат, Женева, 2015.
54. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Неминуций Н.М. Внезапная сердечная смерть. – М.: ГЭОТАР-медиа. – 2011. – 272 с.
55. Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 2. – С. 59-64.
56. Zheng, Z.J., Croft J.B., Giles W.H. et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998 // *Circulation*. – 2001. – No. 104. – P. 2158-2163.
57. Janse M.J., Janse, M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction // *Physiol. Rev.*– 1989. – Vol. 69. – P. 1049-1169.
58. Бобров В.А., Долженко М.Н., Довганич Н. В. Реперфузионные аритмии: клиническая значимость, методы коррекции // *Здоров'я України*. – 2003. – No. 73. – С. 23-30.
59. Дядык А.И., Багрий А.Э., Приколота О.А. и др. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда // *Український медичний часопис*. – 2002. – № 3. – С. 92-97.
70. Pogwizd M.S., Hoyt R.H., Saffitz J.E. et al. Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86. – P. 1872-1887.
71. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. ESC Scientific Document Group; ESC

- Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, No. 3. – P. 3-60.
72. Бокерия Л.А., Ярбеков Р.Р., Сигаев И.Ю. и др. Сравнение отдаленных результатов коронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом // *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* – 2014. – № 15. – С. 37–45.
73. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика // *Кардиосоматика.* – 2016. – № 7. – С. 5–71.
74. Напалков Д.А., Соколова А.А., Родионов А.В. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 191-195. – doi: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195>.
75. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, No. I.16. – P. 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
76. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.* – 2013. – Vol. 15, No. 5. – P. 625—651.
77. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials // *Lancet.* – 2014. – No. 383. – P. 955-962.
78. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. / E.J. Benjamin, P.A. Wolf, R.B. D'Agostino et al. // *Circulation.* – 1998. – №98. – P. 946-952.
79. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2003. – No. 107. – P. 2920-2925.
80. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and

- treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur .J. Heart Fail.* – 2012. – No. 14. – P. 803-869.
31. Chugh S.S., Roth G.A., Gillum R.F. et al. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations // *Glob. Heart.* – 2014. – No. 9. – P. 113-119.
 32. Senoo K., Lip G.Y., Lane D.A. et al. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation // AMADEUS trial. *Stroke.* – 2015. – No. 46. – P. 2523-2528.
 33. Lip G.Y., Heinzel F.R., Gaita F. et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace.* – 2016. – No. 18. – P. 12-36.
 34. Van Gelder I.C., Healey J.S., Crijns H. et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT // *Eur/ Heart J.* – 2017. – Vol. 38, No. 17. – P. 1339-44. Epub 2017/03/23. pmid:28329139.
 35. Healey.S., Martin J.L., Duncan A. et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 29, No. 2. – P. 224-8. Epub 2012/11/13. pmid:23142343.
 36. Coleman C.I., Antz M., Bowrin K. et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2016. – No. 32. – P. 2047-2053. – doi: 10.1080/03007995.2016.1237937.
 37. Bai Y., Shi X.B., Ma C.S. et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation with focus on apixaban // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – No. 120. – P. 1689-1695. – doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.072.
 38. Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K. et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Stroke.* – 2017. – No. 48. – P. 2494-2503. – doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549.
 39. Vrijens B., Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence // *Europace.* – 2015. – No. 17. – P. 514-523. – doi: 10.1093/europace/euu311.
 30. Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M. et al. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – No. 51 – P. 549–561.

– doi: 10.5414/CP201812.

91. Tischer T., Schneider R., Lauschke J. et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients with high CHADS₂- and CHA₂DS₂VASc-scores: anticoagulate or monitor high-risk patients? // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37, No. 12. – P. 1651-1657. Epub 2015/01/27. PubMed pmid:25621351; PubMed Central PMCID: PMC4282384.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Список опубликованных работ

1. Дубанаев А.А., Сморгон А.В., Арчаков Е.А., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е., Попов С.В. Применение Speckle-Tracking эхокардиографии при электрической изоляции легочных вен у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Сб. матер. Всерос. научно-образ. Форума «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, (апрель 2018 г.). – С. 321-325.
2. Сморгон А.В., Лебедев Д.И., Усенков С.Ю., Дубанаев А.А., Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Шелемехов А.Е., Попов С.В. Применение Speckle-Tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 7. – С. 117-120.
3. Борисова Е.В., Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В., Саушкина Ю.В. Оценка симпатической иннервации сердца и бета-адренореактивности у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий до и после катетерного лечения аритмии // Вестник аритмологии. – 2018. – № 91. – С. 40-43.
4. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы // Тер. архив. – 2016. – Т. 88, № 1. – С. 35-40.
5. Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В., Лишманов Ю.Б., Саушкина Ю.В., Минин С.М., Ефимова И.Ю., Карпов Р.С. Симпатическая иннервация сердца у пациентов с артериальной гипертонией и персистирующей фибрилляцией предсердий до и после радиочастотной абляции // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 36-40.
6. Протасов М.Е., Баталов Р.Е., Хлынин М.С., Протасова Е.А., Кистенева И.В., Попов С.В. Оценка развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий в отдаленном периоде после процедуры радиочастотной эндокардиальной катетерной абляции по схеме "лабиринт" // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 60-66.
7. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Курлов И.О. Оценка бета-адренореактивности при симпатикотонических и ваготонических нарушениях у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 71-75.

8. Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Попов С.В., Муслимова Э.Ф., Сморгон А.В., Афанасьев С.А. Роль полиморфизма гена кальсеквестрина в развитии фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017 – № 1. – С. 50-54.
9. Арчаков Е.А., Криволапов С.Н., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е., Попов С.В., Хлынин М.С. Применение мобильного телемониторинга для ранней диагностики изменений состояния пациента // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – № 2. – С. 92-95.
10. Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Хлынин М.С., Сморгон А.В., Попов С.В., Бабокин В.Е. Эффективность аблации персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом тахи-бради и сахарным диабетом 2-го типа // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 24-32.
11. Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Попов С.В., Сморгон А.В., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. Влияние факторов риска и полиморфизма гена *casq2* на развитие фибрилляции предсердий в сочетании с синдромом слабости синусового узла // Клин. Медицина. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 804-808.
12. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Арчаков Е.А., Цапко Л.П., Баталов Р.Е. Экспрессия *SERCA2A* в миокарде и структурно-функциональные показатели сердца человека с фибрилляцией предсердий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 6. – С. 748-751.
13. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В., Усенков С.Ю., Арчаков Е.А., Хлынин С.М. Неинвазивная диагностика предсердных аритмий с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард» // Вестник аритмологии. – 2017. – № 88. – С. 42-45.
14. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В., Усенков С.Ю., Дубанаев А.А. Неинвазивная топическая диагностика предсердных нарушений ритма сердца // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 4. – С. 61-64.
15. 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.
16. Хлынин М.С., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е., Арчаков Е.А., Попов С.В., Атабеков Т.А. Неинвазивное поверхностное картирование предсердных и желудочковых аритмий // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № S2. – С. 21а.
17. Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Хлынин М.С., Сморгон А.В., Кистенева И.В., Попов С.В. Случай применения неинвазивной топической диагностики с успешной аблацией при персистирующей фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 91-95.

18. Лебедев Д.И., Попов С.В., Мишкина А.И., Лебедева М.В. Влияние сократительной функции миокарда правого желудочка на эффективность проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S2. – С. 19-24.
19. Мишкина А.И., Завадовский К.В., Гуля М.О., Саушкин В.В., Лебедев Д.И., Лишманов Ю.Б. Состояние симпатической активности, перфузии и сократимости сердца у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2018. – Т 33, № 2. – С. 35-41.
20. Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Завадовский К.В., Сазонова С.И., Карпов Р.С., Попов С.В. Состояние сократительной функции миокарда правого желудочка, как предиктор эффективности проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 147, № 7. – С. 87-92.
21. Саушкин В.В., Завадовский К.В., Саушкина Ю.В., Костина И.С., Романов Г.Г., Лишманов Ю.Б., Лебедев Д.И., Попов С.В. Состояние симпатической активности и диссинхронии левого желудочка перед кардиоресинхронизирующей терапией // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 110.
22. Мишкина А.И., Завадовский К.В., Саушкин В.В., Лебедев Д.И., Лишманов Ю.Б., Попов С.В. Возможности сцинтиграфии сердца с ¹²³I-МИБГ и радионуклидной равновесной вентрикулографии в прогнозировании результатов кардиоресинхронизирующей терапии. Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 63–70. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-63-70>.
23. Киргизова М.А., Эшматов О.Р., Богданов Ю.И., Баталов Р.Е. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов после коронарного шунтирования // Материалы XIX Всерос. научно-практич. семинара молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» / Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. (Томск, 5 июня 2019 г.). – 46-50 с.
24. Богданов Ю.И., Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В. Попов С.В., Баталов Р.Е. Отдаленные результаты комбинированного этапного подхода в лечении больных с фибрилляцией предсердий и коронарным шунтированием // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 54-57.
25. Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Савенкова Г.М., Злобина М.В., Гуля М.О., Попов С.В. Влияет ли восстановление синусового ритма на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и постоянной фибрилляцией предсердий // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т.5, № 1. – С. 12-16.

Патенты

1. Способ оценки эндокардиальной радиочастотной изоляции легочных вен [Текст]: пат. 2645413 Рос. Федерация: А61В 5/00; А61В 8/00; А61N 1/36/ Усенков С.Ю., Сморгон А.В., Баталов Р.Е., Лебедев Д.И., Попов С.В., Криволапов С.Н., Арчаков Е.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ). – №2016137721; заявл. 21.09.2016; опубл. 21.02.2018, Бюл. № 6. – 9 с. ил. 3.
2. Способ прогнозирования развития дилатации левого предсердия у пациентов с нарушениями ритма сердца [Текст]: пат. 2680148 Рос. Федерация: G01N 33/68; G01N 33/50/ Арчаков Е.А., Баталов Р.Е, Попов С.В., Сморгон А.В., Усенков С.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ). – № 2018109059; заявл. 13.03.2018; опубл. 18.02.2019, Бюл. № 5. – 5 с.