

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2073-8552



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Medical Journal

SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

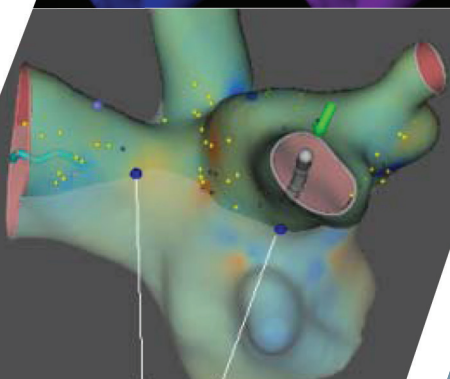
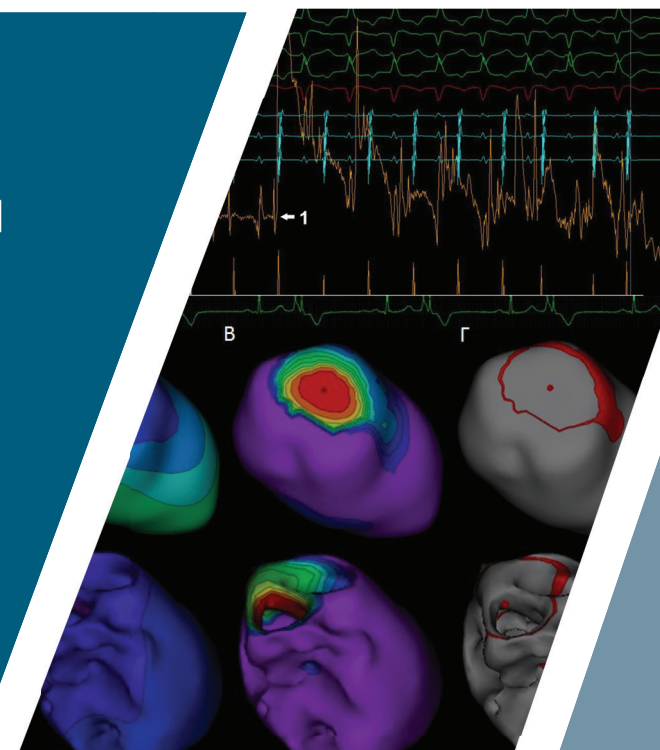
ТЕМА ВЫПУСКА

Нарушения ритма и проводимости сердца

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Случаи из практики
- Экспериментальные исследования
- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Юбилей



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



2'2019
Том 34

ISSN 2073-8552

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 34, № 2, 2019

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 34, No. 2, 2019

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

И.А. Трубачева, д-р мед. наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

V. Alexi-Meskishvili, M.D., Ph.D., Professor (Берлин, Германия)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

O. Alfieri, M.D., Ph.D., Professor (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

Я.Д. Анфиногенова, д-р мед. наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Г.В. Артамонова, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

D. Atochin, M.D., Ph.D. (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С.А. Афанасьев, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

Л.С. Барбараш, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко, д-р мед. наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский, д-р мед. наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский, д-р мед. наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась, д-р мед. наук (Томск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Ю.И. Гринштейн, д-р мед. наук, профессор (Красноярск, Россия)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

H. Danenberg, M.D., Ph.D., Professor (Jerusalem, Israel)

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

А.П. Дергилев, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

J.M. Downey, Ph.D. (Texas, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенко, д-р мед. наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang, Ph.D., Professor (Hebei, China)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=15754933300>

В.В. Калюжин, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А.М. Караськов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

J. Kasprzak, M.D., Ph.D., Professor (Lodz, Poland)

<http://www.researcherid.com/rid/S-4496-2016>

J. Kzhyshkowska, Ph.D., Professor (Heidelberg, Germany)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

И.А. Ковалев, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

F. Kolar, M.D., Ph.D., Professor (Prague, Czech Republic)

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

С.М. Комиссарова, д-р мед. наук (Минск, Республика Беларусь)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

В.А. Кузнецов, д-р мед. наук, профессор (Тюмень, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Р.Д. Курбанов, академик АН Узбекистана, д-р мед. наук, профессор (Ташкент, Республика Узбекистан)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская, д-р мед. наук, профессор (Минск, Республика Беларусь)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

N.C. Nanda, M.D., Ph.D., Professor (Birmingham, USA)
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов, д-р ист. наук, профессор (Томск, Россия)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

E. Ovsyshcher, M.D., Ph.D., Professor Em (Beer-Sheva, Israel)

И.В. Осипова, д-р мед. наук, профессор (Барнаул, Россия)
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

N. Pandian, M.D., Professor (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

F.J. Pinto, M.D., Ph.D., Professor (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов, д-р мед. наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Россия)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

I. Feoktistov, M.D., Ph.D. (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

L. Frazin, M.D., Ph.D. (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

M. Chudzik, Professor (Lodz, Poland)

Е.Л. Чойнзонов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Е.В. Шляхто, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

J. Janousek, M.D., Ph.D., Professor (Prague, Czech Republic)
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2073-8552
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.06.2019

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey V. Popov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Irina A. Trubacheva, M.D., Dr. Sci. (Med.) (Tomsk, Russia)
<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky, M.D., Dr. Sci. (Med.) (Tomsk, Russia)
<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergei I. Karas, M.D., Dr. Sci. (Med.) (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Vladimir Alexi-Meskishvili, M.D., Ph.D., Professor (Berlin, Germany)
<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio Alfieri, M.D., Ph.D., Professor (Milan, Italy)
<https://orcid.org/0000-0001-6335-164X>

Yana J. Anfinogenova, M.D., Dr. Sci. (Med.) (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Galina V. Artamonova, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin, M.D., Ph.D., Assistant Professor (Boston, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Sergei A. Afanasiev, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

Leonid S. Barbarash, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

Olga L. Barbarash, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Alla A. Boshchenko, M.D., Dr. Sci. (Med.) (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

Alexander V. Vrublevskiy, M.D., Dr. Sci. (Med.) (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

Alla A. Garganeeva, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Valeriy V. Gafarov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Novosibirsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Yury I. Greenstein, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk, Russia)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg, M.D., Ph.D., Professor (Jerusalem, Israel)
<http://www.hadassah-com/doctors/prof-danenberg-haim>

Alexandr P. Dergilev, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Novosibirsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey, Ph.D. (Texas, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

Yi Zhang, Ph.D., Professor (Hebei, China)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=15754933300>

Vadim V. Kalyuzhin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Alexander M. Karaskov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

Jaroslawn D. Kasprzak, M.D., Ph.D., Professor (Lodz, Poland)
<http://www.researcherid.com/rid/S-4496-2016>

Julia Kzhyskowska, Ph.D., Professor (Heidelberg, Germany)
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Igor A. Kovalev, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar, M.D., Ph.D., Professor (Prague, Czech Republic)
<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

Svetlana M. Komissarova, M.D., Dr. Sci. (Med.)
 (Minsk, Belarus Republic)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Vadim A. Kuznetsov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
 (Tyumen, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Ravshan D. Kurbanov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member
 of the Uzbekistan Academy of Sciences (Tashkent, Uzbekistan
 Republic)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya, M.D., Ph.D., Professor
 (Minsk, Belarus Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda, M.D., Ph.D., Professor (Birmingham, USA)
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergei A. Nekrylov, Dr. Sci. (Hist.), Professor (Tomsk, Russia)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Eli Ovsyshcher, M.D., Ph.D., Professor Em (Beer-Sheva, Israel)

Irina V. Osipova, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Barnaul, Russia)
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

Natesa Pandian, M.D., Professor (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto, M.D., Ph.D., Professor (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of
 the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexei N. Repin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov, M.D., Dr. Sci. (Med.) (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of
 the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

Igor Feoktistov, M.D., Ph.D., Professor (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin, M.D., Ph.D. (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik, Ph.D., Professor (Lodz, Poland)

Evgeny L. Chojnzonov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member
 of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Evgeny V. Shlyakhto, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member
 of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Jan Janousek, M.D., Ph.D., Professor (Prague, Czech Republic)
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

History of publication of the journal	Publication of The Siberian Medical Journal has been restarted after 65-year gap from 1996. The Siberian Medical Journal is included in the list of peer reviewed journals recommended for publications of doctoral thesis
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2073-8552
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications №ФС77-42013, 17.09.2010
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	June 29, 2019

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редактора	8	From the editor of the issue
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Киселев Н.В., Нам И.Ф., Силиванов В.В., Спсивцев С.А. Развитие неинвазивной топической диагностики нарушений ритма сердца	9	Khlynin M.S., Batalov R.E., Kiselev N.V., Nam I.F., Silivanov V.V., Spisvstev S.A. Development of Noninvasive Topical Diagnostics of Cardiac Arrhythmias
Ярославская Е.И., Аксенова К.В. Коронарный атеросклероз и нарушения ритма сердца	21	Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V. Coronary Atherosclerosis and Cardiac Arrhythmias
Рябов И.А., Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Фундаментальные механизмы и результаты клинического применения	26	Ryabov I.A., Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Khomenko E.A. Cardiac Contractility Modulation in Heart Failure Patients. Fundamental Mechanisms and Clinical Results
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		CLINICAL INVESTIGATIONS
Яшков М.В., Артюхина Е.А., Попов А.Ю., Васин В.А., Ревивили А.Ш. Использование новой навигационной системы картирования «Астрокард» (Россия) с возможностью интеграции компьютерной модели левого предсердия для лечения фибрилляции и трепетания предсердий	33	Yashkov M.V., Artukhina E.A., Popov A.Yu., Vasin V.A., Revishvil A.Sh. The Use of the New Navigation System "Astrocard" (Russia) with the Ability to Integrate the Computer Model of the Left Atrium for the Treatment of Atrial Fibrillation and Flutter
Гизатулина Т.П., Павлов А.В., Мартянова Л.У., Шорохова И.В., Колунин Г.В. Ассоциация размеров фиброза левого предсердия со структурным ремоделированием левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий	39	Gizatulina T.P., Pavlov A.V., Shorokhova I.V., Martyanova L.U., Kolunin G.V. Association of Left Atrial Fibrosis Extent with Left Ventricular Structural and Functional Remodelling in Patients with Atrial Fibrillation
Мамчур С.Е., Иваницкий Э.А., Поликутина О.М., Чичкова Т.Ю., Мамчур И.Н., Романова М.П., Хоменко Е.А. Эффективность выявления мерцательной аритмии при криптогенном инсульте по данным имплантируемых мониторов электрокардиограммы: пилотное исследование	47	Mamchur S.E., Ivanitskiy E.A., Polikutina O.M., Chichkova T.Yu., Mamchur I.N., Romanova M.P., Khomenko E.A. Efficacy of Atrial Fibrillation Detection in Cryptogenic Stroke According to Data of Implantable Loop Recorders: Pilot Study
Соловьева Е.А., Благоева О.В., Седов В.П., Коган Е.А., Заклязьминская Е.В. Показания к имплантации и эффективность использования кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией	54	Solovyeva E.A., Blagova O.V., Sedov V.P., Kogan E.A., Zaklyazminskaya E.V. Indications for Implantation and Efficiency of Cardioverter-Defibrillators in Patients with Dilated Cardiomyopathy
Мишкина А.И., Завадовский К.В., Саушкин В.В., Лебедев Д.И., Лишманов Ю.Б., Попов С.В. Возможности сцинтиграфии сердца с ¹²³ I-МИБГ и радионуклидной равновесной вентрикулографии в прогнозировании результатов кардиоресинхронизирующей терапии <i>Победитель конкурса работ молодых ученых</i>	63	Mishkina A.I., Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Lebedev D.I., Lishmanov Y.B., Popov S.V. Capabilities of ¹²³ I-MIBG Scintigraphy and Gated Blood-Pool SPECT in Predicting the Results of Cardiac Resynchronization Therapy <i>Winner of the Young Scientist Competition</i>
Воробьева Д.А., Мочула А.В., Баев А.Е., Рябов В.В. Острый коронарный синдром без обструктивного поражения коронарных артерий: тяжесть коронарного атеросклероза и нарушений миокардиальной перфузии (пилотное исследование)	71	Vorobeve D.A., Mochula A.V., Baev A.E., Ryabov V.V. Acute Coronary Syndrome with Nonobstructive Coronary Arteries: the Severity of Coronary Atherosclerosis and Myocardial Perfusion Disorders (Pilot Study)
Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адренореактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда <i>Победитель конкурса работ молодых ученых</i>	79	Aleksandrenko V.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A. Association of Adrenoreactivity with the Stage of Chronic Heart Failure in Patients with Previous Myocardial Infarction <i>Winner of the Young Scientist Competition</i>
Бочаров А.В., Попов Л.В. Результаты пошаговой реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом и многосудистым поражением: раннее выполнение аортокоронарного шунтирования после стентирования с использованием голометаллических стентов	84	Bocharov A.V., Popov L.V. The Results of Step-by-Step Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome and Multivessel Coronary Artery Disease: Early Performing Coronary Artery Bypass Surgery after Stenting Using Bare-Metal Stents

Овчаров М.А., Богачев-Прокофьев А.В., Астапов Д.А.,
Пивкин А.Н., Малоземов К.С., Подсосникова Т.Н.,
Малахова О.Ю., Караськов А.М.

Сравнение гибких и жестких колец для коррекции функциональной трикуспидальной недостаточности: две разные модели обратного ремоделирования правых отделов сердца

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Хорькова Н.Ю., Харац В.Е., Гизатулина Т.П., Хрущева О.А.
Фибрилляция предсердий в реальной клинической
практике: дефекты интерпретации электрокардиограммы

Киргизова М.А., Дедкова А.А.,
Кистенева И.В., Криволапов С.Н.

Сложности лечения нарушений ритма сердца у беременных. Случай радиочастотной абляции предсердной тахикардии у беременной с использованием системы трехмерной нефлюороскопической навигации

Победитель конкурса работ молодых ученых

Толмачева А.А., Ложкина Н.Г., Козик В.А., Стафеева Е.А.,
Найдена Е.А., Хасанова М.Х., Мукарамов И.,
Барбарич В.Б., Пархоменко О.М., Куимов А.Д.

Два клинических случая успешного консервативного лечения расслаивающей аневризмы аорты

Победитель конкурса работ молодых ученых

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Артюхина Е.А., Васковский В.А., Венедиктов А.А.,
Евдокимов С.В., Дурманов С.С., Евтюшкин И.А.,
Базылев В.В., Ревিশвили А.Ш.

Оценка функциональных свойств биологического чехла для имплантируемых кардиоустройств, импрегнированного биоактивными веществами, в эксперименте на крупных лабораторных животных

Кривкина Е.О., Сильников В.Н., Миронов А.В.,
Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Глушкова Т.В., Акентьев Т.Н.,
Кудрявцева Ю.А., Антонова Л.В.

Биодеградируемый сосудистый протез, модифицированный RGD-пептидами: экспериментальное исследование

Победитель конкурса работ молодых ученых

Вечерский Ю.Ю., Манвелян Д.В., Крахмаль Н.В.,
Затолюкин В.В., Гусакова С.В., Дзюман А.Н.

Морфофункциональное состояние венозных кондуитов после эндоскопического выделения

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Каюмова М.М., Гакова Е.И., Сенаторова О.В.

Эпидемиологические аспекты распространенности ишемической болезни сердца в открытой городской популяции: гендерные различия

Гильдеева Г.Н., Ежова Е.А., Бутузова Д.В., Мищенко Н.Л.,
Юрков В.И., Тетенева А.В., Агеева Т.С.

Особенности организации клинических исследований наркотических лекарственных препаратов в Российской Федерации

ЮБИЛЕЙ

К 60-летию со дня рождения академика РАН
Сергея Валентиновича Попова

89 Ovcharov M.A., Bogachev-Prokofiev A.V., Astapov D.A.,
Pivkin A.N., Malozemov K.S., Podsosnikova T.N.,
Malakhova O.Yu., Karaskov A.M.

Flexible Rings in Comparison with Rigid Rings in the Treatment of Functional Tricuspid Insufficiency: Two Different Models of Reverse Remodeling of the Right Heart

CLINICAL CASES

99 Khorkova N.Yu., Kharats V.E., Gizatulina T.P., Khrushcheva O.A.
Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Defects of ECG Interpretation

106 Kirgizova M.A., Dedkova A.A.,
Kisteneva I.V., Krivolapov S.N.

The Complexity of the Treatment of Cardiac Arrhythmias in Pregnant Women. Case of Radiofrequency Ablation of Atrial Tachycardia in a Pregnant Woman Using a Three-Dimensional Nonfluoroscopic Navigation System

Winner of the Young Scientist Competition

113 Tolmacheva A.A., Lozhkina N.G., Kozik V.A., Stafееva E.A.,
Najdena E.A., Hasanova M.H., Mukaramov I.,
Barbarich V.B., Parhomenko O.M., Kuimov A.D.

Two Case Reports of Successful Conservative Treatment of Dissecting Aortic Aneurysm

Winner of the Young Scientist Competition

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

118 Artukhina E.A., Vaskovskiy V.A., Venediktov A.A.,
Evdokimov S.V., Durmanov S.S., Evtjushkin I.A.,
Bazylev V.V., Revishvili A.Sh.

Evaluation of the Functional Properties of a Biological Case for Implantable Cardiac Devices, Impregnated with Bioactive Substances in an Experiment on Large Laboratory Animals

129 Krivkina E.O., Silnikov V.N., Mironov A.V.,
Velikanova E.A., Senokosova E.A., Glushkova T.V., Akentiev T.N.,
Kudryavtseva Y.A., Antonova L.V.

Biodegradable Vascular Graft Modified by RGD-Peptides: Experimental Research

Winner of the Young Scientist Competition

138 Vecherskiy Y.Y., Manvelyan D.V., Krakhmal N.V.,
Zatolokin V.V., Gusakova S.V., Dzyuman A.N.

Morpho-Functional Condition of Venous Conduits after Endoscopic Harvesting

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

146 Kayumova M.M., Gakova E.I., Senatorova O.V.
Epidemiological Aspects of the Prevalence of Coronary Heart Disease in an Open Urban Population: Gender Differences

152 Gildeeva G.N., Ezhova E.A., Butuzova D.V., Mishchenko N.L.,
Yurkov V.Y., Teteneva A.V., Ageeva T.S.
Features of the Organization of Clinical Trials of Narcotic Drugs in Russia

JUBILEE

159 To the 60th Birthday of Full Member of RAS Sergey V. Popov

От редактора

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Перед вами второй номер издания «Сибирский медицинский журнал» 2019 года. На его страницах, как всегда, представлены работы авторов по актуальным проблемам современной теоретической и практической кардиологии. Основной тематический акцент сделан на вопросах диагностики и лечения нарушений ритма сердца. Как самостоятельная медицинская дисциплина аритмология сформировалась в последние несколько десятилетий. Она вобрала в себя достижения многих дисциплин, в первую очередь, фундаментальной и клинической электрофизиологии сердца и кардиологии, кардиохирургии и электротерапии сердца. Комплексность и многогранность механизмов регуляции функции сердца в организме человека, многообразие патологических изменений, лежащих в основе сердечного ритма, явились основой для формирования огромного массива информации, отражающей закономерности работы этого уникального органа в норме и при различных заболеваниях.

Современные достижения в области биоинженерии обусловили активный процесс разработки инновационных, весьма сложных технологических решений и соответствующей медицинской техники для нужд аритмологии, что, в свою очередь, позволило не только беспрецедентно увеличить диагностические возможности, но и повысить эффективность лечения, в том числе радикальными (интервенционными) методами, практически при всех формах сердечных аритмий. Наряду с этим по-прежнему не потеряли своей актуальности задачи по поиску маркеров и предикторов эффективности фармакотерапии сердечных аритмий. Остаются актуальными вопросы оценки риска и профилактики осложнений, а также современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. Обозначенные проблемы нашли свое отражение в материалах этого номера.

В тематическом выпуске представлен ряд работ, посвященных известным и новым методам диагностики и лечения сердечных аритмий, включая хирургические и внутрисердечные вмешательства, инновационные гибридные технологии и фармакотерапию, подходы к контролю сердечной недостаточности на основе изучения фундаментальных аспектов воспалительных, нейрогуморальных и генетических механизмов, ограничений и эффективности различных способов коррекции желудочковых и суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий, способов предупреждения осложнений, динамического наблюдения за пациентами с нарушениями ритма сердца.

Аритмологическое направление на наших глазах становится все более персонализированной отраслью современной кардиологии как в плане диагностических методов, так и лечебных подходов. Убежден, что прогресс в развитии методов лечения сердечных аритмий в будущем связан, прежде всего,



с интегративным подходом, междисциплинарным сотрудничеством исследователей, практических врачей, создателей медицинской техники и разработчиков медикаментозных стратегий. Можно с уверенностью говорить о том, что современная аритмология, как никакая другая отрасль кардиологии, активно использует принципы и подходы трансляционной медицины. Нас объединяет стремление активно внедрять передовые медицинские технологии в широкую клиническую практику, и это одно из главных условий нашего продвижения вперед в области аритмологии. Кроме аритмологической тематики в номере представлены оригинальные статьи, посвященные проблемам артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. Страницы журнала являются своеобразной трибуной для обсуждения результатов оригинальных исследований, материалов обзорных статей и обмена практическим опытом специалистов. И это одна из важнейших задач журнала. Буду рад, если опубликованные в номере статьи послужат источником новых идей, станут поводом для оживленных дискуссий, основанием для дальнейших научных поисков и совершенствования существующей медицинской практики.

*С уважением, научный редактор выпуска, академик РАН
Сергей В. Попов*



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-9-20>
УДК 616.12-008.318-079.2



РАЗВИТИЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

М.С. Хлынин^{1*}, Р.Е. Баталов¹, Н.В. Киселев², И.Ф. Нам^{2, 3},
В.В. Силиванов², С.А. Списивцев²

¹ Научно- исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Общество с ограниченной ответственностью «ЛОРГЕ медикал», 634055, Российская Федерация, Томск, пр. Академический, 10/3, стр. 2

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634034, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

Аритмии сердца в той или иной степени сопутствуют практически всем кардиологическим заболеваниям. Задача дооперационной топической диагностики различных аритмий на сегодняшний день остается принципиально важной и актуальной, что подтверждается многочисленными алгоритмами, направленными на неинвазивное выявление расположения аритмогенного фокуса, которые все чаще описываются в российской и мировой литературе. Сегодня существует множество различных методов неинвазивной топической диагностики аритмогенного фокуса как при желудочковых, так и предсердных аритмиях. Наиболее современным является неинвазивное вычислительное картирование сердца, основанное на решении обратной задачи электрокардиографии. Точность данного метода достигает 90%, однако и он до сих пор по своим возможностям уступает «эталонному» методу внутрисердечного электрофизиологического исследования. В настоящее время на рынке представлены приборы для инвазивного и неинвазивного электрофизиологического картирования сердца. Однако в условиях операционной необходима интегрированная система неинвазивного электрофизиологического картирования с инвазивным трехмерным электроанатомическим картированием. Создание гибридных систем позволит с очень высокой точностью визуализировать электрофизиологические процессы на эпи- и эндокардиальной поверхности в режиме реального времени и по полученным результатам проводить радиочастотную катетерную абляцию аритмий с одновременным снижением лучевой нагрузки на пациента и медицинский персонал.

Ключевые слова:	аритмии сердца, неинвазивное и инвазивное картирование.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Киселев Н.В., Нам И.Ф., Силиванов В.В., Списивцев С.А. Развитие неинвазивной топической диагностики нарушений ритма сердца. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):9–20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-9-20

DEVELOPMENT OF NONINVASIVE TOPICAL DIAGNOSTICS OF CARDIAC ARRHYTHMIAS

Mikhail S. Khlynin^{1*}, Roman E. Batalov¹, Nikolay V. Kiselev², Irina F. Nam^{2, 3},
Valery V. Silivanov², Sergey A. Spisvtsev²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Limited Liability Company “LORGE Medical”, 10/3, Akademicheskoy ave., build. 2, Tomsk, 634055, Russian Federation

³ National Research Tomsk Polytechnic University, 30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Heart arrhythmias may accompany virtually any cardiac disease. The problem of the preprocedure topical diagnostics of various arrhythmias remains fundamentally important and relevant, which is confirmed by numerous algorithms aimed at non-invasive detection of the arrhythmogenic focus location. Today, many different methods are available for non-invasive topical diagnostics of the arrhythmogenic foci in both ventricular and atrial arrhythmias. A non-invasive imaging of cardiac electrophysiology (NICE), based on the solution of the inverse problem of the electrocardiography, is the most advanced new technology. The accuracy of NICE reaches 90%, however, it is still inferior in its capabilities to the “reference” method of the invasive intracardiac electrophysiological examination. Currently, the market presents devices for both invasive mapping and NICE. However, in the context of surgery, an integrated system of non-invasive electrophysiological mapping with invasive three-dimensional electroanatomic mapping is of high demand. The creation of hybrid systems will allow to visualize electrophysiological processes in the epi- and endocardial surface in the real time with very high accuracy and to carry out the radiofrequency catheter ablation of arrhythmias with the simultaneous reduction of the radiation load on the patient and medical personnel.

Keywords:	cardiac arrhythmias, non-invasive and invasive mapping.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Khlynin M.S., Batalov R.E., Kiselev N.V., Nam I.F., Silivanov V.V., Spisvtsev S.A. Development of Non-invasive Topical Diagnostics of Cardiac Arrhythmias. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):9–20. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-9-20

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

Задача дооперационной топической диагностики различных нарушений ритма сердца (НРС) на сегодняшний день оста-

To a greater or lesser extent, cardiac arrhythmias are associated with virtually all cardiac diseases. According to data of population-based studies, the rates of atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL) amount up to 35–45% in the structure of arrhythmias, whereas the rates of ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) are 10–15%. From 5% to 10% of patients with heart diseases die from the sudden arrhythmia. According to data obtained by different authors, the main etiological factors associated with the onset of arrhythmias include coronary artery disease, the history of myocardial infarction (70–80%), dilated cardiomyopathy (20–30%), and the inflammatory heart diseases (10–20%). Despite the rapid development of the interventional and pharmacological methods of arrhythmia treatment, the incidence of heart rhythm disorders is on the rise, which, in turn, increases the cardiac mortality, morbidity, duration of hospital stay, and total costs for the health care system. State-of-the-art cardiology and arrhythmology are still unable to completely solve such major problems as AF and VTs linked to the sudden cardiac death and heart failure.

According to increasing number of reports available in the Russian and world literature, the need for the preoperative topical

ется принципиально важной и актуальной, что подтверждается многочисленными алгоритмами, направленными на неинвазивное выявление расположения фокуса аритмии, которые все чаще описываются в российской и мировой литературе. Это и неудивительно, поскольку от локализации аритмогенного субстрата зачастую зависит как прогноз течения заболевания в целом, так и успешность медикаментозного и катетерного лечения [1, 2].

Началом неинвазивной электрофизиологической диагностики считается 1887 г., когда А. Waller впервые записал кардиограмму человека на капиллярном электрометре. В 1893 г. на заседании Нидерландской медицинской ассоциации W. Einthoven предложил к использованию новый термин – электрокардиограмма (ЭКГ). В 1908 г. F. Kraus и G.F. Nicolai впервые с помощью электрокардиографа, созданного в 1903 г. W. Einthoven на основе струнного гальванометра, зарегистрировали желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) [3]. В 1913 г. W. Einthoven и соавт. опубликовали статью, в которой предложили к использованию три стандартных отведения: от левой руки к правой, от правой руки к ноге и от ноги к левой руке с разностями потенциалов: V1, V2 и V3 соответственно. Такая комбинация составляет электродинамически равносторонний треугольник с центром в источнике тока в сердце. Эта работа положила начало векторкардиографии, получившей развитие в 1920-х годах еще при жизни W. Einthoven.

В 1969 г. M.B. Rosenbaum впервые предложил алгоритм топической диагностики ЖЭС, основываясь на ЭКГ в 12 отведениях, суть которого заключалась в оценке электрической оси, ширины комплекса QRS и его формы, напоминающей морфологию блокады правой (ПНПГ) или левой ножек пучка Гиса (ЛНПГ). По результатам данного анализа автор разработал правило, которое гласит, что результирующий вектор комплекса QRS при ЖЭС направлен в сторону противоположного желудочка [4]. Предложенная методика позволяла топически разделить все ЖЭС как в правом (ПЖ), так и левом желудочках (ЛЖ) на 4 локализации: переднюю или заднюю стенки, верхушечные или базальные отделы.

Сегодня существует множество различных методов неинвазивной топической диагностики аритмогенного фокуса как при желудочковых, так и предсердных НРС, включающих в себя определение расположения очага аритмии по данным ЭКГ в 12 отведениях; поверхностную магнитокардиографию, где используется феномен магнитной индукции, возникающей при работе миокарда как электрически активной ткани; тканевое доплеровское сканирование как метод ультразвуковой диагностики; метод визуализации эктопического очага по средствам равновесной томовентрикулографии с мечеными эритроцитами. Однако каждый из предлагаемых вариантов имеет как положительные стороны, так и недостатки, и именно с этим связана непрекращающаяся работа в данном направлении. Основным вопросом неинвазивного картирования до сих пор остается разная диагностическая точность, колеблющаяся в среднем от 52 до 88% [5–12].

К настоящему времени предложено несколько алгоритмов топической диагностики ЖЭС по стандартной ЭКГ в 12 отведениях. В большинстве своем они основаны на соотношении зубцов R/S в разных отведениях и отклонении электрической оси сердца во время эктопического сокращения [13, 14]. Остановимся на некоторых из них. В 1998 г. S. Kamakura и соавт. при сопоставлении результатов радиочастотной абляции с ЭКГ в 12 отведениях и поверхностным изопотенциальным картированием выявили ряд паттернов, характерных для ЖЭС и ЖТ из того или иного отдела ПЖ или ЛЖ, при которых диагностическая точность составляла 66–86% [15]. В 1999 г. Y. Yoshida и соавт. провели исследо-

diagnostics of various arrhythmias currently remains essential and relevant as confirmed by numerous algorithms aimed at a non-invasive localization of arrhythmogenic focus. It is no surprise considering that both the prognosis of the disease in general and the success of drug and catheter-based treatment often depend on the localization of the arrhythmogenic focus [1, 2].

The year of 1887 is considered the beginning of the non-invasive electrophysiological diagnostics when Augustus D. Waller recorded human the cardiogram with a capillary electrometer for the first time. At a meeting of the Dutch Medical Association in 1893, Willem Einthoven proposed to use the novel term of electrocardiogram (ECG). In 1908, for the first time, Friedrich Kraus and Georg F. Nicolai registered premature ventricular contractions (PVC) using the electrocardiograph created by W. Einthoven in 1903 based on a string galvanometer [3]. In 1913, W. Einthoven with colleagues published the article proposing to use three standard leads from the left arm to the right arm, from the right arm to the foot, and from the foot to the left arm with the corresponding differences of potentials: V1, V2, and V3, respectively. This combination makes the equilateral electrodynamic triangle with the center at the current source in the heart. This work laid the foundation for the vectorcardiography that gained momentum in 1920s when W. Einthoven was still alive.

In 1969, Mauricio B. Rosenbaum proposed an algorithm for the topical diagnosis of PVC based on 12-lead ECG for the first time. The essence of this approach consists in the assessment of the electrical axis, QRS complex width, and its shape reminiscent of the morphology of the right or left bundle branch block (RBBB and LBBB, respectively). Based on the results of this analysis, the author developed the rule stating that the resultant vector of the QRS complex in PVC is directed towards the opposite ventricle [4]. This method allowed to topically divide all PVC both in the right and the left ventricles (RV and LV, respectively) into four localizations: anterior or posterior walls and apical or basal segments.

Currently, a variety of different methods is available for the non-invasive topical diagnostics of the arrhythmogenic focus both in the ventricular and atrial arrhythmias. These methods comprise 12-lead ECG-based arrhythmogenic focus localization; surface magnetocardiography using the phenomenon of magnetic induction occurring when the heart is working as an electrically active tissue; tissue Doppler imaging as a medical ultrasound technology; and ectopic focus visualization via the tomographic-equilibrium radionuclide ventriculography with labelled erythrocytes. However, each of the proposed technologies has both advantages and disadvantages providing rationale for continuous work in this area. The varied accuracy ranging from 52 to 88% remains the main challenge of the non-invasive mapping [5–12]. To date, several 12-lead ECG-based algorithms for topical PVC diagnosis have been proposed. In the majority of cases, these algorithms assess the ratios of R/S waves in different leads as well as deviation of the electrical axis of the heart during ectopic contractions [13, 14]. Let us delve into some of the algorithms. In 1998, Shiro Kamakura with coauthors matched the results of the radiofrequency ablation with 12-lead ECG and surface isopotential mapping, which allowed to identify the patterns characteristic of PVC and VT from one or another area of the right or left ventricle with the diagnostic accuracy of 66–86% [15]. In 1999, Yukihiro Yoshida with coauthors investigated data obtained from the stimulation mapping of VT arising from the right ventricular outflow tract (RVOT) using Basket-catheter and results of surface 12-lead ECG. They identified the QRS complex patterns characteristic of particular arrhythmogenic focus localizations. In the years that followed, Russian scientists

вание данных, полученных при стимуляционном картировании ЖТ из выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) с помощью Basket-катетера, и результатов поверхностных 12-канальных ЭКГ, определили характерные паттерны QRS для той или иной локализации очага аритмии. В 2002 г. F. Ouyang предложил алгоритм диагностики фокуса ЖТ из ВОПЖ и выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) по 12-канальной ЭКГ [16]. В 1998 г. S. Katakura при сопоставлении результатов радиочастотной абляции с ЭКГ в 12 отведениях выявил ряд паттернов, характерных для ЖТ и/или ЖЭС из различных отделов ВОПЖ или ВОЛЖ, при которых диагностическая точность составляла 66–86% [15]. В дальнейшем российские исследователи, обследовав более 100 человек с помощью данной методики, пришли к выводу, что точность диагностики составляет 63,27%, чувствительность и специфичность 60,87 и 65,38% соответственно [8]. В 2002 г. F. Ouyang предложил алгоритм диагностики фокуса ЖТ из ВОПЖ и ВОЛЖ по поверхностной 12-канальной ЭКГ и показал, что в зависимости от паттерна ЭКГ чувствительность метода может варьировать от 53 до 95% [16]. Среди российских исследований наиболее интересным представляется алгоритм топической диагностики желудочковых НРС на основе 12-канальной ЭКГ, разработанный в Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева под руководством академика РАМН А.Ш. Ревисвили. При сравнительном анализе данных ЭКГ и локализаций фокусов аритмий были выявлены характерные паттерны, которые легли в основу алгоритма определения местоположения аритмогенного фокуса [17]. В 2004 г. группа исследователей из Санкт-Петербурга опубликовала свой алгоритм топической диагностики некоронарогенных желудочковых НРС, основанный также на 12-канальной записи ЭКГ, и показала, что указанная методика позволяла предположить верную локализацию аритмогенного фокуса в 88,1% случаев [18]. По аналогии с определением локализации желудочковых аритмий по данным 12-канальной ЭКГ разработаны алгоритмы топической диагностики предсердных НРС, которые также широко используются в реальной клинической практике.

Другими методами выявления локализации фокуса желудочковой и реже предсердной аритмии является поверхностная магнитокардиография, где используется феномен магнитной индукции, возникающей при работе миокарда как электрически активной ткани [19]. Тканевое доплеровское сканирование как метод ультразвуковой диагностики основано на измерении амплитуды движения стенок сердца в каждой конкретной области во время систолы. Аритмогенным фокусом при данном исследовании считается участок миокарда, где появляется наиболее ранний закодированный в цвете сигнал в начале систолы [20, 21]. За последнее десятилетие все чаще стали применяться радионуклидные методы диагностики. С целью визуализации эктопического очага было предложено использовать равновесную томографию с мечеными эритроцитами. Однако, согласно опубликованной литературе, диагностическая точность предлагаемого метода не высока и составляет 53–63%, а чувствительность и специфичность колеблются в диапазонах 53–74 и 43–66% соответственно [6, 8].

Методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности, на решении обратной задачи электрокардиографии, открывают новые возможности диагностики сердечных аритмий. Под прямой задачей электрокардиографии понимается вычисление распределения электрических потенциалов на поверхности тела, исходя из описания электрической активности сердца. Однако для практического применения наиболее важна обратная задача — вычисление характеристик электрической активности сердца по распределению электрических потенциалов на по-

examined over 100 individuals by using this approach and concluded that its diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity were 63.27%, 60.87%, and 65.38%, respectively [8]. In 2002, Feifan Ouyang proposed an algorithm to diagnose the focus of VT from RVOT and the left ventricular outflow tract (LVOT) based on 12-lead ECG showing that the sensitivity of the method may range from 53% to 95% depending on the ECG pattern [16]. Among the Russian studies, the 12-lead ECG-based algorithm for topical diagnosis of ventricular arrhythmias that was developed in the Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery under the supervision of Professor Amiran Sh. Revishvili seems the most interesting. Based on comparative analysis of ECG data and arrhythmia foci, the characteristic patterns were identified providing the basis for the algorithm of determination of the arrhythmogenic focus localization [17]. In 2004, a research team from Saint-Petersburg published the original algorithm for the topical diagnostics of the non-coronarygenic ventricular arrhythmias, which was also based on 12-lead ECG recordings. They demonstrated that the method allowed to accurately predict the arrhythmogenic focus localization in 88.1% of cases [18]. Similarly to the detection of the ventricular arrhythmia localizations based on 12-lead ECG, the algorithms for topical diagnostics of atrial arrhythmias have been developed and are broadly used in a real life clinical practice.

Surface magnetocardiography is the other method for the detection of ventricular and, less often, atrial arrhythmias where the magnetic induction phenomenon due to the myocardium functioning as an electrically active tissue is used [19]. Tissue Doppler imaging as a method of the ultrasound diagnostics is based on the measurements of the amplitudes of cardiac wall motion in every particular region during a systole. An arrhythmogenic focus in this technique is considered the myocardial area where the earliest color-coded signal appears in the beginning of a systole [20, 21]. During recent decade, the radionuclide methods of diagnostics became increasingly common. Tomographic-equilibrium radionuclide ventriculography with labeled erythrocytes was proposed for the ectopic focus visualization. However, according to published literature, the diagnostic accuracy of the proposed method is not high (53–63%) whereas the sensitivity and specificity rates range in the diapasons of 53–74% and 43–66%, respectively [6, 8].

The methods based on a computational reconstruction of the electrophysiological processes in the heart, in particular, on solving the inverse problem of electrocardiography open up new opportunities for the diagnostics of cardiac arrhythmias. The direct problem of electrocardiography is understood as a computation of the electrical potentials on body surface according to the spread of the electrical activity of the heart. However, for the practical implementation, solving the inverse problem via a computation of the characteristics of cardiac electrical activity according to the body surface distribution of electrical potentials is most important. Direct and inverse problems of electrocardiography are closely associated with each other as the methods for solving the inverse problem must be based on a solution or a formal formulation of the direct problem [22].

Definition of the inverse problem of electrocardiography was introduced by an outstanding electrophysiologists, Robert Plonsey, Roger C. Barr, and Bruno Taccardi, in the late 1960s and early '70s [23]. Solving this problem allows to build, based on a surface isopotential map, the epicardial and endocardial maps and, then, isochronous and propagation maps. Therefore, the electrophysiological methods, based on the inverse problem of electrocardiography, provide an opportunity for NICE to obtain

верхности тела. Прямая и обратная задачи электрокардиологии тесно связаны между собой, так как методы решения обратной задачи должны основываться на решении или формальной постановке прямой задачи [22]. Понятие обратной задачи электрокардиографии (Inverse Problem in Electrocardiography) было введено видными электрофизиологами R. Plonsey, R.C. Barr, B. Taccardi в конце 60-х – начале 70-х годов XX века [23]. Решение данной задачи позволяет по поверхностной изопотенциальной карте построить изопотенциальную эпикардальную и эндокардальную карту и в дальнейшем изохронные карты и карты распространения волны возбуждения. Таким образом, электрофизиологические методики на основе обратной задачи электрокардиографии дают возможность неинвазивным путем получить информацию о диагностической ценности, сопоставимую с результатами инвазивного электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца [24].

Впервые реализовать методику неинвазивного эпикардального картирования удалось научному коллективу, возглавляемому проф. Y. Rudy (США), предложившему в 2004 г. вариант методики, названный авторами Noninvasive Electrocardiographic Imaging, который предусматривает, помимо поверхностного ЭКГ-картирования, проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки и сердца [11, 25].

Y. Wang, Y. Rudy и соавт. в своей работе обследовали 26 пациентов с желудочковыми аритмиями. Неинвазивная диагностика проводилась на картирующем комплексе «BioSemi» (США) с построением только эпикардальных (изопотенциальных, изохронных) карт. Согласно полученным результатам, точность топической диагностики составила 91 и 92% для НРС из ПЖ и ЛЖ соответственно [11].

На основе данного метода был создан программно-аппаратный комплекс для практического использования в клинической практике система «ECVUE» (Cardioinsight Technologies Inc., USA), в которой для регистрации ЭКГ используется специальный жилет с 224 электродами. Аналогичную методику под названием Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology представила группа исследователей из медицинского университета Инсбрука (Австрия). Ее отличия от разработки американских коллег заключались в применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) для построения трехмерных моделей торса и сердца и использования существенно меньшего числа ЭКГ отведений на поверхности грудной клетки [22, 24, 26]. Еще две группы под руководством профессоров T. Berger и Bin He вели изыскания в области решения обратной задачи электрокардиологии, однако им не удалось создать систему для широкого практического использования в клинике [27–32].

В 2006–2008 гг. в Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева был разработан российский программно-аппаратный комплекс «Амикард» для неинвазивного ЭФИ сердца, который позволяет проводить реконструкцию потенциала электрического поля сердца не только на эпикардальной поверхности сердца, но и на эндокардальной поверхности предсердий и желудочков [7].

В целом неинвазивное ЭФИ сердца включает в себя следующие этапы:

- Многоканальная регистрация ЭКГ в 216–252 однополюсных отведениях с поверхности грудной клетки.
- Проведение МСКТ или МРТ грудной клетки и сердца пациентам с уже наложенными поверхностными электродами.
- Совмещение данных многоканальной регистрации ЭКГ и трехмерной реконструкции сердца, полученной по результатам МСКТ или МРТ.
- Создание эпикардальных и/или эндокардальных изопотенциальных и изохронных карт на трехмерных моделях

information of the diagnostic value comparable with the results of invasive electrophysiology study (EPS) of the heart [24].

For the first time, the method of the non-invasive epicardial mapping was developed by a research team supervised by Professor Yoram Rudy (USA) who proposed the variant of the method named a non-invasive electrocardiographic imaging. Along with surface ECG mapping, this approach requires multispiral spiral computed tomography (MSCT) of the chest and the heart [11, 25].

In their work, Yong Wang with colleagues examined 26 patients with ventricular arrhythmias. Non-invasive diagnostics was performed with BioSemi mapping system (USA) building only epicardial (isopotential and isochronous) maps. According to obtained results, topical diagnostic accuracy rates were 91% and 92% for arrhythmias originating from RV and LV, respectively [11]. Based on the method, the hardware-software system ECVUE (Cardioinsight Technologies Inc., USA) with a special 224-lead mapping vest for the ECG registration was created for the practical application. Similar method named non-invasive imaging of cardiac electrophysiology was presented by a research team from the Medical University of Innsbruck (Austria). The difference of their method compared with the system designed by the American colleagues consisted in the use of magnetic resonance imaging (MRI) for building three-dimensional models of the trunk and the heart as well as a significantly less number of ECG leads on the surface of the chest [22, 24, 26]. Two other groups headed by Professors Thomas Berger and Bin He conducted studies on solving the inverse problem of electrocardiography, but they were unable to create a system for broad clinical application [27–32].

In 2006–2008, in the Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, the Russian-made hardware-software system 'Amicard' was developed for NICE allowing the reconstruction of the potential of the cardiac electrical field not only on the epicardial surface of the heart, but also on the endocardial surface of the atria and the ventricles [7].

Overall, NICE involves the following stages:

- Multichannel ECG registration in 216–252 unipolar leads from the surface of the chest.
- Multispiral computed tomography or MRI of the chest and the heart in patients with the surface leads placed.
- Superposition of data of the multichannel ECG and three-dimensional reconstruction of the heart based on MSCT or MRI data.
- Creation of the epicardial and/or endocardial isopotential and isochronous maps on three-dimensional models of the heart with the determination of the area of the earliest activation corresponding to the projection of the arrhythmogenic focus.
- According to the available literature, the accuracy of the topical diagnostics with the hardware-software system 'Amicard' in patients with ventricular arrhythmias is 88.3% and may reach 94% in case of the arrhythmogenic focus localization in RVOT or LVOT (Fig. 1, 2).

Comparison of data obtained by Y. Wang and Y. Rudy with the results of NICE performed with the domestic system suggests that the accuracy of epi- and endocardial mapping of the right ventricular arrhythmias with hardware-software system 'Amicard' is higher than that demonstrated by the American colleagues: 94 and 91%, respectively, whereas the accuracy of mapping the left

сердца с определением области наиболее ранней активации, соответствующей проекции аритмогенного фокуса.

● Согласно опубликованным данным, точность топической диагностики с использованием программно-аппаратного комплекса «Амикард» у больных с желудочковыми НРС в целом составляет 88,3% и может достигать 94% при локализации аритмогенного фокуса в ВОПЖ или ВОЛЖ (рис. 1, 2).

Сравнивая данные, полученные Y. Wang и Y. Rudy, с результатами неинвазивного ЭФИ с использованием отечественного комплекса, можно утверждать, что точность эли-эндокардиаль-

ventricular arrhythmias is lower: 75 and 92%, respectively. In our opinion, this observation may be explained by the fact that the patients enrolled in the trial studying the domestic system differed from the patients examined by the American researchers in regard to the localization of the arrhythmogenic focus. However, if these two methods are compared in patients with similar localizations of the arrhythmogenic focus, then the diagnostic values will be approximately the same [1, 2, 5, 11, 33–38]. The application of NICE in patients with chronic heart failure before the implantation of the device for cardiac resynchronization therapy also demonstrated the advantages as it allowed visualization of the area with a

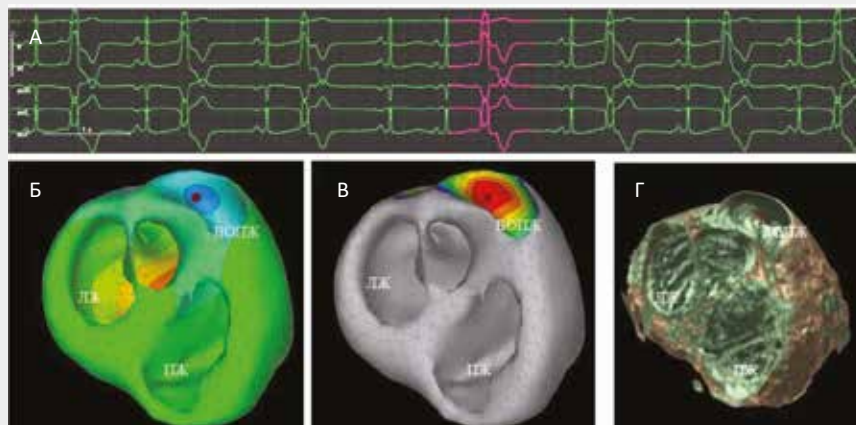


Рис. 1. Неинвазивная топическая диагностика ЖЭС из ВОПЖ

Примечание: А – стандартные отведения ЭКГ; Б – изопотенциальная карта; В – изохронная карта; Г – 3D реконструкция сердца, полученная при МСКТ.

Fig. 1. Noninvasive imaging-based topical diagnosis of premature ventricular contractions from the right ventricular outflow tract

Note: А – electrocardiogram; Б – isopotential map; В – isochronous map; Г – multispiral computed tomography-based 3D reconstruction of the heart.

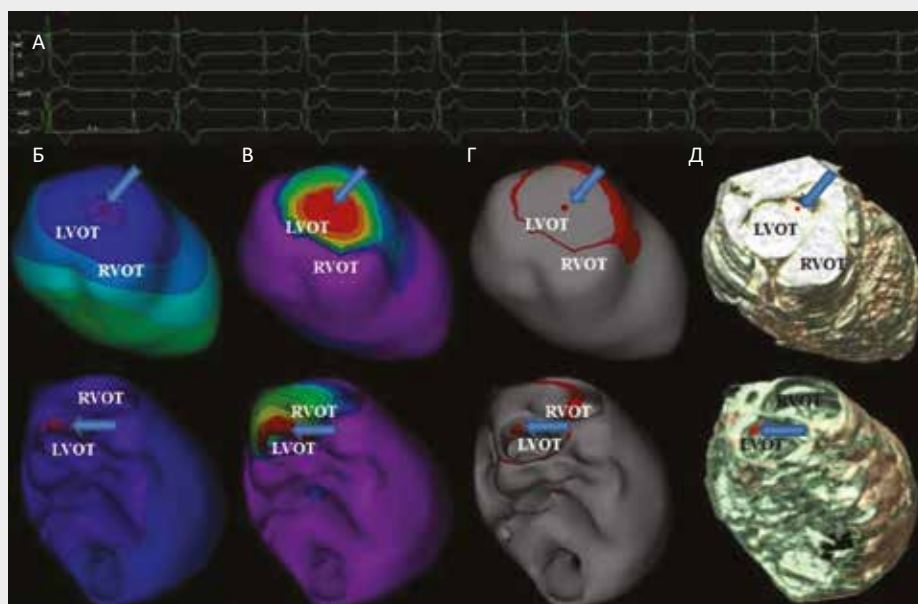


Рис. 2. Неинвазивная топическая диагностика ЖЭС из проекции левого синуса Вальсальвы

Примечание: А – ЭКГ в 12 отведениях; Б – изопотенциальные карты; В – изохронные карты; Г – карты распространения волны возбуждения; Д – 3D реконструкции сердца, полученные при МСКТ.

Fig. 2. Non-invasive imaging-based topical diagnosis of premature ventricular contractions from the left sinus of Valsalva

Note: А – electrocardiogram; Б – isopotential map; В – isochronous map; Г – propagation map; Д – multispiral computed tomography-based 3D reconstruction of the heart.

ного картирования правожелудочковых аритмий с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард» выше, чем у американских коллег – 94 и 91% соответственно, а левожелудочковых НРС ниже – 75 и 92% соответственно. Данный факт, на наш взгляд, можно объяснить тем, что пациенты, включенные в исследование с использованием отечественной системы, по локализации аритмогенного фокуса отличались от таковых, обследованных американскими учеными. Если же попытаться сопоставить эти две методики по одинаковым локализациям, то диагностическая ценность будет приблизительно одинаковой [1, 2, 5, 11, 33–38].

Использование методики неинвазивного картирования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью перед имплантацией ресинхронизирующего устройства также продемонстрировало свои преимущества: исследование визуализирует зону поздней активации при блокаде ЛНПГ, «эпицентр» которой может являться местом оптимальной имплантации левожелудочкового электрода [39].

Неинвазивное ЭФИ сердца активно используется и у больных с предсердными тахикардиями. Первые результаты были получены группой исследователей во главе с академиком РАН А.Ш. Ревивили в 2012 г. Авторы, обследовав 7 пациентов с очаговыми предсердными аритмиями, показали, что результаты неинвазивного ЭФИ с использованием комплекса «Амикард» во всех случаях совпали с данными внутрисердечного картирования как при правопредсердной, так и левопредсердной экстрасистолии [33]. В дальнейшем ими же было проведено валидационное исследование у 4 больных с ТП I типа, в котором было продемонстрировано, что неинвазивное фазовое картирование позволяет правильно определить последовательность активации при типичном ТП с различными направлениями вращения возбуждения [40]. В 2013 г. другая научная группа из Бордо (Франция) показала, что точность неинвазивного ЭФИ в целом составляет 92%, но может варьировать в зависимости от механизма тахикардии. В данное исследование были включены 52 пациента с различными предсердными тахикардиями, а для неинвазивного исследования использовался метод только эпикардального картирования с записью ЭКГ с 252 грудными отведениями [41]. Опыт работы ученых из Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук также является подтверждением высокой диагностической точности неинвазивного картирования у пациентов с предсердными тахикардиями. Обследовав 64 пациента, авторы установили, что данные неинвазивного ЭФИ в 92,9% совпадают с результатами инвазивного картирования и радиочастотной абляции, а расхождения в основном возникают у пациентов с тахикардиями с неустойчивым циклом [42].

В последнее время неинвазивное картирование все чаще используется у пациентов с крупноволновой персистирующей и длительно-персистирующей формами ФП. Основная идея заключается в поиске «драйвера» ФП. По данным неинвазивного исследования можно достаточно четко определить область наиболее ранней активации в левом предсердии (ЛП), которая, как правило, совпадает с зонами фрагментированных, двойных потенциалов, а также с минимальным циклом тахикардии, выявленным в процессе катетерного лечения. Проведение линейной абляции через данную область, как правило, приводит к увеличению цикла тахикардии или даже восстановлению синусового ритма (рис. 3, 4).

Еще одним перспективным направлением в использовании неинвазивного ЭФИ является интраоперационное поверхностное картирование у пациентов с ЖТ и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

delayed activation in LBBB, which may be an optimal place for the implantation of the left ventricular lead [39].

Non-invasive imaging of cardiac electrophysiology is also performed in patients with atrial tachyarrhythmias. The first results were obtained by the research team headed by Professor Amiran Sh. Revishvili, Full Member of the RAS, in 2012. Authors examined seven patients with focal atrial arrhythmias and showed that the results of NICE by using 'Amicard' system agreed with data of the intracardiac mapping in all cases for the right and left atrial extrasystoles [33]. Thereafter, they performed a validation study in four patients with type I AFL and showed that the non-invasive phase mapping allowed to accurately determine the activation sequence in typical AFL with different directions of the excitation rotation [40].

In 2003, the research group from Bordeaux (France) showed that the overall accuracy of NICE is 92%, but it may vary depending on the mechanism of tachyarrhythmia. This study included 52 patients with diverse atrial tachycardias and the only method used for the non-invasive study was the epicardial mapping based on ECG recording with 252 chest leads [41]. The clinical experience of researchers from Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences also confirms the high diagnostic accuracy of NICE in patients with atrial tachyarrhythmias. By examining 64 patients, the authors found out that NICE data coincide with the results of invasive mapping and radiofrequency ablation in 92.9% whereas discrepancies occur mostly in patients with unstable cycle of tachycardia [42].

In recent years, NICE is increasingly used in patients with persistent large-wave and long-standing persistent AF. The main idea is to search for AF drivers. Based on NICE data, one may clearly determine the area of the earliest activation in the left atrium, which, as a rule, coincides with the areas of fragmented and double potentials as well as with the minimum cycle of tachycardia detected in the process of the catheter treatment. The linear ablation through this area results, as a rule, in an increase in the tachycardia cycle and even in the restoration of sinus rhythm (Fig. 3, 4).

One more promising area for the use of NICE is an intraoperative surface mapping in patients with VT and implanted cardioverters-defibrillators (ICD). In such patients, VT often has a polymorphic character and may be hemodynamically unstable. In these patients, VT is induced from ICD during an interventional treatment; ECG is immediately registered with 216–252 leads (one complex is enough for the non-invasive activation mapping) and the tachycardia is terminated. After that, based on obtained results, isopotential and isochronous endocardial and epicardial maps are generated and radiofrequency ablation is performed. Indeed, a group of researchers (Alexey Tsiganov, Mikhail Chmelevsky, Christine Lemes, and others) used the above mentioned method in eight patients with the ischemic and nonischemic cardiomyopathy and showed that NICE is capable to visualize macro re-entry in patients with monomorphic VT associated with the presence of a scar area. Polymorphic VT or VF are primarily induced in patients without scar and non-invasive mapping may help in identifying the rotor activity or/and multiple re-entry [43].

Therefore, NICE, based on solving the inverse problem of electrocardiography, has clearly surpassing diagnostic capabilities compared with other methods for the topical diagnostics both in the accuracy and in sensitivity. Nevertheless, many questions remain and the non-invasive mapping is still inferior in its capabilities to the reference method of intracardiac EPS, which requires

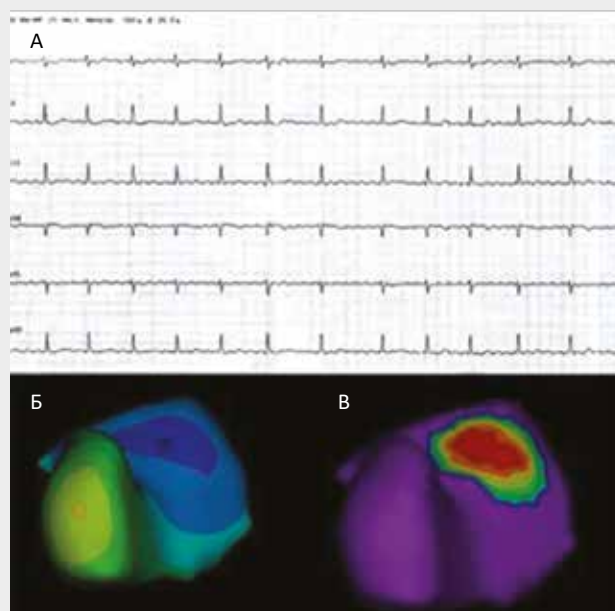


Рис. 3. Неинвазивная топическая диагностика фибрилляции предсердий, зона наиболее раннего возбуждения в области передней стенки левого предсердия

Примечание: А – ЭКГ в стандартных отведениях; Б – изопотенциальная карта; В – изохронная карта.

Fig. 3. Noninvasive imaging of the atrial fibrillation; the zone of the earliest activation in the anterior wall of the left atrium

Note: A – electrocardiogram; Б – isopotential map; В – isochronous map.

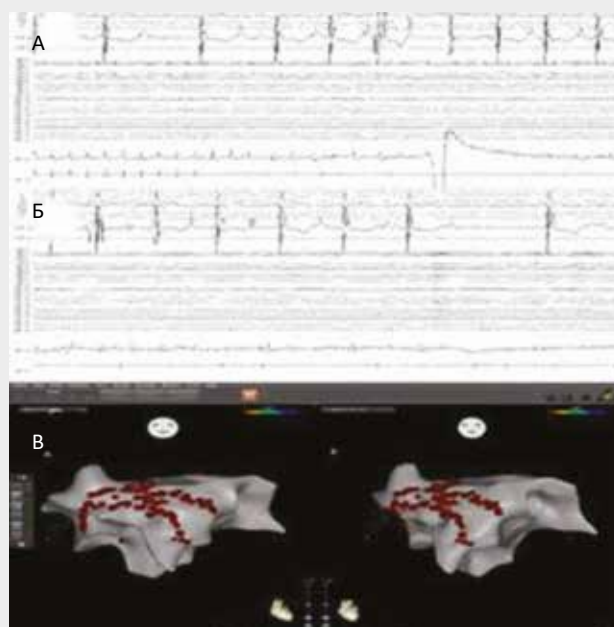


Рис. 4. Радиочастотная абляция фибрилляции предсердий

Примечание: А – начало абляции, изменение цикла тахикардии; Б – купирование тахикардии на воздействии; В – 3D реконструкция с использованием системы Carto 3™ (США).

Fig. 4. Radiofrequency ablation of the atrial fibrillation

Note: A – beginning of ablation and change of tachycardia cycle; Б – the sinus rhythm recovery; В – 3D reconstruction with Carto 3™ system (USA).

У таких больных ЖТ часто имеют полиморфный характер и могут быть гемодинамически нестабильными. Данным пациентам во время интервенционного лечения с имплантированного устройства индуцируется ЖТ, сразу же регистрируется ЭКГ с 216–252 отведений (для неинвазивно-

further research to enhance the accuracy of the computational reconstruction of epi- and endocardial electrograms and to identify optimal algorithms for the computational solution of the inverse problem of the electrocardiography with quick processing of the obtained pool of data.

го активационного картирования достаточно одного комплекса), а тахикардия купируется. Затем по полученным результатам строятся изопотенциальные и изохронные эндокардиальные и эпикардиальные карты, проводится радиочастотная абляция. Так, группа исследователей (А. Цыганов, М. Чмелевский, Christine Lemes и др.) использовала указанный метод у 8 больных с ишемической и неишемической кардиомиопатией и показала, что неинвазивное картирование способно визуализировать маско re-entry у пациентов с мономорфной ЖТ, ассоциированной с наличием рубцовой зоны. Полиморфные ЖТ или фибрилляция желудочков в основном индуцируются у больных без рубца, а неинвазивное картирование может помочь в определении роторной активности и/или множественных re-entry [43].

Таким образом, очевидно, что диагностические возможности неинвазивного вычислительного ЭФИ сердца, основанного на решении обратной задачи электрокардиографии, значительно превосходят другие методы топической диагностики как по точности, так и чувствительности. Тем не менее, до сих пор остается много нерешенных вопросов, а неинвазивное картирование уступает по своим возможностям «эталонному» методу внутрисердечного ЭФИ, что требует дальнейших исследований в направлении повышения точности вычислительной реконструкции эпи- и эндокардиальных электрограмм и определения оптимальных алгоритмов к полному решению обратной задачи электрокардиологии с быстрой обработкой получаемого массива данных.

В настоящее время на рынке представлены приборы как для инвазивного ЭФИ, так и для неинвазивного электрофизиологического картирования сердца. Однако в условиях операционной необходима интегрированная система неинвазивного электрофизиологического картирования с инвазивным трехмерным электроанатомическим картированием. Создание гибридных систем позволит с очень высокой точностью визуализировать электрофизиологические процессы на эпи- и эндокардиальной поверхности в режиме реального времени и проводить по полученным результатам радиочастотной абляции аритмий с одновременным снижением лучевой нагрузки на пациента и медицинский персонал. Создание системы позволит с достаточно высокой точностью вплоть до 0,5–1,0 см локализовать эктопические очаги аритмии сердца не только для идиопатических аритмий (т. е. для пациентов без структурных изменений сердца), но и для топической диагностики как предсердных, так и желудочковых аритмий у пациентов разных клинических групп, например, с рубцовыми изменениями.

Предлагаемая к разработке система, в которой работа всех компонентов будет контролироваться единой компьютерной программой, позволит существенно упростить управление в условиях операционной. С ее помощью также можно будет устанавливать параметры радиочастотного воздействия и электрокардиостимуляции и обеспечить гибкую автоматизацию процесса исследования и лечения, в частности, автоматическое сохранение (регистрацию) событий в процессе исследования (абляция, стимуляция), автоматическую корректировку параметров стимуляции, индикацию аварийных ситуаций и автоматическое принятие мер по их устранению. Система позволит проводить картирование электрофизиологических процессов одновременно в 4 камерах сердца, картирование эпи- и эндокардиальной поверхности, аperiодических процессов, представляющих значительную сложность и трудно индуцируемых во время оперативного лечения НРС [22], совмещать данные инвазивного ЭФИ и неинвазивного электрофизиологического картирования сердца.

At present, the market presents devices both for the invasive EPS and for non-invasive electrophysiological mapping of the heart. However, in the context of surgical procedures, the integrated system of non-invasive mapping with invasive electroanatomical mapping is needed. The creation of hybrid systems will allow to visualize electrophysiological processes on the epi- and endocardial surface in a real time and, based on obtained results, to perform the radiofrequency ablation of arrhythmias with simultaneous reduction of the absorbed radiation dose to the patient and medical personnel. The creation of the system will ensure high accuracy (up to 0.5–1.0 cm) of cardiac arrhythmia localization not only in patients without structural changes in the heart, but also for topical diagnostics of both atrial and ventricular arrhythmias in patients of different clinical groups, for example, with scar changes.

The system, proposed for the development, will have the components integrated by unique software, which will allow to essentially simplify the control of the system in the conditions of a surgery room. With the help of the system, one may also set the parameters of the radiofrequency ablation and cardiac pacing and ensure a flexible automatization of the diagnostics and treatment processes, in particular, automatic storing (registration) of the events in the process of the study (ablation, pacing), automatic correction of the cardiac pacing parameters, indication of the emergency situations, and automatic measures for the emergency response. The system will allow to perform mapping of the electrophysiological processes simultaneously in four cardiac chambers, mapping of the epi- and endocardial surfaces, and mapping of the aperiodic processes and arrhythmias challenging for induction during surgical treatment [22]. The system also allows to integrate data of the invasive EPS and NICE.

Литература

1. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В., Криволапов С.Н. Неинвазивная топическая диагностика желудочковых нарушений ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2013;73:49–53.
2. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В., Криволапов С.Н. Неинвазивное электрокардиографическое картирование желудочковых нарушений ритма сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;28(2):28–31.
3. Kraus F., Nicolai G.F. Ueber des Elektrokardiogramm unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Berl. klin. Wchnschr.* 1908;34(I).
4. Rosenbaum M.B. Classification of ventricular extrasystoles according to form. *J. Electrocardiol.* 1969;2(3):289–297.
5. Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Снегур Р.Ю., Лабарткава Е.З. Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2006;46:5–11.
6. Саушкин В.В. Сцинтиграфическая диагностика сократительной дисфункции сердца у пациентов с желудочковыми аритмиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2013:23.
7. Ляджина О.С., Калинин В.В., Фетисова Е.А., Симонян Г.Ю., Ревшвили А.Ш. Топическая диагностика некоронарогенной желудочковой экстрасистолии на основе неинвазивного активационного картирования. *Вестник аритмологии*. 2009;57:47–51.
8. Чернышев А.А. Идиопатические желудочковые нарушения ритма сердца у детей и подростков: клинико-функциональная характеристика и результаты лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2011:22.
9. Markowitz St.M., Litvak B.L., Ramirez de Arellano E.A., Markisz J.A., Stein K.M., Lerman B.B. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Right ventricular abnormalities delineated by magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1997;96:1192–1200.
10. Marchlinski F.E., Zado E., Dixit S. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:2293–2298.
11. Wang Y., Cuculich P.S., Zhang J., Desouza K.A., Vijayakumar R., Chen J., et al. Noninvasive electroanatomic mapping of human ventricular arrhythmias using ECG imaging (ECGI). *Science Translational Medicine*. 2011;3:98ra84. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002152.
12. Coggins D.L., Lee R.J., Sweeney J.J., Chein W.W., Van Hare G., Epstein L., et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *Am. Coll. Cardiol.* 1994;6:1331–1341.
13. Jadonath R.L. Utility of the 12-lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia. *Am. Heart J.* 1995;130:1107–1113.
14. Shima T., Ohnishi H., Inoue T., Yoshida A., Shimizu H., Itagaki T., et al. The relation between pacing sites in the right ventricular outflow tract and QRS morphology in the 12-lead EGG. *Jpn. Circ. J.* 1998;62:399–404.
15. Yoshida Y., Hirail M., Murakami Y., Kondo T., Inden Y., Akahoshi M., et al. Localization of precise origin of idiopathic ventricular tachycardia from the right ventricular outflow tract by a 12-lead ECG: A study of pace mapping using a multielectrode “Basket” catheter. *PACE*. 1999;22:1760–1768.
16. Ouyang F., Fotuhi P., Ho S.Y., Hebe J., Volkmer M., Goya M., et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: Electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:500–508.
17. Ревшвили А.Ш., Носкова М.В., Рзаев Ф.Г., Артюхина Е.А. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2004;35:5–15.
18. Вайнштейн А.Б., Яшин С.М., Думпис Я.Ю., Шубик Ю.В. Электрокардиографическая топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2004;34:11–17.
19. Advances in noninvasive electrocardiographic monitoring techniques, eds. Osterhues H., Hombach V., Moss A.J. Kluwer Academic Publishers; 2000:401–411.
20. Tada H., Toide H., Naito S., Ito S., Kurosaki K., Kobayashi Y., et al. Tissue tracking imaging as a new modality for identifying the origin of idiopathic ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2005;95:660–664. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.10.047.

References

1. Khlynin M.S., Batalov R.E., Popov S.V., Krivolapov S.N. Non-invasive topical diagnosis of ventricular arrhythmias. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2013;73:49–53 (In Russ.).
2. Khlynin M.S., Batalov R.E., Popov S.V., Krivolapov S.N. Non-invasive electrocardiographic mapping of ventricular arrhythmias. *Sibirskij medicinskiy zhurnal=The Siberian Medical Journal*. 2013;28(2):28–31 (In Russ.).
3. Kraus F., Nicolai G.F. Ueber des Elektrokardiogramm unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Berl. klin. Wchnschr.* 1908;34(I).
4. Rosenbaum M.B. Classification of ventricular extrasystoles according to form. *J. Electrocardiol.* 1969;2(3):289–297.
5. Revishvili A.S., Rzaev F.G., Snegur R.Yu., Labartkava E.Z. Algorithm of topical diagnostics of right ventricular arrhythmias. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2006; 46:5–11 (In Russ.).
6. Saushkin V.V. Scintigraphic diagnosis of contractile dysfunction of the heart in patients with ventricular arrhythmias: autoref. dis. ... candidate of medical sciences. Tomsk; 2013:23 (In Russ.).
7. Lyadzina O.S., Kalinin V.V., Fetisova E.A., Simonyan G.Yu., Revishvili A.S. Topic diagnosis of non-coronary ventricular extrasystole on the basis of noninvasive activation mapping. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2009;57:47–51 (In Russ.).
8. Chernyshev A.A. Idiopathic ventricular arrhythmias in children and adolescents: clinical and functional characteristics and results of treatment: autoref. dis. ... candidate of medical sciences. Tomsk; 2011:22 (In Russ.).
9. Markowitz St.M., Litvak B.L., Ramirez de Arellano E.A., Markisz J.A., Stein K.M., Lerman B.B. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Right ventricular abnormalities delineated by magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1997;96:1192–1200.
10. Marchlinski F.E., Zado E., Dixit S. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:2293–2298.
11. Wang Y., Cuculich P.S., Zhang J., Desouza K.A., Vijayakumar R., Chen J., et al. Noninvasive electroanatomic mapping of human ventricular arrhythmias using ECG imaging (ECGI). *Science Translational Medicine*. 2011;3:98ra84. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002152.
12. Coggins D.L., Lee R.J., Sweeney J.J., Chein W.W., Van Hare G., Epstein L., et al. Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *Am. Coll. Cardiol.* 1994;6:1331–1341.
13. Jadonath R.L. Utility of the 12-lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia. *Am. Heart J.* 1995;130:1107–1113.
14. Shima T., Ohnishi H., Inoue T., Yoshida A., Shimizu H., Itagaki T., et al. The relation between pacing sites in the right ventricular outflow tract and QRS morphology in the 12-lead EGG. *Jpn. Circ. J.* 1998;62:399–404.
15. Yoshida Y., Hirail M., Murakami Y., Kondo T., Inden Y., Akahoshi M., et al. Localization of precise origin of idiopathic ventricular tachycardia from the right ventricular outflow tract by a 12-lead ECG: A study of pace mapping using a multielectrode “Basket” catheter. *PACE*. 1999;22:1760–1768.
16. Ouyang F., Fotuhi P., Ho S.Y., Hebe J., Volkmer M., Goya M., et al. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: Electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:500–508.
17. Revishvili A.S., Noskov M.V., Rzaev F. G., Artyukhina E.A. Noninvasive topical diagnosis of noncoronary ventricular arrhythmia. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2004;35:5–15 (In Russ.).
18. Weinstein A.B., Yashin S.M., Dumpis Ya.Yu., Shubik Yu.V. Electrocardiographic topical diagnosis of non-coronary ventricular arrhythmias. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2004;34:11–17 (In Russ.).
19. Advances in noninvasive electrocardiographic monitoring techniques, eds. Osterhues H., Hombach V., Moss A.J. Kluwer Academic Publishers; 2000:401–411.
20. Tada H., Toide H., Naito S., Ito S., Kurosaki K., Kobayashi Y., et al. Tissue tracking imaging as a new modality for identifying the origin of idiopathic ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2005;95:660–664. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.10.047.
21. Sunil Roy T.N., Vikram S., Johnson F., Hiroshi T. Tissue tracking imaging for identifying the origin of idiopathic ventricular arrhythmias: a new

21. Sunil Roy T.N., Vikram S., Johnson F., Hiroshi T. Tissue tracking imaging for identifying the origin of idiopathic ventricular arrhythmias: a new role of cardiac ultrasound in electrophysiology. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2005;5:155–159.
22. Чмелевский М.П., Зубарев С.В., Буданова М.А. Неинвазивное электрофизиологическое картирование в диагностике желудочковых аритмий. *Трансляционная медицина*. 2015;5:91–103. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-5-91-103.
23. Барр Р. Решения обратной задачи, выраженные непосредственно в форме потенциала. В кн.: Теоретические основы электрокардиологии: под ред. К.В. Нельсона и Д.В. Гезеловица. М.: Медицина; 1979:341–352.
24. Ревишвили А.Ш., Калинин В.В., Ляджина О.С., Фетисова Е.А. Верификация новой методики неинвазивного электрофизиологического исследования сердца, основанной на решении обратной задачи электрокардиографии. *Вестник аритмологии*. 2008;51:7–12.
25. Ghanem R.N., Jia P., Ramanathan C., Ryu K., Markowitz A., Rudy Y. Non-invasive Electrocardiographic Imaging (ECGI): Comparison to intraoperative mapping in patients. *Heart Rhythm*. 2005;2(4):339–354. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.12.022.
26. Ramanathan C., Ghanem R.N., Jia P., Kyungmoo R., Rudy Y. Noninvasive imaging modality for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat. Med*. 2004;10:422–428.
27. Berger T., Fisher G., Pfeifer B., Hanser F.F., Hintringer F., Baumgartner C., et al. Single-beat noninvasive imaging of cardiac electrophysiology of ventricular pre-excitation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;48:2045–2052.
28. Berger T., Hintringer F., Fischer G. Non-invasive Imaging of Cardiac Electrophysiology. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2007;7(3):160–165.
29. Berger T., Pfeifer B., Fischer G., Netzer M., Trieb T., Stuehlinger M., et al. Single-beat non-invasive imaging of ventricular endocardial and epicardial activation in patients undergoing CRT. *PLoS One*. 2011 Jan. 27;6(1):e16255. DOI: 10.1371/journal.pone.0016255.
30. Liu C., Skadsberg N.D., Ahlberg S.E., Swingen C.M., Iaizzo P.A., He B. Estimation of global ventricular activation sequences by noninvasive 3 dimensional electrical imaging: validation studies in a swine model during pacing. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2008;19(5):535–540.
31. Han C., Pogwizd C.M., Killingsworth C.R., He B. Noninvasive imaging of three dimensional cardiac activation sequence during pacing and ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1266–1272. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.014.
32. Han C., Liu Z., Zhang X., Pogwizd S., He B. Non-invasive three-dimensional cardiac activation imaging from body surface potential maps: a computational and experimental study on a rabbit model. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2008;27(11):1622–1630. DOI: 10.1109/TMI.2008.929094.
33. Ревишвили А.Ш., Калинин В.В., Калинин А.В., Лабарткава Е.З., Александрова С.А., Спиридонова Е.И., и др. Неинвазивная диагностика и результаты интервенционного лечения аритмий сердца с использованием новой системы неинвазивного поверхностного картирования «Амикард 01К». *Анналы аритмологии*. 2012;3:39–47.
34. Хлынин М.С., Попов С.В., Криволапов С.Н., Баталов Р.Е. Неинвазивная топическая диагностика нарушений ритма сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;4:96–103.
35. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Бохан Н.С., Романова М.П., Якубик Г.Г. Точность топической диагностики желудочковых эктопических аритмий при помощи неинвазивного картирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;3:75–80.
36. 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;5(34):91–103.
37. Revishvili A.S., Wissner E., Lebedev D.S., Deiss S., Metzner A., Kalinin V.V., et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace*. 2015;17:1282–1288. DOI: 10.1093/europace/euu339.
38. Revishvili A.S., Metzner A., Tsyganov A., Kalinin V., Lemes C., Saguner A.M., et al. Noninvasive epicardial and endocardial mapping of premature ventricular contractions. *Europace*. 2016;19(5):843–849. DOI: 10.1093/europace/euw103.
39. Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А., Трушкина М.А., Рыжков А.В., Пахомов А.В., и др. Совершенствование методики role of cardiac ultrasound in electrophysiology. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2005;5:155–159.
22. Chmielewsky M.P., Zubarev S.V., Budanov M.A. Non-invasive electrophysiological mapping in the diagnosis of ventricular arrhythmias. *Translacionnaja medicina=Translational Medicine*. 2015;5:91–103 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-5-91-103.
23. Barr R. Solutions of the inverse problem expressed directly in the form of potential. The theoretical basis of electrocardiology: edited by K.V. Nelson and D.V. Geselowitz. Moscow: Medicine; 1979:341–352 (In Russ.).
24. Revishvili A.S., Kalinin V.V., Lyadzhina O.S., Fetisova E.A. Verification of a new technique of non-invasive electrophysiological study of the heart based on the solution of the inverse problem of electrocardiography. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2008;51:7–12 (In Russ.).
25. Ghanem R.N., Jia P., Ramanathan C., Ryu K., Markowitz A., Rudy Y. Non-invasive Electrocardiographic Imaging (ECGI): Comparison to intraoperative mapping in patients. *Heart Rhythm*. 2005;2(4):339–354. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.12.022.
26. Ramanathan C., Ghanem R.N., Jia P., Kyungmoo R., Rudy Y. Noninvasive imaging modality for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat. Med*. 2004;10:422–428.
27. Berger T., Fisher G., Pfeifer B., Hanser F.F., Hintringer F., Baumgartner C., et al. Single-beat noninvasive imaging of cardiac electrophysiology of ventricular pre-excitation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;48:2045–2052.
28. Berger T., Hintringer F., Fischer G. Non-invasive Imaging of Cardiac Electrophysiology. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2007;7(3):160–165.
29. Berger T., Pfeifer B., Fischer G., Netzer M., Trieb T., Stuehlinger M., et al. Single-beat non-invasive imaging of ventricular endocardial and epicardial activation in patients undergoing CRT. *PLoS One*. 2011 Jan. 27;6(1):e16255. DOI: 10.1371/journal.pone.0016255.
30. Liu C., Skadsberg N.D., Ahlberg S.E., Swingen C.M., Iaizzo P.A., He B. Estimation of global ventricular activation sequences by noninvasive 3 dimensional electrical imaging: validation studies in a swine model during pacing. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2008;19(5):535–540.
31. Han C., Pogwizd C.M., Killingsworth C.R., He B. Noninvasive imaging of three dimensional cardiac activation sequence during pacing and ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1266–1272. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.014.
32. Han C., Liu Z., Zhang X., Pogwizd S., He B. Non-invasive three-dimensional cardiac activation imaging from body surface potential maps: a computational and experimental study on a rabbit model. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2008;27(11):1622–1630. DOI: 10.1109/TMI.2008.929094.
33. Revishvili A.S., Kalinin V.V., Kalinin A.V., Labartkava E.Z., Aleksandrova S.A., Spiridonova E.I., et al. Non-invasive diagnosis and results of interventional treatment of cardiac arrhythmias with the use of a new system of non-invasive surface mapping “Amicard 01K”. *Annaly aritmologii=Annals of Arrhythmology*. 2012;3:39–47 (In Russ.).
34. Khlynin M.S., Popov S.V., Krivolapov S.N., Batalov R.E. Non-invasive topical diagnosis of cardiac rhythm *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija=Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014;4:96–103 (In Russ.).
35. Mamchur S.E., Khomenko E.A., Bohan N.S., Romanova M.P., Yakubik G.G. Accuracy of topical diagnosis of ventricular ectopic arrhythmias using non-invasive mapping. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij=Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;3:75–80 (In Russ.).
36. Chmielevsky M.P., Zubarev S.V., Budanova M.A. Non-invasive electrophysiological mapping in the diagnosis of ventricular arrhythmias: from scientific research to clinical practice. *Translacionnaja medicina=Translational Medicine*. 2015;5(34):91–103 (In Russ.).
37. Revishvili A.S., Wissner E., Lebedev D.S., Deiss S., Metzner A., Kalinin V.V., et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *Europace*. 2015;17:1282–1288. DOI: 10.1093/europace/euu339.
38. Revishvili A.S., Metzner A., Tsyganov A., Kalinin V., Lemes C., Saguner A.M., et al. Noninvasive epicardial and endocardial mapping of premature ventricular contractions. *Europace*. 2016;19(5):843–849. DOI: 10.1093/europace/euw103.
39. Zubarev S.V., Chmielevsky M.P., Budanov M.A., Trukhina M.A., Ryzhkov A.V., Pakhomov A.V., et al. Improvement of methods of superficial non-invasive epi - and endocardial mapping in disorders of intraven-

поверхностного неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования при нарушениях внутрижелудочковой проводимости. *Вестник аритмологии*. 2015;80:42–48.

40. Ревишвили А.Ш., Сопов О.В., Фетисова Е.А., Чайковская М.К., Чмелевский М.П. Неинвазивное фазовое картирование: валидационное исследование у пациентов с трепетанием предсердий. *Вестник аритмологии*. 2016;83:12–17.
41. Shah A.J., Hocini M., Xhaet O., Pascale P., Roten L., Wilton S.B., 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 Sept. 3;62(10):889–897. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.082.
42. 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;88:42–45.
43. Tsyganov A., Wissner E., Metzner A., Mironovich S., Chaykovskaya M., Kalinin V., et al. Mapping of ventricular arrhythmias using a novel noninvasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *J. Electrocardiol.* 2017;51(1):92–98. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.07.018.

Информация о вкладе авторов

Хлынин М.С. — разработка концепции и дизайна обзора; интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Баталов Р.Е. — интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Хлынин Михаил Сергеевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9885-5204.
E-mail: mskhlynin@mail.ru.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1415-3932.
E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Киселев Николай Васильевич, директор Общества с ограниченной ответственностью «ЛОРГЕ медиал».

Нам Ирина Феликсовна, канд. техн. наук, заместитель директора по науке и инновациям «ЛОРГЕ медиал», доцент отделения электронного инженерии, ИШНКТ Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Силиванов Валерий Владимирович, главный инженер ООО «ЛОРГЕ медиал».

Списивцев Сергей Анатольевич, начальник производства ООО «ЛОРГЕ медиал».

tricular conduction. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2015;80:42–48 (In Russ.).

40. Revishvili A.S., Sopov O.V., Fetisova E.A., Tchaikovsky M.K., Chmelevsky M.P. Non-invasive phase mapping: validation study in patients with atrial flutter. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2016;83:12–17 (In Russ.).
41. Shah A.J., Hocini M., Xhaet O., Pascale P., Roten L., Wilton S.B., 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 Sept. 3;62(10):889–897. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.082.
42. Khlynin M.S., Batalov R.E., Popov S.V., Usenkov S.Yu., Archakov A.E., Khlynin S.M. Non-invasive diagnosis of atrial arrhythmias using hardware-software complex “Amicard”. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2017;88:42–45 (In Russ.).
43. Tsyganov A., Wissner E., Metzner A., Mironovich S., Chaykovskaya M., Kalinin V., et al. Mapping of ventricular arrhythmias using a novel noninvasive epicardial and endocardial electrophysiology system. *J. Electrocardiol.* 2017;51(1):92–98. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2017.07.018.

Киселев Н.В. — проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Нам И.Ф. — интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания.

Силиванов В.В. — интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания.

Списивцев С.А. — интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания.

Information about the authors

Mikhail S. Khlynin*, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology; Cardiology Research Institute; Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9885-5204.
E-mail: mskhlynin@mail.ru.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology; Cardiology Research Institute; Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1415-3932.
E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Nikolay V. Kiselev, Director, Limited Liability Company “LORGE Medical”.

Irina F. Nam, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Director for Science and Innovation, Limited Liability Company “LORGE medical”, Associate Professor, Department of Electronic Engineering, National Research Tomsk Polytechnic University.

Valery V. Silivanov, Chief Engineer, Limited Liability Company “LORGE Medical”.

Sergey A. Spisvstev, Head of Production, Limited Liability Company “LORGE Medical”.

Поступила 07.04.2019
Received April 07, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-21-25>
УДК 616.132.2-004.6:616.12-008.318



КОРОНАРНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Е.И. Ярославская*, К.В. Аксенова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Развитие нарушений ритма сердца ассоциируется с ухудшением качества жизни пациентов, возникновением тромбоэмболических осложнений, внезапной сердечной смертью. В основе сердечных аритмий зачастую лежит коронарный атеросклероз. Гипоксия миокарда, его ремоделирование ведут к нарушениям возникновения и проведения электрических импульсов в сердце, развитию эктопических очагов возбуждения. В обзоре отражены основные патогенетические механизмы развития различных нарушений ритма сердца при атеросклеротическом поражении коронарных артерий.

Ключевые слова:	коронарный атеросклероз, нарушение сердечного ритма, фибрилляция предсердий.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет средств федерального бюджета Тюменского кардиологического научного центра.
Для цитирования:	Ярославская Е.И., Аксенова К.В. Коронарный атеросклероз и нарушения ритма сердца. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):21–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-21-25

CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND CARDIAC ARRHYTHMIAS

Elena I. Yaroslavskaya*, Kristina V. Aksenova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Cardiac arrhythmias are associated with deterioration in patient's quality of life, thromboembolic complications, and sudden cardiac death. Coronary atherosclerosis is often the cause of cardiac arrhythmias. Myocardial hypoxia and remodeling lead to impaired formation and conduction of the impulse and the development of ectopic rhythm. The article reviews the main pathogenetic mechanisms for various types of cardiac arrhythmias in patients with atherosclerotic coronary lesions.

Keywords:	coronary atherosclerosis, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was conducted at the cost of the federal budget of Tyumen Cardiology Research Center.
For citation:	Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V. Coronary Atherosclerosis and Cardiac Arrhythmias. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):21–25. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-21-25

Сердечно-сосудистые заболевания уже много лет возглавляют рейтинг причин смерти в развитых странах. В основе этих заболеваний лежит атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением артерий с уплотнением их стенок и стенозированием просвета [1]. Термин «атеросклероз» происходит от греческого *athere* – ка-

шица и *skleros* – твердый. В стенках артерий образуются очаги липидной инфильтрации и разрастания соединительной ткани с формированием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда. Участки, испытывающие повышенную механическую нагрузку (точки ветвления и изгибы), особенно подвержены развитию атеросклеротического поражения из-за локального

нарушения эндотелиальной функции. Развитие липидных бляшек приводит к ограничению кровотока, развитию гипоксии тканей и нарушению физиологических функций пораженных органов [2]. Атеросклеротический процесс поражает одновременно несколько сосудистых бассейнов. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий процесс длительный и прогрессирующий, со множеством проявлений от бессимптомного течения до стабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти. Жизнеугрожающими являются осложнения атеросклероза, развивающиеся вследствие разрыва атеросклеротической бляшки (инфаркт миокарда, инсульт), ежегодно уносящие более 15 млн жизней [1, 3].

Нарушения ритма сердца характеризуются изменениями нормальной частоты, регулярности и/или источника возбуждения сердца, а также расстройствами проведения импульса, нарушения связи и/или ее последовательности [4]. Большинство аритмий не являются острыми состояниями, однако длительные эпизоды аритмии увеличивают вероятность инсульта, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [5]. Развитие аритмий всегда обусловлено изменениями электрофизиологических свойств сердечной мышцы, в частности нарушениями формирования и/или проведения трансмембранного потенциала действия в специализированных и сократительных клетках. Согласно современным представлениям, основными электрофизиологическими механизмами развития аритмий являются нарушение образования импульса (нарушения автоматизма синоатриального узла СА, эктопические ритмы), нарушение проведения импульса (блокады, асистолия желудочков, синдром преждевременного возбуждения желудочков) и комбинированные нарушения (парасистолия, эктопические ритмы с блокадой выхода, атриовентрикулярной АВ диссоциацией) [4].

Цель настоящего обзора: описание существующих сегодня представлений о связи коронарного атеросклероза и наиболее распространенных и опасных нарушений сердечного ритма.

Одним из наиболее часто встречающихся нарушений образования импульса является синдром слабости синусового узла (СССУ), в основе которого лежит снижение автоматизма СА узла и/или замедленное проведение импульса от СА узла к предсердиям. Выделяют первичный и вторичный СССУ. Первичный СССУ развивается при миокардите, кардиомиопатии, ишемической болезни сердца (ИБС), гормональных нарушениях, токсическом поражении миокарда. Вторичный СССУ чаще обусловлен усилением тонуса парасимпатической нервной системы (так называемый «вагусный СССУ»). Точных данных о распространенности СССУ в общей популяции нет. У кардиологических больных она составляет приблизительно 3:5000. С возрастом частота возникновения СССУ увеличивается [6]. Более чем в половине случаев причиной развития СССУ является его изолированное повреждение при хронической ИБС. Острые дисфункции СА узла возникают у 5% больных в начальной фазе инфаркта миокарда, особенно при его нижнезадней локализации. Особенно чувствительна к ишемии перинодальная зона СА узла [4]. К СССУ относятся: 1) стойкая синусовая брадикардия с частотой в покое 45–50 в минуту (как правило, без адекватного увеличения при нагрузке); 2) пароксизмы эктопических ритмов (суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции и ФП или мерцания предсердий, трепетания предсердий); 3) повторяющаяся СА блокада, или блокада выхода из СА узла (синусовые паузы 22,5 с); 4) медленное и нестойкое восстановление функции СА узла после электрической или фармакологической дефибрилляции или после спонтанного прекращения приступа наджелудочковой тахикардии; 5) повторные чередования синусовой брадикардии

(длинных пауз более 2,53 с) с пароксизмами ФП или предсердной тахикардии (синдром тахикардии–брадикардии) [4].

Один из основных механизмов развития блокад проводящей системы сердца – электротоническое взаимодействие между двумя возбудимыми участками, разделенными небольшой зоной высокого сопротивления, сопровождающееся резким замедлением проводимости в дистальном участке волокна. Фактором, вызывающим это состояние, среди прочих является ишемия миокарда. Она провоцирует развитие невозбудимости небольшого сегмента проводящего волокна и тем самым способствует ступенчатому торможению передачи импульса через невозбудимую зону [4].

Самое распространенное нарушение ритма сердца – экстрасистолия, она также может быть вызвана ишемическим повреждением миокарда; в этом случае речь идет о ее более серьезном прогностическом значении, нежели при экстрасистолии функционального характера у здоровых лиц, при нейрорегуляторной дистонии, злоупотреблении кофе, алкоголем и пр. При остром инфаркте миокарда, ИБС, миокардите, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии экстрасистолия имеет органическое происхождение и является результатом глубоких морфологических изменений миокарда (некроза, кардиосклероза, дистрофии) или следствием метаболических нарушений в миокарде. Надо отметить, что экстрасистолия может быть побочным эффектом от действия препаратов – сердечных гликозидов, антиаритмиков (так называемый проаритмический эффект). Морфологический субстрат экстрасистолии – электрическая неоднородность миокарда, проявляющаяся неодинаковой скоростью проведения импульса и развитием однонаправленной блокады проведения. Возбуждение повторно распространяется на участки миокарда, лежащие рядом, еще до того, как они получают очередную импульс из СА узла – возникает повторный вход возбуждения (re-entry), приводящий к преждевременному сокращению сердца. В развитии экстрасистолии также важную роль играет повышенная триггерная активность отдельных участков предсердий, атриовентрикулярного узла или желудочков.

Коронарный атеросклероз является наиболее частой (около 85% случаев) причиной самых опасных нарушений сердечного ритма – желудочковых аритмий. В общей популяции подавляющее большинство внезапных сердечных смертей вызывает ишемическая кардиомиопатия со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Патологически внезапная сердечная смерть обычно подразумевает сочетание уязвимого миокарда и аритмического триггера, что и приводит к развитию терминальной аритмии. В большинстве случаев желудочковые аритмии развиваются по механизму re-entry. Быстрое ритмичное круговое движение волны возбуждения по миокарду желудочков возникает по периметру инфарктированной зоны или участка аневризмы левого желудочка. Неупорядоченную желудочковую проводимость в пораженном миокарде с развитием желудочковой тахикардии провоцирует острая ишемия при разрыве коронарной бляшки [7].

В основе фибрилляции желудочков лежит возникновение множественных беспорядочных волн micro re-entry, образующихся в результате выраженной электрической неомогенности миокарда желудочков. Выделяют первичную и вторичную фибрилляцию желудочков. Причиной первичной фибрилляции может быть острая коронарная недостаточность. Этот вид аритмии легко устраняется путем кардиоверсии, но при этом высок риск рецидива. Вторичная фибрилляция желудочков характерна для пациентов с тяжелой органной патологией. Реже желудочковые нарушения ритма провоцируются высокой триггерной активностью. Этот механизм обычно играет роль при уменьшении

частоты основного ритма сердца, когда образование нового потенциала действия происходит еще до завершения исходного. Преждевременный потенциал действия обязан своим возникновением ранней постдеполяризации, исходящей от основного потенциала действия. В свою очередь, второй (наведенный) потенциал действия за счет своей ранней постдеполяризации может вызвать третий, тоже триггерный потенциал действия и т. д. Возникновению ранней постдеполяризации и способствует ишемия миокарда, вызванная коронарным атеросклерозом [8].

Подробнее рассмотрим такое распространенное нарушение ритма, как ФП. На ее долю приходится до 40% всех аритмий; по частоте выявления ФП уступает только экстрасистолии [4]. За последние 20 лет в Европе заболеваемость ФП выросла на 13% [9]. Впервые ФП зарегистрировал Е. Marey в 1863 г., записав кривую пульса у больного с митральным стенозом [4]. Ранее наиболее частыми причинами ФП считались кардиосклероз, митральный стеноз и тиреотоксикоз; сегодня структура заболеваемости значительно изменилась, все чаще ФП регистрируются у больных ожирением, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа, синдромом обструктивного апноэ сна, дислипидемией. ФП нередко сопровождается кардиомиопатии, алкогольную интоксикацию, электролитные и дисгормональные нарушения. Существуют «вагусные» варианты пароксизмальной ФП, возникающие в покое, и гиперadrenergические, развивающиеся при физическом или психоэмоциональном напряжении.

Морфологический субстрат ФП — преимущественно органические изменения миокарда предсердий (в первую очередь, левого предсердия). В миокарде предсердий происходит раскоординация электрических процессов, возбуждение становится хаотическим, асинхронным. Беспорядочные импульсы с частотой от 400 до 700 в минуту охватывают лишь отдельные мышечные волокна или их небольшие группы, полноценные координированные систолические сокращения предсердий становятся невозможными. С этим во многом схож патогенез трепетания предсердий, однако последнее чаще осложняет заболевания, сопровождающиеся перегрузкой правого предсердия — хроническую обструктивную болезнь легких, тромбоэмболию легочной артерии и пр.

У большинства пациентов ФП переходит в персистирующую или постоянную форму, что значительноотягощает течение основного заболевания: отсутствие эффективного сокращения предсердий ведет к снижению сердечного выброса и развитию застойных явлений в малом и большом кругах кровообращения. Таким образом, длительно существующая ФП неизбежно приводит к развитию сердечной недостаточности. ФП является одной из основных причин инсульта и внезапной смерти. Ее наличие увеличивает риск общей смертности в 1,52 раза и значительно снижает качество жизни пациента [9].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом: если у лиц старше 20 лет ее частота составляет около 3% [10], то к 80 годам она достигает 5–15% [11]. Пожилой возраст сам по себе — сильный независимый предиктор ФП [12]. При старении ФП является следствием структурного ремоделирования миокарда, вызванного разрастанием соединительной ткани, фиброзом и изменением электрофизиологических свойств предсердий. Этот же процесс ведет и к хронизации ФП.

Было выдвинуто несколько гипотез относительно механизма возникновения и поддержания ФП. В 1884 г. Т. Engelman предположил, что ФП вызывают часто образующиеся в нескольких предсердных эктопических очагах импульсы [4]. В 1921 г. Т. Lewis и соавт. сформулировали набравшую большую популярность гипотезу множественного *micro re-entry* в предсердной мышце (теория «ведущего круга») [4]. Она заключается в том, что импульс во время трепетания совершает круговое дви-

жение, направляясь вниз по стенке правого предсердия и вверх по стенке левого предсердия. В 1980 г. Е. Hashida и соавт. предложили гипотезу о том, что при ФП существует частая фокусная импульсация и круговое движение волн возбуждения [4]. Однако наибольшим признанием сегодня пользуется гипотеза *macro re-entry* (А.Ф. Самойлов, 1930) [4]. В 1975 г. W. McAlpin указал на 15 теоретически возможных кругов *macro re-entry* в предсердиях [4]. По его расчетам, длина самого короткого пути, огибающего одну легочную вену, должна была составлять от 3 до 6 см. Длина пути, огибающего устья всех предсердных вен (верхней и нижней полых, а также легочных), достигала бы 26 см. При неизмененных предсердиях такие петли не могут существовать, поскольку будут прерваны интактными пучками мышечных волокон между отверстиями вен. Если мышечная стенка предсердия изменена, проводимость в отдельных ее участках замедлена, появляются условия для кругового движения импульса даже в недилатированных предсердиях. Нормальная скорость проведения импульса в предсердиях, при которой возникновение *macro re-entry* невозможно, составляет около 0,7 м/с. Если скорость проведения в предсердиях снижается до 0,4 м/с, анатомическое препятствие с периметром в 9 см оказывается достаточным для кругового движения волны с частотой 300 в минуту. Петля трепетания может включать специализированные проводящие тракты предсердий; движение может происходить и вокруг коронарного синуса [7].

ФП довольно часто сопутствует гемодинамически значимый коронарный атеросклероз: доля больных с данной патологией среди пациентов с ФП составляет примерно 40% [13], а среди больных, перенесших катетерную абляцию по поводу ФП, — 13% [14]. Согласно отечественным данным, при остром коронарном синдроме распространенность ФП достаточно высока и составляет 18%, причем у 4% пациентов она выявлена впервые [15].

Доказано, что за все этапы атеросклероза (от ранней эндотелиальной дисфункции до развития атеросклеротических бляшек, провоцирующих осложнения) ответственен процесс воспаления [16]. Коронарный атеросклероз вызывает гипоксию миокарда, что ведет к продукции провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). ФНО- α может увеличивать местную аритмогенную активность зоны легочных вен, что способствует развитию ФП [17]. Повышение уровня СРБ ведет к увеличению риска развития ФП, а также к переходу пароксизмальной формы в персистирующую и постоянную [18, 19]. Многие популяционные исследования показали, что уровни циркулирующих биомаркеров воспаления коррелируют с риском и тяжестью ФП. Так, низкие уровни СРБ и ФНО- α характерны для пациентов с синусовым ритмом, повышение уровней этих маркеров воспаления наблюдается у пациентов с пароксизмальной формой ФП, еще более значительное их увеличение характерно для пациентов с персистирующей формой ФП [20].

Одним из независимых предикторов ФП является ожирение, оно увеличивает риск ФП в 2,4 раза [21]. При этом основная роль в развитии и прогрессии ФП отводится также системным воспалительным реакциям. Увеличенная воспалительная активность и накопление липидов в миокарде способствуют развитию интерстициального фиброза предсердий, что, в свою очередь, приводит к изменению их проводимости. Развитию ФП способствует ожирение и опосредованно, через сопутствующую артериальную гипертензию, сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ сна [22].

Артериальная гипертензия значительно повышает риск развития ФП и как самостоятельное заболевание. Повышение постнагрузки ведет к увеличению жесткости миокарда левого

желудочка и формированию его диастолической дисфункции, развивается структурное (фиброз) и электрическое ремоделирование левого предсердия, выражающееся в замедлении внутрисердечной проводимости и формировании одностороннего блока проведения возбуждения – ге-энтри [23].

Необходимо отметить важную роль дисбаланса между симпатической и парасимпатической нервной системой в развитии нарушений сердечного ритма. Было выявлено, что больные с выраженной сердечной недостаточностью, подвергшиеся сердечной ресинхронизирующей терапии, отличаются низким уровнем катехоламинов плазмы, ассоциированным с дилатацией полостей сердца, активностью иммунного воспаления и фиброза, в сравнении с больными без сердечной недостаточности. Это может быть обусловлено цитокиновой модуляцией симпатической функции и ее последующим истощением [24].

Литература

1. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2019;124(2):315–327. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
2. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И. Коронарный атеросклероз: данные Тюменского регистра. Часть 1. Тюмень: ООО «Издательско-полиграфический центр «Экспресс»; 2018:204.
3. The World Health Organization. The top ten causes of death. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (24 May 2018).
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей. СПб.: «ГИППОКРАТ»; 1992:524.
5. Nattel St., Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(22):2335–2345. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.
6. Ялымов А.А., Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Тимофеева Н.Ю., Снеткова А.А. Диагностика и лечение синдрома слабости синусового узла. *Российский медицинский журнал.* 2012;25:1309–1316.
7. Pun P.H. The interplay between chronic kidney disease, sudden cardiac death, and ventricular arrhythmias. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014;21(6):480–488. DOI: 10.1053/j.ackd.2014.06.007.
8. Сыркин А.Л. (ред.). Неотложная кардиология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО «Издательство МИА»; 2015:448.
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. Epidemiology and impact for patients. In ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *JAMA.* 2015;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAMA.114.001486.
11. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110:1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
12. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D., et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
13. Nucifora G., Schuijff J.D., van Werkhoven J.M., Trines S.A., Kajander S., Tops L.F., et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2011;27(6):777–785. DOI: 10.1007/s10554-010-9725-x.
14. Tomomatsu T., Morishima I., Okumura K., Tsuboi H., Morita Y., Takagi K., et al. Comparison of frequency and characteristics of patients with atrial fibrillation having ablation with versus without coronary narrowing ($\geq 50\%$) by Angiography. *Am. J. Cardiol.* 2017;119(11):1770–1775. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.047.
15. Батурина О.А., Андреев Д.А., Ананичева Н.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А., Сыркин А.Л., и др. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антикоагулянтных препаратов. *Кардиология.* 2019;59(1):40–48. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10213.
16. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z., Lőrincz I., Paragh G., Harangi M., et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research.* 2018;2018:3407306. DOI: 10.1155/2018/3407306.
17. Lee S.H., Chen Y.C., Chen Y.J., Chang S.L., Tai C.T., Wongcharoen W., et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci.* 2007;80(19):1806–1815. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.02.029.
18. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O., Kanderian A., Carnes C.A., et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(24):2886–2891.
19. Kinoshita T., Asai T., Takashima N., Hosoba S., Suzuki T., Kambara A., et al. Preoperative C-reactive protein and atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011;40(6):1298–1303. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.03.027.
20. Li S., Zhang Z., Scherlag B.J., Po S.S. Atrial fibrillation in athletes: the story behind the running hearts. *Journal of Atrial Fibrillation.* 2010;2(5):231. DOI: 10.4022/jafib.231.
21. Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2016;37(20):1565–1572. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv486.
22. Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(5):582–589. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
23. Goudis C.A., Korantzopoulos P., Ntalas I.V., Ntalas I.V., Kallergis E.M., Ketikoglou D.G. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J. Cardiol.* 2015;66(5):361–369. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.04.002.
24. Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Саламова Л.А., Солдатова А.М. Биомаркеры иммунного воспаления, фиброза, нейрогуморальной активации и катехоламины у больных с устройствами для кардиоверсии-дефибрилляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Материалы Национального конгресса «Сердечная недостаточность, 2018». М.; 14-15 декабря 2018:23.

References

1. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2019;124(2):315–327. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
2. Kuznecov V.A., Yaroslavskaya E.I. Coronary atherosclerosis: data from the Tyumen Registry (Part 1). Tyumen: OOO «Izdatel'sko-poligraficheskij centr «Jekspress»; 2018:204 (In Russ.).
3. The World Health Organization. The top ten causes of death. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (24 May 2018).
4. Kushakovskij M.S. Heart arrhythmias (causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinic, treatment). A guide for doctors. Saint Petersburg: "GIPPOKRAT"; 1992:524 (In Russ.).
5. Nattel St., Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(22):2335–2345. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.
6. Yalymov A.A., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Shhikota A.M., Timofeeva N.YU., Snetkova A.A. Diagnostics and treatment of sick sinus syndrome. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal=Medical Journal of the Russian Federation.* 2012;25:1309–1316 (In Russ.).
7. Pun P.H. The interplay between chronic kidney disease, sudden cardiac death, and ventricular arrhythmias. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014;21(6):480–488. DOI: 10.1053/j.ackd.2014.06.007.
8. Syrkin A.L. (ed.). Emergency Cardiology: A Guide for Doctors. 2th ed. Moscow: OOO «Izdatel'stvo MIA»; 2015:448 (In Russ.).
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. Epidemiology and impact for patients. In ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *JAMA.* 2015;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.
11. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110:1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
12. Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D., et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
13. Nucifora G., Schuijff J.D., van Werkhoven J.M., Trines S.A., Kajander S., Tops L.F., et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2011;27(6):777–785. DOI: 10.1007/s10554-010-9725-x.
14. Tomomatsu T., Morishima I., Okumura K., Tsuboi H., Morita Y., Takagi K., et al. Comparison of frequency and characteristics of patients with atrial fibrillation having ablation with versus without coronary narrowing ($\geq 50\%$) by angiography. *Am. J. Cardiol.* 2017;119(11):1770–1775. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.047.
15. Baturina O.A., Andreev D.A., Ananicheva N.A., Gilyarov M.Y., Sychev D.A., Syrkin A.L., Shchekochihin D.Y. Prevalence of Atrial Fibrillation and use of Oral Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya.* 2019;59(1):40–48 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10213.
16. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z., Lőrincz I., Paragh G., Harangi M., et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research.* 2018;2018:3407306. DOI: 10.1155/2018/3407306.
17. Lee S.H., Chen Y.C., Chen Y.J., Chang S.L., Tai C.T., Wongcharoen W., et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci.* 2007;80(19):1806–1815. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.02.029.
18. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O., Kanderian A., Carnes C.A., et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(24):2886–2891.
19. Kinoshita T., Asai T., Takashima N., Hosoba S., Suzuki T., Kambara A., et al. Preoperative C-reactive protein and atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011;40(6):1298–1303. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.03.027.
20. Li S., Zhang Z., Scherlag B.J., Po S.S. Atrial Fibrillation in athletes the story behind the running hearts. *Journal of Atrial Fibrillation.* 2010;2(5):231. DOI: 10.4022/jafib.231.
21. Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2016;37(20):1565–1572. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv486.
22. Drapkina O.M., Nikolaeva M.V. Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii=Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(5):582–589 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
23. Goudis C.A., Korantzopoulos P., Ntalas I.V., Kallergis E.M., Ketikoglou D.G. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J. Cardiol.* 2015;66(5):361–369. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.04.002.
24. Enina T.N., Kuznetsov V.A., Salamova L.A., Soldatova A.M. Biomarkers of immune inflammation, fibrosis, neurohumoral activation and catecholamines in patients with cardioversion-defibrillation devices and cardiac resynchronization therapy. Proceedings of the National Congress «Heart Failure 2018»; 2018 Dec. 14-15; Congress-Holl Crocus, Moscow, Russia. Moscow: Society of Specialists in Heart Failure; 2018:23.

Сведения об авторах

Ярославская Елена Ильинична*, д-р мед. наук, исполняющая обязанности заведующего научным отделом инструментальных методов исследования и лабораторией инструментальной диагностики, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики, врач отделения ультразвуковых методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Аксенова Кристина Васильевна, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: K-medicus@yandex.ru.

Information about the authors

Elena I. Yaroslavskaya*, M.D., Dr. Sci. (Med.), Acting Director of Instrumental Diagnostic Department and Laboratory of Instrumental Research Methods, Leading Researcher of Laboratory of Instrumental Research Methods, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Kristina V. Aksenova, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: K-medicus@yandex.ru.

Поступила 22.02.2019
Received February 22, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-26-32>
УДК 616.12-008.46-036.12-08



МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

И.А. Рябов, Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур*, Е.А. Хоменко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650000, Российская Федерация, Кемерово, Сосновы б-р, 6

В настоящем обзоре представлены сведения об относительно новом электрофизиологическом методе лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) – модуляции сердечной сократимости (МСС), приводятся данные о его безопасности и эффективности. Предлагается обновленная информация о возможности МСС влиять на молекулярно-генетический аппарат кардиомиоцитов. В статье оцениваются перспективы применения метода как инструмента обратного ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Рябов И.А., Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. фундаментальные механизмы и результаты клинического применения. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):26–32. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-26-32

CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION IN HEART FAILURE PATIENTS. FUNDAMENTAL MECHANISMS AND CLINICAL RESULTS

Ilya A. Ryabov, Tatiana Yu. Chichkova, Sergey E. Mamchur*, Egor A. Khomenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy bulv., Kemerovo, 650000, Russian Federation

This review highlights the preclinical and clinical data about a relatively new electrophysiological method for chronic heart failure (CHF) treatment, cardiac contractility modulation (CCM). The review presents efficacy and safety data. An updated information about the capability of CCM to influence the molecular genetic apparatus of the cardiomyocytes is proposed. In addition, the review assesses prospects for application of CCM as a tool for reverse cardiac remodeling in patients with CHF.

Keywords:	chronic heart failure, cardiac contractility modulation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Ryabov I.A., Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Khomenko E.A. Cardiac Contractility Modulation in Heart Failure Patients. Fundamental Mechanisms and Clinical Results. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):26–32. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-26-32

Распространенность и актуальность проблемы

Во всем мире около 22 млн. человек страдают синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Среди населения европейских стран распространенность ХСН составляет 1–2,2%, ежегодная заболеваемость – 1,1–4,4 случая на 1000 населения, однолетняя летальность – 6,4% [2].

Американская ассоциация кардиологов (АНА) сообщает о 670 тыс. новых случаев ХСН ежегодно [3]. Среди населения в возрасте 65–70 лет распространенность заболевания достигает 1%, после 70 лет она возрастает до 10%. Ежегодная заболеваемость составляет 5–10 человек на 1000 населения [3]. По статистике, представленной Европейским обществом кардиологов (ESC), из выборки в 900 млн. человек 15 млн. страдают ХСН [4].

Общемировые расходы на лечение ХСН в 2012 г. составили 108 млрд долларов. Только в США в 2009 г. на эти цели было потрачено 37 млрд долларов, а по оценкам АНА, к 2020 г. сердечная недостаточность (СН) обойдется бюджету США в 57 млрд долларов [5]. На лечение данного заболевания приходится 1–2% всех европейских расходов, выделенных на здравоохранение [4].

Таким образом, лечение ХСН является камнем преткновения не только для кардиологии, но медицины в целом, что связано с высокой инвалидизацией и смертностью от этого заболевания, значительными экономическими затратами на его лечение.

Медикаментозное лечение ХСН

В настоящее время бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонисты рецепторов минералокортикоидов считаются оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) при симптомной ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [4]. Использование диуретиков является стандартной практикой в терапии данного заболевания при наличии застоя в большом и/или малом кругах кровообращения, хотя их статистически значимое влияние на продолжительность и качество жизни продемонстрировано не было [6]. Самым современным препаратом, одобренным к применению в широкой клинической практике для терапии ХСН, является сочетание БРА II – валсартана и ингибитора неприлизина – сакубитрила [7].

Имплантируемые устройства в терапии ХСН

В последние рекомендации ESC по лечению ХСН включены такие методы, как имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КДФ) и устройств для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [4].

Применение КДФ в профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) основано на преимущественно аритмическом механизме ее развития (до 90%), когда остановка кровообращения является следствием внезапно возникшей фибрилляции желудочков (ФЖ) или желудочковой тахикардии (ЖТ) Имплантируемые КДФ следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС, а также лечения неустраняемых желудочковых тахикардий. Однако, профилактируя ВСС, КДФ не оказывают влияния на течение заболевания и качество жизни больных ХСН [9].

СРТ – метод, основанный на имплантации трехкамерного электрокардиостимулятора для проведения постоянной стиму-

ляции обоих желудочков. СРТ уменьшает риск смерти и частоту госпитализаций из-за декомпенсации ХСН у больных с ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$ и $QRS \geq 130$ мс [10]. Однако при $QRS < 130$ мс, а это 60–70% всех больных с данной патологией, СРТ не влияет на смертность и частоту госпитализаций. Следовательно, 60–70% больных ХСН, рефрактерных к ОМТ и имеющих узкий комплекс QRS, не могут рассматриваться в качестве кандидатов на СРТ [11]. Именно поэтому в настоящее время возрастает интерес к новому методу лечения ХСН – модуляции сердечной сократимости (МСС).

Метод терапии МСС

Кардиомодулирующая терапия (МСС-терапия) – новый метод лечения пациентов с ХСН. Механизм его действия опосредуется через электрофизиологические свойства клетки путем нанесения двухфазного импульса высокого напряжения в перегородку правого желудочка в абсолютный рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита. В это время импульсы МСС не могут вызвать новый потенциал действия в кардиомиоцитах и, следовательно, внеочередное сокращение. Во избежание проаритмогенного эффекта устройства МСС-терапии автоматически отслеживаются эпизоды тахикардии и преждевременной деполяризации желудочков без нанесения импульсов в этот момент. Стимулы МСС повторяются приблизительно через 30 мс после начала комплекса QRS и включают два двухфазных импульса амплитудой 7 В, общей продолжительностью около 20 мс [12].

МСС-терапия проводится с помощью имплантируемых устройств Optimizer (фирма Impulse Dynamics, Германия). Большая по сравнению с обычным электрокардиостимулятором (ЭКС) амплитуда импульса МСС приводит к быстрому разряду аккумулятора. Для обеспечения длительного срока работы современные системы Optimizer снабжаются заряжаемым аккумулятором и зарядным устройством. Система Optimizer состоит из имплантируемого ЭКС и трех эндокардиальных электродов – правопредсердного и двух правожелудочковых. Правожелудочковые электроды устанавливаются в межжелудочковую перегородку на расстоянии не менее 2 см друг от друга. Дополнительный электрод в правом предсердии используется для определения времени активации предсердий, что обеспечивает своевременную подачу сигнала МСС без риска индукции желудочковых аритмий.

Молекулярные аспекты МСС

МСС-терапия оказывает влияние на сократимость сердца посредством нескольких механизмов: с одной стороны, это острое непосредственное воздействие на метаболизм Ca^{2+} в кардиомиоците, а с другой, – воздействие длительной МСС-терапии на экспрессию генов, ответственных за синтез молекул, которые участвуют в регуляции обмена Ca^{2+} [13].

Центральная роль в цикле сокращения миокарда отводится саркоплазматическому ретикулуму (СР). При возбуждении клетки вход Ca^{2+} в кардиомиоцит осуществляется через кальциевые каналы L-типа, что активирует высвобождение Ca^{2+} из СР через риадиноновые рецепторы и инициирует сокращение [14]. Концентрация Ca^{2+} в цитозоле обеспечивает силу сокращения миокарда. Удаление Ca^{2+} из цитозоля путем обратного транспорта ионов в СР ведет к расслаблению сердечной мышцы [15]. Обратный захват Ca^{2+} в СР осуществляется благодаря аденозинтрифосфат-зависимому (АТФ-зависимому) кальци-

евому насосу SERCA2a [16]. Белок фосфоламбан оказывает ключевое регуляторное влияние на SERCA2a. В основе этой регуляции лежат процессы фосфорилирования. Нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза при ХСН происходит опосредованно, через рианодиновые рецепторы (RyR2), SERCA2a и натрий-кальциевый насос [17].

В экспериментальной модели на сердце собаки с СН МСС приводила к быстрой нормализации концентрации фосфорилированного фосфоламбана, что увеличивало способность СР к высвобождению Ca^{2+} [18]. Согласно другому исследованию, МСС-терапия тормозила супрессию Ca^{2+} -связывающего белка S100A1 в миокарде ЛЖ [19]. Особенно заметно снижение экспрессии этого белка у пациентов с ХСН на поздней стадии развития заболевания. S100A1 взаимодействует с RyR2, SERCA2a-фосфоламбановым комплексом, миокардиальным титином и митохондриальной F1-АТФазой [20].

Анализ биоптатов кардиомиоцитов у больных ХСН со сниженной ФВ (менее 35%), представленный в исследовании C. Butter и соавт. [21], показал, что терапия МСС в течение 3 мес. ведет к увеличению экспрессии SERCA2a, фосфоламбана и RyR2. Таким образом, была продемонстрирована способность МСС оказывать благотворное влияние на сократительную функцию миокарда опосредованно, через белковые молекулы, регулирующие внутриклеточный метаболизм ионов Ca^{2+} .

Предприняты попытки доказать влияние МСС на подавление экспрессии нуклеотида miR-25, поскольку ранее в эксперименте на лабораторных мышах [22] была показана обратная зависимость между повышением уровня молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК-молекул) при ХСН и снижением экспрессии SERCA2a.

H. Chen и соавт. на лабораторных кроликах ($n=35$) с индуцированной ХСН попытались связать влияние МСС на SERCA2a со снижением экспрессии miR-25. у всех животных с ХСН ($n=20$) по сравнению с контрольной группой (плацебо-операция) значимо повышалась экспрессия miR-25. В группе животных с ХСН ($n=5$), получавших МСС-терапию 6 ч в сутки в течение 3 мес., экспрессия этой молекулы значимо снижалась, что сопровождалось повышением уровня SERCA2a. Похожий эффект был получен при прямом ингибировании олигонуклеотидом anti-miR-25. В группе с МСС, как и в группе с ХСН+anti-miR-25 ($n=5$), наблюдался прирост ФВ ЛЖ по сравнению с группой с ХСН (46,8 и 40,6% против 31,6% соответственно) [23].

Сердечное сокращение является результатом взаимодействий между тонкими (α -актин, α -тропомиозин и тропониновый комплекс, состоящий из тропонина I - TnI, тропонина Т и тропонина С) и толстыми белковыми филаментами (миозиновый комплекс, состоящий из пары тяжелых цепей миозина и двух пар легких цепей 1 и 2 – MLC1, MLC2), а также связанными с ними белками, такими как миозин-связывающий белок С [24]. Чувствительность миофиламентов к ионам Ca^{2+} регулируется через фосфорилирование TnI и MLC2 [25]. Согласно исследованию C. Butter и соавт., 3 мес. терапии МСС у пациентов с ХСН приводят к увеличению концентрации фосфорилированных TnI и миозин-связывающего белка С в обоих желудочках [17].

Полученные данные породили большой интерес к изучению возможностей МСС влиять на сократительную способность сердца и клиническое течение ХСН.

МСС в клинических исследованиях

FIX-HF-3 – первое долгосрочное исследование эффективности МСС, в котором участвовали 22 пациента с ХСН различного генеза, III функционального класса (ФК) по

классификации NYHA, рефрактерных к ОМТ. Через 8 недель наблюдения у 19 пациентов отмечалось улучшение ФК по NYHA и качества жизни, согласно Миннесотскому опроснику (MLWHFQ), а также увеличение ФВ ЛЖ, дистанции 6-минутной ходьбы [26].

Результаты FIX-HF-3 побудили к проведению более крупного клинического исследования – двойного слепого перекрестного исследования FIX-HF-4. Сто шестьдесят четыре пациента с ХСН II–III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <35% были рандомизированы в две группы. В первые 12 недель пациентам первой группы проводилась МСС в тренировочном режиме 6 ч в сутки, в то время как во второй группе устройство было отключено. В следующие 12 недель во второй группе было инициировано начало терапии, в первой группе МСС прекращена. Пиковое потребление кислорода (pVO_2) увеличилось в обеих группах через 12 недель в среднем на 0,4 мл/кг/мин, однако в последующие 3 мес. пациенты второй группы продемонстрировали способность сохранять достигнутый уровень pVO_2 . В первой группе этот показатель снизился в среднем на 1 мл/мин/кг, что является клинически значимым. В первые 12 недель у больных в обеих группах увеличились показатели теста с 6-минутной ходьбой, уменьшился средний балл по MLWHFQ, однако способность удерживать данные значения на достигнутом уровне через 24 недели исследования отмечалась только во второй группе [27].

FIX-HF-5 – крупнейшее клиническое исследование, в которое были включены 428 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, ФВ <35% и длительностью комплекса QRS <130 мс. Все исследуемые были рандомизированы в группу с ОМТ в сочетании с МСС ($n=215$) и в группу только с ОМТ ($n=213$). Первичной конечной точкой являлся вентилиционный анаэробный порог (ВАП), вторичными точками – pVO_2 и оценка качества жизни, согласно MLWHFQ. Неслепой дизайн исследования создал риск несбалансированного эффекта плацебо в группе МСС, именно это и стало основной причиной выбора ВАП в качестве первичной конечной точки. Было показано, что в группе МСС pVO_2 было на 0,7 мл/мин/кг больше, а количество баллов по MLWHFQ – на 9,7 пунктов меньше, чем в группе контроля. В то же время значимого прироста ВАП отмечено не было (в обеих группах через год наблюдения зарегистрировано его снижение на 0,14 мл/кг/мин), поэтому результаты исследования считались отрицательными [28]. Анализ безопасности показал сопоставимую частоту неблагоприятных событий в группах (48,4 и 52,1% в группе МСС и в группе контроля соответственно). Не было выявлено и различий между двумя группами в смертности или в отдельных неблагоприятных событиях. В субанализе у 150 пациентов с исходным уровнем ФВ менее 25% ВАП был на 0,64 мл/мин/кг выше ($p=0,03$), $\text{VO}_2 \text{ max}$ – на 1,31 мл/мин/кг больше, а балл по MLWHFQ – на 10,8 пунктов меньше в группе лечения.

Первая ретроспективная оценка долгосрочной смертности была проведена T. Schau и соавт. в 2003–2010 гг. среди 54 пациентов, которые имели тяжелую ХСН с симптомами NYHA III–IV ФК, ФВ ЛЖ менее 25%. Продолжительность наблюдения составляла 3 года, периодичность – один раз в 3 мес. Двадцать четыре пациента умерли во время исследования (18,4% в год). Смертность от всех причин была сопоставима с Сиэтлской моделью СН [29]. J. Kuschyk и соавт. анализировали данные 81 пациента с имплантированными устройствами МСС [30]. Период наблюдения составлял 34,2 мес., уровень смертности сравнивался с прогнозируемым показателем по шкале MAGGIC. Кривые выживания продемонстрировали значительное снижение смертности у пациентов с МСС по сравнению с прогнозируемыми уровнями у больных, получающих консервативную терапию.

Однолетняя смертность равнялась 5,2%, что статистически значимо ниже прогнозируемого показателя на 18,4%. Аналогичные результаты были получены при сравнении трехлетней смертности (29,5 против 40%).

Другой работой, доказывающей целесообразность применения МСС, стало исследование, в котором участвовали 68 больных ХСН II и III ФК по NYHA, с длительностью комплекса QRS < 130 мс. Результаты 5 лет наблюдения сравнивали с прогнозируемой смертностью, определенной согласно Сиэтлской модели. Смертность через 1, 2 и 5 лет у пациентов с МСС была статистически значимо ниже прогнозируемой [31].

Во всех исследованиях была показана способность МСС оказывать положительное воздействие на систолическую функцию сердца. Однако в клинической практике мы все чаще сталкиваемся с ХСН с умеренно сниженной или сохранной ФВ ЛЖ. Не до конца ясны механизмы развития тяжелой ХСН у данной категории больных, следовательно, недостаточно данных для разработки ОМТ, способной повлиять на течение заболевания.

МСС и ремоделирование миокарда. Экспериментальные данные и перспективы клинического применения

Ремоделирование миокарда – сложный патологический процесс, в который вовлечены многочисленные регуляторы пептидной и нуклеотидной природы, цитокины и клетки воспаления. Большая роль отводится пролиферации фибробластов и нарушению синтеза коллагена.

Попытки оценить влияние МСС-терапии на диастолическую функцию миокарда и его ремоделирование были предприняты С. Yu и соавт. [32]. У 30 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ < 29% с имплантированным устройством МСС проводилась оценка множества параметров с использованием двухмерной, трехмерной эхокардиографии в реальном времени и тканевой доплерографии после 3 и 6 мес. терапии. У всех исследуемых наблюдалось значительное снижение конечного систолического объема ЛЖ в среднем на 11,5%. Конечный диастолический объем ЛЖ также уменьшился на 5,5%, а ФВ ЛЖ увеличилась на 4,8%. С помощью тканевой доплерографии было зарегистрировано значительное увеличение среднего значения Sm для 6 базальных сегментов и среднего значения Sm – для 12 сегментов ЛЖ, являющихся маркерами глобальной систолической функции ЛЖ. Другими параметрами, которые улучшились после МСС, были индекс сферичности и степень митральной регургитации. Допплеровская оценка диастолической функции не выявила существенных изменений традиционных показателей, включая скорости E и A, а также отношение E/A. Тем не менее диастолическое давление в ЛЖ было снижено после терапии МСС, что отразилось на снижении отношения E/E'. Авторы сделали вывод, что уменьшение конечного диастолического объема и снижение давления наполнения ЛЖ, расцененные как маркеры обратного ремоделирования миокарда, являются следствием эффекта разгрузки объемом и снижения степени митральной регургитации.

Положительное влияние на синхронизацию контрактильности и деформацию миокарда ЛЖ отмечено и в работах, выполненных в нашем центре [33].

Во многих исследованиях, посвященных механизмам ремоделирования сердца, показано, что трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-β1) играет важную роль в патогенезе миокардиального фиброза, усиливая синтез экстрацеллюлярного матрикса и замедляя его деградацию [34]. Smad3 является ключевым медиатором сигнального пути TGF-β1 при различных патологических состояниях [35].

F. Zhang и соавт. на кроликах с ХСН (n=30) продемонстрировали влияние МСС на замедление развития фиброза миокарда опосредованно, через ингибирование TGF-β/Smad3. Было показано значимое по сравнению с группой контроля снижение синтеза коллагена I, коллагена III и ряда регуляторных ферментов (MMP2, MMP9, TIMP1). При оценке биопсийного материала выявлено снижение степени фиброза, инфильтрации ткани клетками воспаления в группе МСС-терапии [36].

Клеточный протеин титин участвует в процессах ранней и поздней диастолы кардиомиоцитов. Его характеристики изменяются через сдвиги концентрации изоформ и фосфорилирование несколькими киназами, включая протеинкиназу A (PKA), G (PKG) и C (PKC) [37]. В модели ХСН у собак терапия МСС тормозила снижение экспрессии титина [38].

Связанные с титином белки теплового шока HSP27 и αВ-кристаллин предотвращают его агрегацию при стрессе и тем самым поддерживают нормальную жесткость миоцитов. Сверхэкспрессия этих белков сохраняет нормальную диастолическую функцию сердца в условиях повреждения [39]. В подтверждение этому было показано, что сердечная мышца с дефицитом αВ-кристаллина и HSPB2, несмотря на нормальную систолическую функцию, проявляет повышенную пассивную жесткость и диастолическую дисфункцию при воздействии стресса. Эта гипотеза была поддержана С. Franssen и соавт. [40], которые продемонстрировали, что αВ-кристаллин снижает выраженную диастолическую ригидность поврежденных кардиомиоцитов человека, вероятно, благодаря уменьшению агрегации титина. Экспрессия sHSP регулируется воздействием магнитных полей, как это и было продемонстрировано на кардиомиоцитах для HSP70 и HSP27.

Результаты масс-спектрометрии у пациента с ХСН, которому проводилась МСС-терапия в течение 3 мес., свидетельствуют о повышении экспрессии αВ-кристаллина. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что активация белков теплового шока с помощью МСС может тормозить процессы ремоделирования миокарда, защищая его от оксидативного стресса и улучшая диастолическую функцию.

У собак с ХСН МСС-терапия увеличивала ФВ ЛЖ и ударный объем, вместе с этим сокращалась объемная доля замещающего интерстициального фиброза. Дальнейшая оценка влияния МСС на ремоделирование сердца после 3 мес. терапии у собак с СН выявила положительную регуляцию и нормализацию уровня активности матричных металлопротеиназ 1, 2 и 9 [38].

С. Tschöpe и соавт. описывают опыт применения МСС у двух больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (50 и 47% соответственно). Через 6 мес. у обеих пациенток отмечалось улучшение оценки по MLWHFQ (на 8 и 31 балл соответственно), простот ФВ ЛЖ составил 5 и 13% соответственно. Кроме того, в обоих случаях наблюдалось улучшение течения заболевания (снижение класса по NYHA с III до II), увеличение диастолической релаксации и резерва ФВ при введении добутамина. По результатам оценки биопсийного материала было выявлено, что на фоне 6-месячной МСС-терапии увеличивается активность фосфорилирования титина, тропонина и легких цепей миозина 2 [41]. Уже через 3 мес. терапии МСС отмечалось уменьшение миокардиального фиброза, о чем свидетельствовало снижение экспрессии белка коллагена I и III более чем на 20% в обоих случаях. Это предварительное исследование указывает на ожидаемую пользу МСС у пациентов с СН без значимого снижения ФВ.

Таким образом, МСС является многообещающим электрофизиологическим методом лечения ХСН, открывающим новые возможности в терапии пациентов как со сниженной, так и с сохранной ФВ.

В нашей стране МСС внедряется в рамках исследовательской деятельности лишь в нескольких научных центрах. Очевидно, что для углубления знаний о ее механизмах, выявления

групп пациентов, у которых применение данного метода будет наиболее обоснованным и перспективным, требуется проведение большего количества клинических исследований.

Литература

- Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiol. Clin.* 2014 Feb.;32(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
- Savarese G., Lund L.H. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Fail. Rev.* 2017 Apr.;3(1):7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016.25:2.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29–e39. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152.
- McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., et al. Erratum: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. J. Heart Fail.* 2013 Mar.;15(3):361–362.
- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K., et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation.* 2009 Jan. 27;119(3):480–486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259.
- Rafferty E.B. Haemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br. Heart J.* 1994;72(2 Suppl.):S44–S47. DOI: 10.1136/hrt.72.2_Suppl.S44.
- Ferrari L., Sada S. Efficacy of angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in patient with heart failure with a reduced ejection fraction. *Internal and Emergency Medicine.* 2015 Apr.;10(3):369–371. DOI: 10.1007/s11739-014-1173-5.
- Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F., Rose L.M., Rexrode K.M., Ruskin J.N., et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation.* 2003 Apr.;107(16):2096–2101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
- Packer D.L., Prutkin J.M., Hellkamp A.S., Mitchell L.B., Bernstein R.C., Wood F., et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation.* 2009 Dec. 1;120(22):2170–2176. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
- Cleland J.G.F., Daubert J.-C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006 Aug. 1;27(16):1928–1932. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl099.
- Steffel J., Robertson M., Singh J.P., Abraham W.T., Bax J.J., Borer J.S., et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: A subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 2015 Aug. 7;36(30):1983–1989. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242.
- Pappone C., Vicedomini G., Salvati A., Meloni C., Haddad W., Aviv R., et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Failure Reviews.* 2001 Jan.;6(1):55–60.
- Pappone C., Rosanio S., Burkhop D., Mika Y., Vicedomini G., Augello G., et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002;90(12):1307–1313. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0.
- Bers D.M. Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004;37(2):417–429. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.026.
- Mittmann C., Eschenhagen T., Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998 Aug.;39(2):267–275. DOI: 10.1016/S0008-6363(98)00139-4.
- Periasamy M., Huke S. SERCA pump level is a critical determinant of Ca²⁺ homeostasis and cardiac contractility. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001 Jun.;33(6):1053–1063. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1366.
- Currie S., Elliott E.B., Smith G.L., Loughrey C.M. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention-An in vivo perspective. *Pharmacol. Ther.* 2011 Aug.;131(2):204–220. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.006.
- Imai M., Rastogi S., Gupta R.C., Mishra S., Sharov V.G., Stanley W.C., et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *JACC.* 2007;49(21):2120–2128. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
- Gupta R.C., Mishra S., Rastogi S., Wang M., Rousso B., Mika Y., et al. Ca²⁺-binding proteins in dogs with heart failure: Effects of cardiac contractility modulation electrical signals. *Clinical and Translational Science.* 2009 Jun.;2(3):211–215. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00097.x.
- Rempis A., Greten T., Schäfer B.W., Hunziker P., Erne P., Katus H.A., et al. Altered expression of the Ca²⁺-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996;1313(3):253–257. DOI: 10.1016/0167-4889(96)00097-3.
- Butter C., Rastogi S., Minden H.-H., Meyhöfer J., Burkhoff D., Sabbah H.N. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *JACC.* 2008;51(18):1784–1789. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.036.
- Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Muñoz A., Kho C., Lee A., Mitsuyama S., et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature.* 2014;508(7497):531–535. DOI: 10.1038/nature13073.
- Chen H., Liu S., Zhao C., Zong Z., Ma C., Qi G. Cardiac contractility modulation improves left ventricular systolic function partially via miR-25 mediated SERCA2A expression in rabbit transaortic constriction heart failure model. *Journal of Thoracic Disease.* 2018;10(6):3899–3908. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.22.
- De Tombe P.P. Cardiac myofilaments: Mechanics and regulation. *J. Biomech.* 2003;36(5):721–730. DOI: 10.1016/S0021-9290(02)00450-5.
- Stix G., Borggrefe M., Wolpert C., Hindricks G., Kottkamp H., Böcker D., et al. FT Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur. Heart J.* 2004;25(8):650–655. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027.
- Borggrefe M.M., Lawo T., Butter C., Schmidinger H., Lunati M., Pieske B., et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008;29(8):1019–1028. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020.
- Kadish A., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am. Heart J.* 2011;161(2):329–337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.
- Abraham W.T., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 2011;17(9):710–717. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006.
- Schau T., Seifert M., Meyhfer J., Neuss M., Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13(10):1436–1444. DOI: 10.1093/europace/eur153.
- Kuschyk J., Roeger S., Schneider R., Streitner F., Stach K., Rudic B., et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int. J. Cardiol.* 2015;183(19592):76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
- Kloppe A., Lawo T., Mijic D., Schiedat F., Muegge A., Lemke B. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int. J. Cardiol.* 2013;209:291–295. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
- Yu C.-M., Chan J.Y.-S., Zhang Q., Yip G.W.K., Lam Y.-Y., Chan A., et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2009;2(12):1341–1349. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
- Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Чистюхин О.М., Бохан Н.С., Чичкова Т.Ю., Романова М.П., и др. Влияние модуляции сердечной сократимости

на синхронизацию контрактильности и деформацию миокарда левого желудочка: пилотное исследование. *Вестник аритмологии*. 2018;93:24–29. DOI: 10.25760/VA-2018-93-24-29.

34. Heger J., Schulz R., Euler G. Molecular switches under TGF β signalling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173(1):3–14. DOI: 10.1111/bph.13344.
35. Zhang Y., Huang X.-R., Wei L.-H., Chung A.C., Yu C.-M., Lan H.-Y. MiR-29b as a therapeutic agent for angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting TGF- β /Smad3 signaling. *Molecular Therapy*. 2014;22(5):974–985. DOI: 10.1038/mt.2014.25.
36. Zhang F., Dang Y., Li Y., Hao Q., Li R., Qi X. Cardiac contractility modulation attenuate myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad3 signaling pathway in a rabbit model of chronic heart failure. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(1):294–302. DOI: 10.1159/000445624.
37. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H.L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *J. Gen. Physiol.* 2005;125(3):257–271. DOI: 10.1085/jgp.200409177.

References

1. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiol. Clin.* 2014 Feb.;32(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
2. Savarese G., Lund L.H. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Fail. Rev.* 2017 Apr.;3(1):7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.
3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e39. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
4. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., et al. Erratum: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. J. Heart Fail.* 2013 Mar.;15(3):361–362.
5. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K., et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2009 Jan. 27;119(3):480–486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259.
6. Raftery E.B. Haemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br. Heart J.* 1994;72(2 Suppl.):S44–S47. DOI: 10.1136/hrt.72.2_Suppl.S44.
7. Ferrari L., Sada S. Efficacy of angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in patient with heart failure with a reduced ejection fraction. *Internal and Emergency Medicine*. 2015 Apr.;10(3):369–371. DOI: 10.1007/s11739-014-1173-5.
8. Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F., Rose L.M., Rexrode K.M., Ruskin J.N., et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003 Apr.;107(16):2096–2101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
9. Packer D.L., Prutkin J.M., Hellkamp A.S., Mitchell L.B., Bernstein R.C., Wood F., et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009 Dec. 1;120(22):2170–2176. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
10. Cleland J.G.F., Daubert J.-C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kaptenberger L., et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006 Aug. 1;27(16):1928–1932. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl099.
11. Steffel J., Robertson M., Singh J.P., Abraham W.T., Bax J.J., Borer J.S., et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: A subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 2015 Aug. 7;36(30):1983–1989. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242.
12. Pappone C., Vicedomini G., Salvati A., Meloni C., Haddad W., Aviv R., et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2001 Jan.;6(1):55–60.
13. Pappone C., Rosanio S., Burkhop D., Mika Y., Vicedomini G., Augello G., et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure second-

38. Rastogi S., Mishra S., Zacà V., Mika Y., Rouso B., Sabbah H.N. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology*. 2008;110(4):230–237. DOI: 10.1159/000112405.
39. Kötter S., Unger A., Hamdani N., Lang P., Vorgerd M., Nagel-Steger L., et al. Human myocytes are protected from titin aggregation-induced stiffening by small heat shock proteins. *J. Cell Biol.* 2014;204(2):187–202. DOI: 10.1083/jcb.201306077.
40. Franssen C., Kole J., Musters R., Hamdani N., Paulus W.J. α -B crystallin reverses high diastolic stiffness of failing human cardiomyocytes. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(3):e003626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003626.
41. Tschöpe C., Van Linthout S., Spillmann F., Klein O., Biewener S., Rempis A., et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HfpEF. *Int. J. Cardiol.* 2016;203:1061–1066. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.208.

- ary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002;90(12):1307–1313. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0.
14. Bers D.M. Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004;37(2):417–429. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.026.
15. Mittmann C., Eschenhagen T., Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998 Aug.;39(2):267–275. DOI: 10.1016/S0008-6363(98)00139-4.
16. Periasamy M., Huke S. SERCA pump level is a critical determinant of Ca $^{2+}$ homeostasis and cardiac contractility. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001 Jun.;33(6):1053–1063. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1366.
17. Currie S., Elliott E.B., Smith G.L., Loughrey C.M. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention-An in vivo perspective. *Pharmacol. Ther.* 2011 Aug.;131(2):204–220. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.006.
18. Imai M., Rastogi S., Gupta R.C., Mishra S., Sharov V.G., Stanley W.C., et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *JACC*. 2007;49(21):2120–2128. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
19. Gupta R.C., Mishra S., Rastogi S., Wang M., Rouso B., Mika Y., et al. Ca $^{2+}$ -binding proteins in dogs with heart failure: Effects of cardiac contractility modulation electrical signals. *Clinical and Translational Science*. 2009 Jun.;2(3):211–215. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00097.x.
20. Rempis A., Greten T., Schäfer B.W., Hunziker P., Erne P., Katus H.A., et al. Altered expression of the Ca $^{2+}$ -binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 1996;1313(3):253–257. DOI: 10.1016/0167-4889(96)00097-3.
21. Butter C., Rastogi S., Minden H.-H., Meyhöfer J., Burkhoff D., Sabbah H.N. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *JACC*. 2008;51(18):1784–1789. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.036.
22. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Muñoz A., Kho C., Lee A., Mitsuyama S., et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature*. 2014;508(7497):531–535. DOI: 10.1038/nature13073.
23. Chen H., Liu S., Zhao C., Zong Z., Ma C., Qi G. Cardiac contractility modulation improves left ventricular systolic function partially via miR-25 mediated SERCA2A expression in rabbit transaortic constriction heart failure model. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(6):3899–3908. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.22.
24. De Tombe P.P. Cardiac myofilaments: Mechanics and regulation. *J. Biomech.* 2003;36(5):721–730. DOI: 10.1016/S0021-9290(02)00450-5.
25. Stix G., Borggreffe M., Wolpert C., Hindricks G., Kottkamp H., Böcker D., et al. FT Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur. Heart J.* 2004;25(8):650–655. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027.
26. Borggreffe M.M., Lawo T., Butter C., Schmidinger H., Lunati M., Pieske B., et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008;29(8):1019–1028. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020.

27. Kadish A., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am. Heart J.* 2011;161(2):329–337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.
28. Abraham W.T., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 2011;17(9):710–717. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006
29. Schau T., Seifert M., Meyhofer J., Neuss M., Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13(10):1436–1444. DOI: 10.1093/europace/eur153.
30. Kuschyk J., Roeger S., Schneider R., Streitner F., Stach K., Rudic B., et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int. J. Cardiol.* 2015;183(19592):76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
31. Kloppe A., Lawo T., Mijic D., Schiedat F., Muegge A., Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int. J. Cardiol.* 2013;209:291–295. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
32. Yu C.-M., Chan J.Y.-S., Zhang Q., Yip G.W.K., Lam Y.-Y., Chan A., et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2009;2(12):1341–1349. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
33. Mamchur S.E., Khomenko E.A., Chistyukhin O.M., Bokhan N.S., Chichkova T.Yu., Romanova M.P., et al. Effect of cardiac contractility modulation on contractility synchronization and strain of the left ventricular myocardium: a pilot study. *Vestnik Aritmologii=Journal of Arrhythmology.* 2018;93:24–29 (In Russ.). DOI: 10.25760/VA-2018-93-24-29.
34. Heger J., Schulz R., Euler G. Molecular switches under TGFβ signalling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173(1):3–14. DOI: 10.1111/bph.13344.
35. Zhang Y., Huang X.-R., Wei L.-H., Chung A.C., Yu C.-M., Lan H.-Y. MiR-29b as a therapeutic agent for angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting TGF-β/Smad3 signaling. *Molecular Therapy.* 2014;22(5):974–985. DOI: 10.1038/mt.2014.25.
36. Zhang F., Dang Y., Li Y., Hao Q., Li R., Qi X. Cardiac Contractility modulation attenuate myocardial fibrosis by inhibiting TGF-β1/Smad3 signaling pathway in a rabbit model of chronic heart failure. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2016;39(1):294–302. DOI: 10.1159/000445624.
37. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H.L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *J. Gen. Physiol.* 2005;125(3):257–271. DOI: 10.1085/jgp.200409177.
38. Rastogi S., Mishra S., Zacà V., Mika Y., Rousso B., Sabbah H.N. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology.* 2008;110(4):230–237. DOI: 10.1159/000112405.
39. Kötter S., Unger A., Hamdani N., Lang P., Vorgerd M., Nagel-Steger L., et al. Human myocytes are protected from titin aggregation-induced stiffening by small heat shock proteins. *J. Cell Biol.* 2014;204(2):187–202. DOI: 10.1083/jcb.201306077.
40. Franssen C., Kole J., Musters R., Hamdani N., Paulus W.J. α-B crystallin reverses high diastolic stiffness of failing human cardiomyocytes. *Circulation: Heart Failure.* 2017;10(3):e003626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003626.
41. Tschöpe C., Van Linthout S., Spillmann F., Klein O., Biewener S., Rempis A., et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HfpEF. *Int. J. Cardiol.* 2016;203:1061–1066. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.208.

Информация о вкладе авторов

Рябов И.А. — сбор и анализ литературных данных, подготовка текста статьи.

Чичкова Т.Ю. — сбор и анализ литературных данных, подготовка текста статьи.

Мамчур С.Е. — разработка концепции, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Хоменко Е.А. — подготовка текста статьи.

Сведения об авторах

Рябов Илья Александрович, аспирант, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1226-8923.

E-mail: iluha601@gmail.com.

Чичкова Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@yandex.runfn.

Мамчур Сергей Евгеньевич*, д-р мед. наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei_mamchur@mail.ru.

Хоменко Егор Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Information about the authors

Ilya A. Ryabov, Graduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1226-8923.

E-mail: iluha601@gmail.com.

Tatiana Yu. Chichkova, M.D., Research Officer, Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@yandex.runfn.

Sergey E. Mamchur*, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Diseases Diagnosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei_mamchur@mail.ru.

Egor A. Khomenko, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Officer, Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Поступила 15.03.2019
Received March 15, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-33-38>
УДК 616.125.2+004.94]:616.12-008.313.2-089



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОЙ НАВИГАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ КАРТИРОВАНИЯ «АСТРОКАРД» (РОССИЯ) С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ИНТЕГРАЦИИ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

М.В. Яшков^{1*}, Е.А. Артюхина¹, А.Ю. Попов²,
В.А. Васин², А.Ш. Ревিশвили¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

² Акционерное общество «Медитек»,
105118, Российская Федерация, Москва, ул. Буракова, 6, стр. 2

Цель: представить первый опыт применения нового алгоритма интеграции компьютерной томографии (КТ) сердца системы навигации «Астрокард» (Россия) при выполнении радиочастотной абляции (РЧА) у пациентов с фибрилляцией (ФП) и трепетанием предсердий (ТП).

Материал и методы. Тридцати одному пациенту с ФП и двум пациентам с атипичным левопредсердным ТП была проведена электроанатомическая реконструкция левого предсердия (ЛП) и легочных вен (ЛВ) с режимом интеграции КТ сердца. У пациентов с ФП схема абляции включала антральную изоляцию ЛВ; при атипичном левопредсердном ТП осуществлялись линейные воздействия в зоне замедления проведения возбуждения. Продолжительность операции составляла $58 \pm 14,5$ мин, время флюороскопии 33 ± 8 мин.

Заключение. Функция слияния системы навигационного картирования «Астрокард» (Россия) дает точное сопоставление электроанатомической карты с КТ сердца, что позволяет минимизировать время флюороскопии и операции.

Ключевые слова:	радиочастотная абляция, навигационные системы, электроанатомическое инвазивное картирование, томография.
Конфликт интересов:	Попов А.Ю., Васин В.А. являются сотрудниками АО «Медитек» и отвечают за разработку системы навигации «Астрокард» (Россия).
Прозрачность финансовой деятельности:	источник финансирования научного исследования – бюджетное финансирование.
Для цитирования:	Яшков М.В., Артюхин Е.А., Попов А.Ю., Васин В.А., Ревিশвили А.Ш. Использование новой навигационной системы картирования «Астрокард» (Россия) с возможностью интеграции компьютерной модели левого предсердия для лечения фибрилляции и трепетания предсердий. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):33–38. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-33-38

THE USE OF THE NEW NAVIGATION SYSTEM “ASTROCARD” (RUSSIA) WITH THE ABILITY TO INTEGRATE THE COMPUTER MODEL OF THE LEFT ATRIUM FOR THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION AND FLUTTER

Maxim V. Yashkov^{1*}, Elena A. Artukhina¹, Alexander Yu. Popov²,
Vyacheslav A. Vasin², Amiran Sh. Revishvili¹

¹ A.V. Vishnevsky Institute of Surgery,
27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Joint Stock Company “Meditek”,
6, Burakova str., build. 2, Moscow, 105118, Russian Federation

Aim. The first experience of the application of the integration algorithm for computed tomography of the heart with the navigation system “Astrocard” (Russia) when performing radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation and flutter.

Material and Methods. A total of 31 patients with atrial fibrillation and two patients with atypical left atrial flutter were subjected to electroanatomical reconstruction of the left atrium and pulmonary veins with computed tomography of the heart. In patients with atrial fibrillation, an ablation scheme involved for antral isolation of the pulmonary veins. In patients with atypical left atrial flutter, linear ablation was applied in the area of slow conduction. The duration of the operation was 58±14.5 min, and the time of fluoroscopy was 33±8 min.

Conclusion. The merge function of the “Astrocard” navigation mapping system (Russia) provided an accurate comparison of the electroanatomical map with the computed tomography of the heart, which allowed us to minimize the time of fluoroscopy and the time of operation.

Keywords:	radiofrequency ablation, navigation systems, mapping systems, tomography.
Conflict of interest:	A.Yu. Popov and V.A. Vasin are employees of “Meditek” and are responsible for the development of the “Astrocard” navigation system (Russia).
Financial disclosure:	the source of funding for research is budget funding.
For citation:	Yashkov M.V., Artukhina E.A., Popov A.Yu., Vasin V.A., Revishvil A.Sh. The Use of the New Navigation System “Astrocard” (Russia) with the Ability to Integrate the Computer Model of the Left Atrium for the Treatment of Atrial Fibrillation and Flutter. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):33–38. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-33-38

Введение

В настоящее время проблема лечения и диагностики аритмий остается одной из актуальных тем современной кардиологии и аритмологии. Аритмии снижают качество жизни пациентов и могут стать причиной временной или стойкой утраты трудоспособности.

Самая распространенная форма нарушения ритма на данный момент – фибрилляция предсердий (ФП). Ее частота в общей популяции составляет 1–2%. Основным интервенционным вмешательством при этой форме аритмии является радиочастотная абляция (РЧА) легочных вен (ЛВ).

«Золотым стандартом» при интервенционном лечении ФП считается антральная изоляция ЛВ [1, 2], во время которой происходит создание непрерывных линейных воздействий вокруг устьев ЛВ. Конечными точками этой процедуры являются отсутствие электрической активности внутри изолированных вен и создание блокады выхода из ЛВ.

Флюороскопия предоставляет ограниченную информацию о строении и морфологии сердца и неполную оценку структур тканей миокарда, поэтому системы трехмерного электроанатомического картирования стали играть все более важную роль в процедуре катетерного лечения аритмий, особенно ФП и атипичного трепетания предсердий (ТП) [3].

На сегодняшний день для выполнения РЧА доступны различные системы электроанатомического картирования, каждая из которых имеет свои достоинства. Наиболее широко используемыми системами навигации являются CARTO 3 (Biosense-Webster, Irvine, CA, US), EnSite NavX (Abbott, USA), Rhythmia HDx (Boston Scientific, Marlboro, Massachusetts, USA). Однако в последние годы активно развиваются и отечественные разработки.

Электроанатомическая реконструкция не дает достаточно точного отображения индивидуальных особенностей внутрисердечных структур, устьев вен, предсердных ушек – все это создает трудности во время интервенционного вмешательства [3]. Для точных радиочастотных воздействий возникает необ-

ходимость в более детальной визуализации анатомии камеры сердца, которую можно достичь за счет интеграции компьютерного (КТ) или магнитно-резонансного (МРТ) изображения. Данная функция имеется практически во всех современных системах навигации.

Представляем первый опыт применения нового алгоритма интеграции КТ изображения левого предсердия (ЛП) в системы навигационного картирования «Астрокард» (Россия) для лечения пациентов с ФП и ТП.

Материал и методы

Радиочастотная изоляция ЛВ с применением нового алгоритма слияния с КТ навигационной системы «Астрокард» (Россия) была выполнена 33 пациентам: 31 (ж. 19, м. 12) с ФП и 2 (м. 2) с атипичным левопредсердным ТП.

Согласно внутреннему протоколу Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишнев-

ского Министерства здравоохранения Российской Федерации, всем пациентам перед интервенционным вмешательством по поводу лечения ФП/левопредсердного ТП проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ЛП и ЛВ. Полученные данные МСКТ обрабатывались на программном комплексе «Астрокард» (Россия) для дальнейшей интеграции изображения в систему навигации.

В условиях рентгеноперационной выполнялось электрофизиологическое исследование (ЭФИ). ЭКГ в 12 отведениях (в диапазоне 0,05–160 Гц) и интракардиальные электрограммы (с фильтром 30–700 Гц) регистрировались и записывались на 128-канальном комплексе для проведения внутрисердечных ЭФИ («Астрокард», Россия). Электроанатомическое инвазивное картирование осуществлялось с использованием навигационной системы «Астрокард» (Россия), основанной на регистрации электрического импеданса, для чего на грудную клетку устанавливалось 6 дополнительных навигационных электродов (рис. 1). В последующем всем пациентам выполнялась РЧА.

Для позиционирования внутрисердечных электродов проводилась пункция левой подключичной вены и правой бедренной вены по методике Сельдингера, для доступа к ЛП транс-септальная пункция.

В ходе операционного вмешательства через интродьюсер, размещенный в левой подключичной вене, устанавливался диагностический электрод в коронарный синус. Данный электрод является референтом для последующего построения электроанатомической модели ЛП.

Система навигации «Астрокард» (Россия) позволяет производить анатомическую реконструкцию любым электродом. Типы используемых катетеров определяются навигационной системой автоматически. После электроанатомической реконструкции ЛП выполнялось совмещение построенной модели с обработанным МСКТ изображением. Для этого на электроанатомической реконструкции и модели КТ выбирались референтные точки в разных плоскостях (рис. 2).

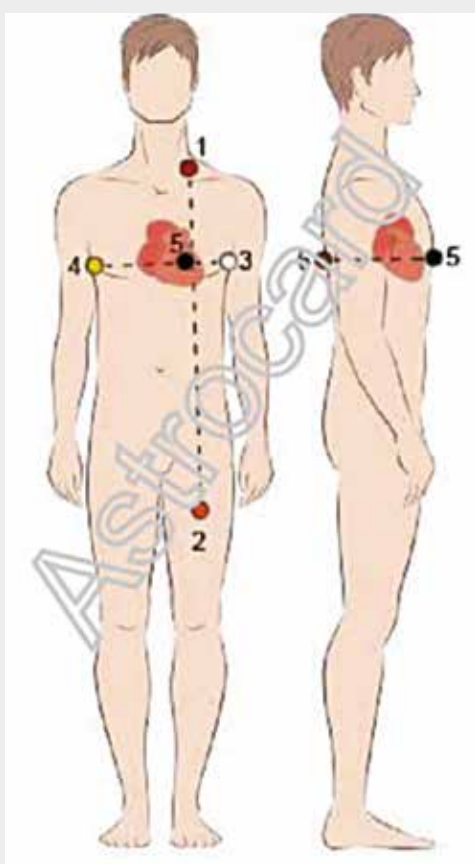


Рис. 1. Схема расположения навигационных электродов системы «Астрокард» (Россия) на поверхности тела пациента. Черный и коричневый электроды накладывались на переднюю и заднюю поверхности грудной клетки в области сердца; белый и желтый электроды по средней подмышечной линии слева и справа; красный – в левой надключичной области; оранжевый – на левом бедре.

Fig. 1. The layout of the navigation electrodes on the surface of the patient's body, the system "Astrocard" (Russia). Black and brown electrodes were placed on the anterior and posterior surfaces of the chest in the region of the heart. White and yellow electrodes were placed on the middle axillary line to the left and to the right. Red electrode was placed in the left supraclavicular region; orange electrode was placed on the left thigh.

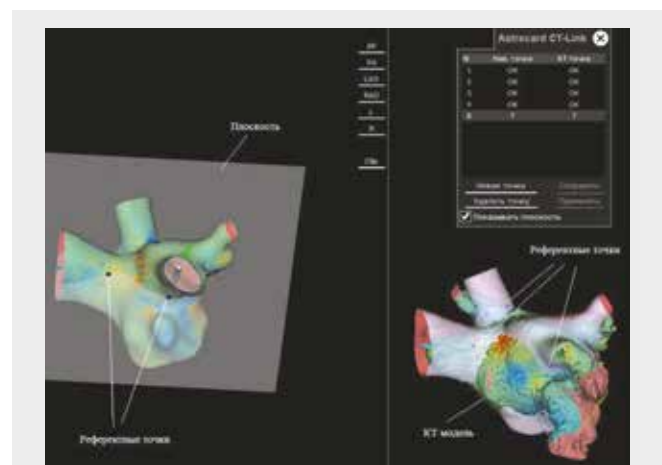


Рис. 2. Выбор точек для совмещения КТ изображения с реконструированной моделью. Плоскость строится среди двух точек. Astrocard CTLink – меню взятия референтных точек и информация об их количестве. КТ – модель КТ. Реконструкция – электроанатомическая модель. Референтные точки – точки для интеграции модели КТ и электроанатомической модели.

Fig. 2. The choice of points for combining CT images with a reconstructed model. Plane is built among two points. Astrocard CT-Link: menu for taking reference points and information about their number. CT: CT model. Reconstruction is electroanatomical model. Reference points are points for integrating the CT model and the electroanatomical model.

При отсутствии удовлетворительного сопоставления модели сердца с КТ изображением выбирались дополнительные референтные точки, и модели вновь сопоставлялись до полной интеграции КТ изображения (рис. 3).

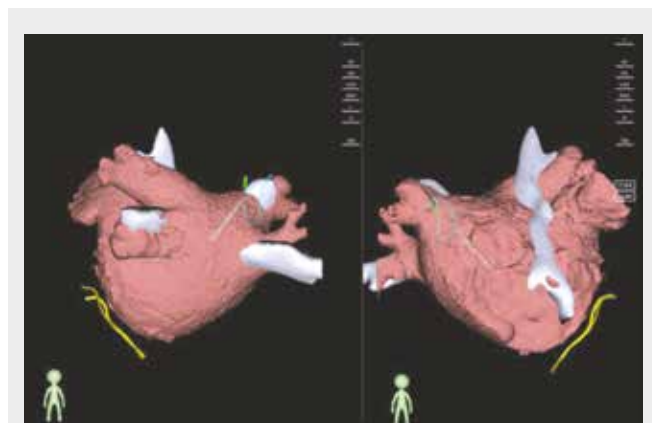


Рис. 3. Сопоставление КТ модели и анатомической реконструкции. Серым обозначена анатомическая реконструкция, цветным – КТ модель

Fig. 3. Fusion of the CT model and anatomical reconstruction. Gray indicates anatomical reconstruction; color indicates the CT model

Дальнейшие манипуляции в ЛП осуществлялись в уже интегрированной КТ модели. При необходимости строились активационные и амплитудные карты. При проведении РЧА ориентировались на следующие критерии: время воздействия (не менее 10 с), отсутствие смещения катетера (не более 3 мм) до предшествующей точки абляции, расстояние до поверхности эндокарда (не более 3 мм). Пациентам с ФП выполнялась антральная изоляция правых и левых ЛВ с верификацией отсутствия спайковой активности и блока выхода, при атипичном ТП построение активационной карты с последующим линейным воздействием в зоне замедленного проведения возбуждения.

Результаты

Во время выполнения антральной радиочастотной изоляции ЛВ отмечалось исчезновение спайковой активности в венах (рис. 4).

В восьми случаях произведена изоляция единого ствола левых ЛВ, в восьми выявлены сближенные левые ЛВ. У двух пациентов визуализирована третья добавочная вена справа, верифицирована ее изоляция. У пациентов с атипичным ТП после выполнения линейных воздействий в ЛП в областях замедления проведения возбуждения достигнуто восстановление синусового ритма.

Продолжительность процедуры при использовании режима совмещения с КТ сердца составила 33 ± 8 мин, время флюороскопии $58 \pm 14,5$ мин.

Обсуждение

В данном исследовании показана возможность трехмерного картирования камер сердца с помощью отечественной технологии «Астрокард» (Россия). Система дает возможность совмещать получаемую реконструкцию камер сердца с КТ мо-



Рис. 4. Интегрированная КТ модель после антральной абляции у пациента с ФП. Красным обозначены абляционные точки. ПВЛВ – правая верхняя легочная вена. ПНЛВ – правая нижняя легочная вена. Ушко ЛП – ушко левого предсердия. Желтым цветом обозначен диагностический электрод, расположенный в коронарном синусе

Fig. 4. Integrated CT model after antral isolation in a patient with atrial fibrillation. Red indicates ablation points. ПВЛВ – right superior pulmonary vein. ПНЛВ – right inferior pulmonary vein. Ушко ЛП – the appendage of the left atrium. Yellow color indicates the diagnostic electrode located in the coronary sinus

делью, полученной на дооперационном этапе. Комбинация КТ модели с активационной или амплитудной картами позволяет повысить точность и эффективность проведения интервенционного лечения при нарушениях ритма сердца. Управление катетером без применения флюороскопии и точность сопоставления реконструированной камеры сердца с КТ моделью значительно уменьшают время флюороскопии и общее время процедуры.

Во всех современных навигационных системах возможно применение функции совмещения с КТ/MPT: CartoMerge (BW), Rhythmia (BS), Navix Ensight (Abbott). В системе EnSite (Abbott, USA) принцип анатомической реконструкции работы основан на регистрации импеданса, что, с одной стороны, одновременно производит реконструкцию интересующей камеры сердца всеми позиционированными электродами, а с другой, – снижает точность картирования и зависит от стабильности референтных электродов [4].

Система навигации CARTO (Biosense-Webster) применяет технологию магнитной локализации для определения положения датчиков, которые встроены в диагностические и абляционные электроды. Во время интервенционного вмешательства под операционным столом располагается электромагнитная локационная панель, которая излучает серию магнитных полей и позволяет системе точно локализовать, записать и отобразить в реальном времени положение катетера для картирования [5]. Смещение и искажение электроанатомической карты за счет использования магнитных референтов и специальных электродов сводится к минимальному по сравнению с импедансными системами.

Система навигации Rhythmia (Boston Scientific) представляет собой гибридную систему, которая сочетает в себе методику магнитной локализации и технологию, основанную на

регистрации импеданса. Магнитная составляющая системы поддерживает навигационные катетеры со специальными магнитными датчиками, обеспечивая максимальную точность и эффективность во время картирования. Функция отслеживания импеданса катетеров позволяет выполнять радиочастотные воздействия, строить активационные, амплитудные карты любыми катетерами.

В ряде исследований показано, что при использовании системы CartoMerge (BW) эффективность радиочастотной изоляции ЛВ не улучшается, но время флюороскопии снижается [6, 7]. Однако применение функции КТ совмещения помогает при атипичной анатомии сердца, что было продемонстрировано при интервенционных вмешательствах у пациентов со сложной анатомией, например, у больных после операции Фонтена [8].

Согласно исследованию по оценке слияния МСКТ сердца и электроанатомической модели, изображения МСКТ могут быть точно объединены с системой трехмерного электроанатомического картирования. Процедуры катетерной абляции с различными интегрированными методами визуализации имеют преимущества [9].

В рандомизированном исследовании, оценивающем интерфейс работы двух систем (CartoMerge и NavX Fusion), несмотря на более быстрое совмещение КТ модели с электроанатомическим картированием при использовании системы CartoMerge, общее время процедуры и клинические результаты значимо не отличались [10].

Было доказано, что интеграция изображений МСКТ с электроанатомическим картированием значительно улучшает успех

антральной абляции по широкой области, что подтверждается отсутствием спайковой активности в ЛВ и наличием блока проведения. Кроме того, безопасность РЧА в отношении возникновения стеноза ЛВ повышается по сравнению с контрольной группой, в которой использовалось только обычное электроанатомическое картирование [11].

Совмещение МСКТ с электроанатомической реконструкцией с высокой точностью отображает реальную трехмерную анатомию ЛП и ЛВ и дает возможность визуализировать истинные анатомические отношения между пищеводом и ЛП [12].

Визуализация эндокардиальной поверхности при использовании внутрисердечной эхокардиографии способствует достижению лучшего слияния между изображением КТ/МРТ и электроанатомической картой (CartoMerge), при этом расхождение со стандартным методом слияния КТ/МРТ изображения составляет 1,2 мм [13].

Выводы

В представленной работе описан первый опыт использования интеграции КТ изображения ЛП в отечественной системе навигационного картирования «Астрокард» (Россия). Функция слияния дает точное сопоставление электроанатомической карты с МСКТ сердца, позволяет строить амплитудные, вольтажные карты, производить линейные воздействия при нестандартной анатомии ЛП и ЛВ, что минимизирует время флюороскопии и операции.

Литература / References

1. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998 Sept. 3;339(10):659–666. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003.
2. Pappone C., Rosanio S., Oreta G., Tocchi M., Gugliotta F., Vicedomini G., et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation.* 2000 Nov. 21;102(21):2619–2628.
3. Dickfeld T., Calkins H., Zviman M., Kato R., Meininger G., Lickfett L., et al. Anatomic stereotactic catheter ablation on three-dimensional magnetic resonance images in real time. *Circulation.* 2003;108(19):2407–2413. DOI: 10.1161/01.CIR.0000093191.05433.B0.
4. Derndorfer M., Pürerfellner H. High-density Mapping – Toy or Tool? *European Journal of Arrhythmia & Electrophysiology.* 2018;4(2):47–49. DOI: 10.17925/EJAE.2018.4.2.47.
5. Stabile G., Scaglione M., del Greco M., De Ponti R., Bongiorno M.G., Zoppo F., et al. Reduced fluoroscopy exposure during ablation of atrial fibrillation using a novel electroanatomical navigation system: a multicentre experience. *Europace.* 2012;14(1):60–65. DOI: 10.1093/europace/eur271.
6. Caponi D., Corleto A., Scaglione M., Blandino A., Biasco L., Cristoforetti Y., et al. Ablation of atrial fibrillation: does the addition of three-dimensional magnetic resonance imaging of the left atrium to electroanatomic mapping improve the clinical outcome? A randomized comparison of Carto-Merge vs. Carto-XP three-dimensional mapping ablation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2010;12(8):1098–1104. DOI: 10.1093/europace/euq107.
7. Vivek Y. Reddy. Mapping and Imaging. In: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 6th ed. Saunders; 2014:581–593. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2856-5.00060-1.
8. Pflaumer A., Deisenhofer I., Hausleiter J., Zrenner B. Mapping and ablation of atypical flutter in congenital heart disease with a novel three-dimensional mapping system (Carto Merge®). *Europace.* 2006 Feb.;8(2):138–139. DOI: 10.1093/europace/euj032.
9. Tops L.F., Bax J.J., Zeppenfeld K., Jongbloed M.R., Lamb H.J., van der Wall E.E., et al. Fusion of multislice computed tomography imaging with three-dimensional electroanatomic mapping to guide radiofrequency catheter ablation procedures. *Heart Rhythm.* 2005 Nov.;2(10):1076–1081. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.07.019.
10. Finlay M.C., Hunter R.J., Baker V., Richmond L., Goromonzki F., Thomas G., et al. A randomised comparison of Cartomerge vs. NavX fusion in the catheter ablation of atrial fibrillation: the CAVERN Trial. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2012 Mar.;33(2):161–169. DOI: 10.1007/s10840-011-9632-7.
11. Martinek M., Nesser H.-J., Aichinger J., Boehm G., Purerfellner H. Impact of integration of multislice computed tomography imaging into three dimensional electroanatomic mapping on clinical outcomes, safety, and efficacy using radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007 Sept. 25;30(10):1215–1223. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2007.00843.x.
12. Piorkowski C., Hindricks G., Schreiber D., Tanner H., Weise W., Koch A., et al. Electroanatomic reconstruction of the left atrium, pulmonary veins, and esophagus compared with the “true anatomy” on multislice computed tomography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3(3):317–327. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.11.027.
13. Rossillo A., Indiani S., Bonso A., Themistoclakis S., Corrado A., Raviele A. Novel ICE-guided registration strategy for integration of electroanatomical mapping with three-dimensional CT/MR images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009 Mar. 23;20(4):374–378. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01332.x.



Информация о вкладе авторов

Яшков М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Артюхина Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Яшков Максим Валерьевич*, сердечно-сосудистый хирург, аспирант отделения эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3997-8252.

E-mail: y.maksim541@gmail.com.

Артюхина Елена Александровна, д-р мед. наук, заведующая отделением эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Попов Александр Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, заместитель директора по науке Акционерного общества «Медитек».

E-mail: a_popov@astrocard-meditek.ru.

Васин Вячеслав Александрович, инженер-разработчик Акционерного общества «Медитек».

E-mail: vasin@astrocard-meditek.ru.

Ревишвили Амиран Шотаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1791-9163.

Попов А.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Васин В.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания.

Ревишвили А.Ш. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Information about the authors

Maxim V. Yashkov*, Cardiovascular Surgeon, Postgraduate Student of the Department of Endovascular and X-Ray Methods for the Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. ORCID 0000-0003-3997-8252.

E-mail: y.maksim541@gmail.com.

Elena A. Artukhina, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endovascular and X-Ray Methods for the Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Alexander Yu. Popov, Cand. Sci. (Phys. & Math.), Deputy Director for Science, Joint Stock Company "Meditek".

E-mail: a_popov@astrocard-meditek.ru.

Vyacheslav A. Vasin, Development Engineer, Joint Stock Company "Meditek".

E-mail: vasin@astrocard-meditek.ru.

Amiran Sh. Revishvili, M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. ORCID 0000-0003-1791-9163.

Поступила 15.02.2019
Received February 15, 2019



АССОЦИАЦИЯ РАЗМЕРОВ ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ СО СТРУКТУРНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.П. Гизатулина*, А.В. Павлов, Л.У. Мартьянова, И.В. Шорохова, Г.В. Колунин

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Цель исследования: изучение связи между выраженностью фиброза левого предсердия (ЛП) и структурно-функциональным состоянием левого желудочка (ЛЖ) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включены 56 пациентов с ФП (средний возраст – 57,1±8,4 лет, из них 25 женщин), в том числе 47 с пароксизмальной и 9 с персистирующей ФП, госпитализированных в клинику с целью первичной катетерной абляции (КА). Для оценки структурно-функционального состояния сердца выполнялась трансторакальная эхокардиокардиография. На основании расчетов индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ все пациенты были разделены на группы по типу геометрии ЛЖ: 1) нормальная геометрия ($n=27$): нормальный ИММЛЖ (≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин) и $ОТС \leq 0,42$; 2) концентрическое ремоделирование ($n=13$): нормальный ИММЛЖ и $ОТС > 0,42$; 3) концентрическая гипертрофия ($n=6$): увеличение ИММЛЖ и $ОТС > 0,42$; 4) эксцентрическая гипертрофия ($n=10$): увеличение ИММЛЖ и $ОТС \leq 0,42$. Оценка размеров фиброза ЛП была основана на выделении низковольтных зон ($< 0,5$ мВ) во время биполярного вольтажного электроанатомического картирования (ВЭК) как первого этапа КА. Рассчитывались следующие показатели: общая площадь фиброза (Sф), доля фиброза (%) от общей площади ЛП Sф (%), степень фиброза (по аналогии со шкалой оценки фиброза UTAH) и количество зон фиброза. У всех пациентов определялся уровень NT-proBNP в крови. Фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) была в норме у всех пациентов.

Результаты. С помощью анализа по Спирмену подтверждено наличие положительной связи Sф, Sф (%) с диаметром ЛП, ИММЛЖ и уровнем NT-proBNP, а также выявлена отрицательная связь Sф, Sф (%), степени фиброза ЛП с ФВЛЖ. Было установлено, что такой тип геометрии ЛЖ, как эксцентрическая гипертрофия ассоциируется со статистически значимо более высоким количеством зон фиброза по сравнению с нормальной геометрией сердца, в то время как при других типах геометрии статистически значимых различий показателей фиброза по сравнению с нормальной геометрией сердца не получено.

Заключение. Таким образом, выраженность фиброза ЛП ассоциирована с размерами ЛП, функциональным состоянием ЛЖ и типом геометрического ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, фиброз левого предсердия, ремоделирование левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Гизатулина Т.П., Павлов А.В., Мартьянова Л.У., Шорохова И.В., Колунин Г.В. Ассоциация размеров фиброза левого предсердия со структурным ремоделированием левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):39–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-39-46

ASSOCIATION OF LEFT ATRIAL FIBROSIS EXTENT WITH LEFT VENTRICULAR STRUCTURAL AND FUNCTIONAL REMODELLING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Tatiana P. Gizatulina*, Alexander V. Pavlov, Irina V. Shorokhova,
Leysan U. Martyanova, Grigorii V. Kolunin

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Aim. To investigate the relationships between left atrial (LA) fibrosis extent and left ventricular (LV) structural and functional status in patients (pts) with nonvalvular atrial fibrillation (AF).

Material and Methods. The study enrolled 56 pts (mean age 57.1 ± 8.4 years, 25 females), admitted to hospital for primary catheter ablation (CA), including 47 pts with paroxysmal AF and 9 pts with persistent AF. All pts had scheduled transthoracic echocardiography to measure size and volume of cardiac chambers and systolic and diastolic functions of the left ventricle. Based on the calculation of the LV mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT), we categorized all pts into 4 groups: (1) normal geometry ($n=27$); (2) concentric remodeling (normal LVMI and high RWT, $n=13$); (3) concentric hypertrophy (high LVMI and high RWT, $n=6$); and (4) eccentric remodeling (high LVMI and normal RWT, $n=10$). The assessment of LA fibrosis sizes was based on the allocation of low voltage zones (<0.5 mV) in the process of voltage electroanatomic mapping (VEM) as the first stage of CA. Following indicators were calculated: total square of fibrosis (Sf), % of fibrosis from the total LA square (Sf%), the degree of LA fibrosis (an analog of the UTAH score), and number of LA fibrosis zones. Level of NT-proBNP in blood was determined among other laboratory tests. All pts had preserved LV ejection fraction (LVEF).

Results. Results of the study confirmed positive relationships between Sf, Sf% and LA diameter, LVMI, and NT-proBNP level. Negative relationship was noted between Sf, Sf%, the UTAH degree and LVEF. Such LV geometry type as eccentric hypertrophy was associated with a higher number of LA fibrosis zones compared to the normal LV geometry, while significant differences in other types of geometry were not found.

Conclusion. Thus, LA fibrosis extent was associated with LA size, LV function, and LV geometric remodeling pattern.

Keywords:	atrial fibrillation, left atrial fibrosis, left ventricular remodeling, left ventricular diastolic dysfunction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Gizatulina T.P., Pavlov A.V., Shorokhova I.V., Martyanova L.U., Kolunin G.V. Association of Left Atrial Fibrosis Extent with Left Ventricular Structural and Functional Remodelling in Patients with Atrial Fibrillation. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):39–46. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-39-46

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся устойчивая аритмия [1], распространенность которой в популяции носит характер эпидемии [2]. У большой доли пациентов ФП развивается на фоне сохранной функции миокарда, что обуславливает необходимость ранней диагностики причин, предрасполагающих к ФП [3].

В патогенезе многих факторов риска развития ФП, включая возраст, артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, участвует нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [4]. Это объясняет параллельный рост диастолической дисфункции ЛЖ и заболеваемости ФП с увеличением возраста [5].

Обширная информация, основанная на клинических и экспериментальных исследованиях, подтверждает, что фиброз левого предсердия (ЛП) играет ключевую роль в появлении драйверов для поддержания и прогрессирования ФП [6, 7]. Ремоделируемая под влиянием патологических факторов ткань предсердий в результате фиброза, изменения толщины

стенки и ориентации мышечных волокон, анизотропии и электрического ремоделирования приобретает уникальные характеристики, обуславливающие формирование драйвера ФП по принципу синергизма [8].

Установлено, что фиброз ЛП может быть визуализирован с помощью вольтажного электроанатомического картирования (ВЭК) в процессе электрофизиологического исследования перед катетерной аблацией (КА), так как зоны низкого вольтажа, электрически немые, с фракционированными потенциалами, хорошо коррелируют с наличием предсердного фиброза или рубцов после хирургического вмешательства [6, 9].

Является доказанным тот факт, что эффективность КА при ФП зависит от выраженности фиброза ЛП [10], поэтому попытка предсказать размеры фиброза ЛП с помощью неинвазивных методов исследования перед КА является чрезвычайно актуальной [11], поскольку позволяет выбрать пациента с предполагаемой высокой эффективностью КА или, наоборот, решить вопрос в пользу консервативной терапии при ожидаемой низкой эффективности КА.

В последнее время все большее значение придается поиску предикторов фиброза ЛП с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), при этом основное внимание уделяется структурному ремоделированию ЛП [12]. Принимая во внимание тот факт, что в патогенезе ФП влияние факторов риска в первую очередь реализуется через диастолическую дисфункцию с последующим структурным ремоделированием ЛЖ, представилось целесообразным изучить корреляцию между выраженностью фиброза ЛП и показателями, характеризующими структурно-функциональное состояние ЛЖ.

Цель исследования: изучить ассоциацию размеров фиброза ЛП по данным ВЭК со структурным ремоделированием сердца у пациентов с неклапанной ФП.

Материал и методы

Данное пилотное исследование представляет собой часть проспективного исследования, целью которого является поиск предикторов эффективности первичной КА при неклапанной ФП у пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ). В анализ включены данные 56 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст $57,1 \pm 8,4$ лет), в том числе 25 женщин, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения первичной КА по поводу ФП.

Исходно всем пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца с помощью ЭхоКГ [13], а также диастолической функции ЛЖ, одобренными ASE и EACI [14]. Исследования выполнены с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с последующим сохранением данных и расчетом показателей, усредненных за три последовательных сердечных цикла. Тип геометрии ЛЖ определялся на основании расчетов индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС). Расчет ОТС ЛЖ производили по формуле: $2 \times \text{толщину задней стенки ЛЖ} \div \text{конечно-диастолический диаметр ЛЖ}$. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: 1) тип 1 (нормальная геометрия сердца): нормальный ИММЛЖ ($\leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин) и $\text{ОТС} \leq 0,42$; 2) тип 2 (концентрическое ремоделирование): нормальный ИММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,42$; 3) тип 3 (концентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и $\text{ОТС} > 0,42$; 4) тип 4 (эксцентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и $\text{ОТС} \leq 0,42$.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась только на синусовом ритме. Для определения диастолической функции ЛЖ из многочисленных исследуемых показателей [14] в данной работе представлены только те, в отношении которых получены статистически значимые результаты: максимальные скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) и позднего наполнения ЛЖ (А), отношение Е/А, скорости пика е' в области латерального (е' lateral) и медиального (е' septal) отделов фиброзного кольца митрального клапана, отношение Е/е'.

Всем пациентам в процессе первичной КА первым этапом выполнялось эндокардиальное биполярное ВЭК ЛП, после чего осуществлялась радиочастотная изоляция устьев легочных вен. Для проведения ВЭК использовались: 3-D навигационная система Carto 3 (Biosense Webster), картирующий аблационный электрод Thermocool Smart Touch или/и многополюсный циркулярный картирующий электрод Lasso NAV (Biosense Webster). Построение биполярной карты осуществлялось преимущественно в автоматизированном режиме с применением картирующего модуля Confidence или в мануальном режиме мето-

дом point by point. Анализ вольтажной карты ЛП проводился в послеоперационном периоде опытным электрофизиологом, не осведомленным о результатах ЭхоКГ. Область митрального клапана и устьев легочных вен не включались в расчет. Зоны низкого вольтажа определялись при амплитуде биполярного сигнала $< 0,5 \text{ мВ}$, как было предложено M.K. Stiles и соавт. [15]. Выделенные контрастным цветом (отличным от розового), они обводились по периметру с помощью модуля Area Measurement с последующим автоматическим расчетом площади фиброза ЛП (рис. 1). Рассчитывались следующие показатели: общая площадь фиброза (Sф) в см^2 (путем суммирования отдельных зон Sф (%)) – доля фиброза в (%) от общей площади ЛП, степень фиброза по аналогии со шкалой UTAH [11]: степень I – $< 5\%$, II – $\geq 5\% \leq 19\%$, III – $\geq 20\% \leq 35\%$, IV – $> 35\%$. Кроме того, учитывали количество зон фиброза как показатель распространенности и неоднородности аритмогенного субстрата.

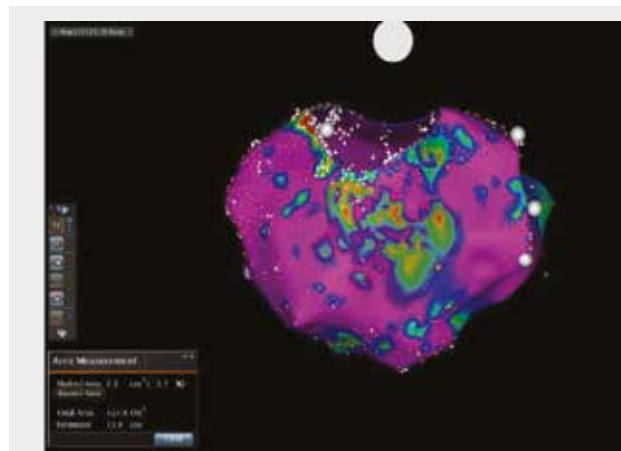


Рис. 1. Биполярная карта с выделением низковольтной зоны (выделено цветом, отличным от розового), соответствующей области фиброза

Fig. 1. Bipolar map showing low voltage zones (highlighted in a color other than pink), corresponding to left atrial fibrosis

Лабораторные исследования, выполненные всем пациентам до КА, кроме общеклинических, включали определение уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 for Windows. Ввиду малой численности выборки количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. При сравнении количественных показателей в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более независимых групп – критерий Краскала-Уоллиса с процедурой множественных сравнений. При сравнении качественных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристики	Показатели
Возраст (лет)	57,1±8,4
Женский пол, <i>n</i> (%)	25 (44,6)
Форма ФП: пароксизмальная, <i>n</i> (%)	47 (83,9)
персистирующая, <i>n</i> (%)	9 (16,1)
АГ, <i>n</i> (%):	28 (50)
Стадия: 1 (<i>n</i>)	3
2 (<i>n</i>)	22
3 (<i>n</i>)	3
Степень: 1 (<i>n</i>)	5
2 (<i>n</i>)	8
3 (<i>n</i>)	15
ИБС в сочетании с АГ, <i>n</i> (%), в том числе перенесенный инфаркт миокарда	20 (35,7)
Изолированная ФП, <i>n</i> (%)	1 (1,8)
Длительность анамнеза ФП:	8 (14,3)
менее 1 года (<i>n</i>)	5
от 1 года до 3 лет (<i>n</i>)	17
более 3 лет (<i>n</i>)	34
ХСН, <i>n</i> (%):	44 (78,6)
ФК I (<i>n</i>)	23
ФК II (<i>n</i>)	17
ФК III (<i>n</i>)	4
Нарушения углеводного обмена, <i>n</i> (%):	9 (16,1)
сахарный диабет (<i>n</i>)	3
нарушение толерантности к глюкозе (<i>n</i>)	5
нарушение гликемии натощак (<i>n</i>)	1
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%)	5 (8,9)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (средний балл), в том числе:	1,9
0 баллов (<i>n</i>)	4
1 балл (<i>n</i>)	16
2 балла (<i>n</i>)	20
3 балла (<i>n</i>)	12
4 балла (<i>n</i>)	3
5 баллов (<i>n</i>)	1
Число пациентов с классом симптомов ФП, EHRA (<i>n</i>):	18
IIA (<i>n</i>)	34
IIB (<i>n</i>)	4
III (<i>n</i>)	
NT-proBNP (пг/мл): (Ме [25; 75])	91,00 (33,20; 154,00)
<125 пг/мл, <i>n</i> (%)	35 (62)
>125 пг/мл, <i>n</i> (%)	21 (38)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс ХСН.
Note: AH – arterial hypertension; IHD – ischemic heart disease; CHF – chronic heart failure; f.c. – functional class of CHF.

С помощью сравнительного анализа в независимых выборках, а также корреляционного анализа Спирмена были исследованы связи между размером фиброза ЛП и клиническими данными. Не было получено статистически значимых различий показателей фиброза ЛП в зависимости от пола, наличия сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена, наличия анемии в анамнезе, присутствия хронической болезни почек. Отсутствовала связь показателей фиброза ЛП с возрастом, индексом массы тела, степенью ожирения, а также количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Несмотря на то, что статистически значимая связь между размерами фиброза и ФК ХСН отсутствовала, отмечена прямая связь Sf и Sf (%) с уровнем Nt-proBNP: $R=0,31$ и $R=0,30$ соответственно ($p<0,05$).

Наиболее выраженная, IV степень фиброза по шкале, аналогичной УТАН, регистрировалась чаще у пациентов с персистирующей формой ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП: 55,6 и 17,0% соответственно ($p=0,017$).

Для оценки ассоциации фиброза ЛП со структурно-функциональными особенностями сердца проведен корреляционный анализ между параметрами ЭхоКГ и показателями фиброза ЛП. Коэффициенты корреляции наиболее значимых связей представлены в таблице 2 (статистически значимые показатели выделены жирным шрифтом).

Была выявлена прямая связь размеров фиброза ЛП с диаметром правого предсердия (ПП) и ЛП, массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и систолическим давлением в легочной артерии и обратная связь между фиброзом ЛП и ФВЛЖ.

Таблица 2. Корреляционные связи показателей фиброза ЛП с данными ЭхоКГ

Table 2. Correlation of left atrial fibrosis extent with echocardiographic parameters

Показатели ЭхоКГ	Sf (см ²)	Sf (%)	Степень фиброза (УТАН)
Диаметр ЛП	0,38	0,36	0,35
Индекс диаметра ЛП	0,44	0,44	0,40
Объем ЛП	0,38	0,36	0,28
Индекс объема ЛП	0,42	0,41	0,29
Индекс объема ПП	0,29	0,33	0,26
СДЛА	0,29	0,29	0,23
ФВЛЖ	– 0,29	– 0,28	– 0,30
ММЛЖ	0,18	0,15	0,12
ИММЛЖ	0,30	0,27	0,23
Регургитация на ТК	0,29	0,30	0,28

Примечание: ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТК рег. – степень регургитации на трикуспидальном клапане. Жирным шрифтом выделены статистически значимые связи ($p<0,05$).

Note: LA – left atrium; RA – right atrium; SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery; LVE – left ventricular ejection fraction; LVMM – left ventricular myocardium mass; TV reg – degree of regurgitation on tricuspid valve. Significant values ($p<0,05$) are shown in bold.

Структурно-функциональные показатели сердца в зависимости от типов геометрии сердца представлены в таблице 3. Показатели пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (тип 1) рассматривались в качестве референсных. Пациенты с концентрической (тип 3) и эксцентрической гипертрофией (тип 4) отличались от типа 1 увеличением диаметра ЛП и наличием признаков гипертрофии ЛЖ. При этом пациенты с эксцентрической гипертрофией имели дополнительные отличия в виде увеличения размера и объемов ЛЖ, а также значимого тренда к более низкой ФВЛЖ.

Таблица 3. Структурно-функциональные показатели сердца и типы геометрии ЛЖ
Table 3. Structural and functional parameters of the heart and types of left ventricular geometry

Данные ЭхоКГ	Типы геометрии ЛЖ			
	Тип 1 (n=27)	Тип 2 (n=13)	Тип 3 (n=6)	Тип 4 (n=10)
ЛП, мм	39,0 (37,0; 44,0)	40,0 (38,0; 43,0)	46,0 (40,0; 47,0)*	43,5 (41,0; 46,0)*
КДО ЛП, мл	52,5 (40,5; 67,5)	61,7 (51,5; 73,0)#	70,2 (60,5; 85,0)#	76,0 (54,0; 80,0)#
Индекс объема ЛП, мл/м ²	28,3 (22,2; 34,9)	30,8 (26,6; 37,8)	35,3 (32,0; 38,7)#	37,4 (22,4; 39,7)
КСР ЛЖ, мм	31,0 (28,0; 34,0)	28,0 (26,0; 29,0)**	33,0 (29,0; 36,0)	33,0 (31,5; 35,5)#
КДР ЛЖ, мм	49,3 (48,0; 51,0)	45,0 (42,0; 48,0)**	52,0 (49,0; 53,0)#	51,5 (49,0; 56,0)*
КДО ЛЖ, мл	114,0 (105,0; 124,0)	91,0 (79,0; 105,0)**	111,0 (102,0; 128,0)	128,0 (116,5; 143,5)*
КСО ЛЖ, мл	36,0 (29,0; 42,0)	29,5 (24,5; 32,5)*	41,0 (33,0; 42,0)	47,0 (39,0; 52,5)*
МЖП, мм	10,0 (9,0; 11,0)	10,5 (10,0; 13,0)*	14,5 (12,0; 15,0)***	12,0 (12,0; 13,0)***
ЗСЛЖ мм	9,0 (8,0; 9,0)	11,0 (10,0; 11,0)***	12,0 (12,0; 13,0)***	10,0 (9,0; 11,0)**
ММЛЖ, г	158,0 (146,0; 174,0)	173,4 (146,0; 193,0)#	287,0 (234,0; 330,0)***	228,5 (198,0; 254,9)***
ИММЛЖ, г/м ²	83,0 (74,0; 92,0)	87,0 (77,8; 90,4)	135,5 (117,0; 150,5)***	101,9 (100,5; 121,0)***
ФВЛЖ, %	68,0 (63,0; 72,0)	69,0 (38,0; 43,0)	65,5 (63,0; 70,0)	61,0 (59,0; 69,0)#

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Статистическая значимость различий в сравнении с типом 1: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; # $p<0,1$.

Note: LV – left ventricle; LA – left atrium; LV EDV – left ventricular end-diastolic volume; LV ESD – left ventricular end-systolic diameter; LV EDD – left ventricular end-diastolic diameter; LV ESV – left ventricular end-systolic volume; IVS – interventricular septum; LV PW – left ventricular posterior wall; LVMM – left ventricular myocardium mass; LVEF – left ventricular ejection fraction. Significance of differences in comparison with type 1: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$; # $p<0.1$.

При сравнении размеров фиброза ЛП у пациентов с различными типами ремоделирования не было выявлено статистически значимых различий показателей фиброза ЛП, характеризующих площадь фиброза (табл. 4). Но при этом количество зон фиброза у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ было статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной ге-

ометрией сердца. Поскольку по данным анализа Спирмена имелась сильная прямая связь количества зон фиброза с Sf ($R=0,88$, $p<0,05$), а также с Sf (%) ($R=0,81$; $p<0,05$), можно сделать вывод о том, что эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ассоциируется с большей распространенностью и, вероятно, неоднородностью фиброза ЛП по сравнению с нормальной геометрией сердца.

Таблица 4. Показатели фиброза ЛП в зависимости от типов геометрии ЛЖ
Table 4. Indicators of left atrial fibrosis depending on the type of left ventricular geometry

Типы геометрии ЛЖ	Sf (см ²)	p	Sf (%)	p	Количество зон фиброза	p
Тип 1	9,1 (3,4; 16,9)		14,0 (4,86; 29,2)		4,0 (2,0; 4,0)	
Тип 2	9,0 (6,9; 28,0)	$p_{1-2}=0,5902$	15,2 (8,3; 36,6)	$p_{1-2}=0,7324$	4,0 (3,0; 5,0)	$p_{1-2}=0,6333$
Тип 3	9,0 (3,5; 23,0)	$p_{1-3}=0,4113$	13,6 (4,9; 34,3)	$p_{1-3}=0,4113$	3,5 (2,0; 5,0)	$p_{1-3}=0,9591$
Тип 4	19,9 (7,1; 4,5)	$p_{1-4}=0,1164$	27,8 (10,0; 37,8)	$p_{1-4}=0,1544$	5,0 (4,0; 5,0)	$p_{1-4}=0,0427$

Примечание: Sf – общая площадь фиброза левого предсердия (ЛП), Sf (%) – доля фиброза от общей площади ЛП.

Notes: Sf – total square of left atrium fibrosis; Sf (%) – % of fibrosis in relation to the total square of the left atrium.

Не было отмечено статистически значимой связи между показателями диастолической функции и размерами фиброза, тем не менее, выявлены различия показателей диастолической функции e' septal и e' lateral у больных с различными типами ремоделирования ЛЖ: у пациентов с типами ремоделирования 3 и 4 e' septal (см/с) и e' lateral (см/с) были ниже, чем у лиц с типом геометрии 1: e' septal соответственно $5,5\pm 24,0$; $6,3\pm 1,9$

и $8,5\pm 2,2$ ($p<0,01$), e' lateral соответственно $8,0\pm 3,8$; $8,2\pm 2,7$ и $11,3\pm 2,9$ ($p<0,01$), при этом E/e' только у пациентов с типом ЛЖ 3 был выше, чем при типе геометрии 1: $10,4\pm 2,8$ и $7,2\pm 1,6$ соответственно ($p<0,001$).

Таким образом, максимальная степень фиброза ЛП (>35%) чаще встречалась при персистирующей форме ФП, чем при пароксизмальной. Результаты исследования продемонстриро-

вали, что структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ связано как с размером и объемом ЛП, так и выраженностью фиброза в нем. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ ассоциируется с наиболее выраженным фиброзом ЛП, хотя нарушения диастолической функции ЛЖ отмечаются как при эксцентрической, так и концентрической гипертрофии ЛЖ.

Обсуждение

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что у большинства пациентов с ФП структурное и электрофизиологическое ремоделирование ЛП, обуславливающее развитие ФП, является следствием структурно-функциональных изменений ЛЖ, возникающих под действием таких факторов риска ФП, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения углеводного обмена, повышение массы тела, возраст и др., приводящих к диастолической дисфункции ЛЖ и связанному с ней структурному ремоделированию ЛЖ, что в последующем вызывает ухудшение систолической функции ЛЖ. Это подтверждается тем, что в нашем исследовании выраженность фиброза ЛП увеличивается не только с нарастанием размера и объема ЛП, но и с увеличением ММЛЖ, систолического давления в легочной артерии, степени регургитации на трехстворчатом клапане, а также со снижением ФВЛЖ. В большинстве случаев эти нарушения длительное время остаются бессимптомными и манифестируют только с появлением ФП. Наши рассуждения согласуются с выводами других авторов, указывающих на то, что фиброз миокарда ответственен за снижение эластических свойств миокарда с развитием диастолической дисфункции ЛЖ, ухудшением сократимости и формированием систолической дисфункции, развитием нарушений ритма сердца и ухудшением коронарного кровотока у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии [16, 17].

Таким образом, структурное ремоделирование ЛП является вторичным по отношению к патологическим изменениям в ЛЖ, проявляющимися изменением геометрии ЛЖ и последующим развитием сердечной недостаточности. М.А. Rosenberg и соавт. [4] объясняют это тем, что ЛП является тонкостенной структурой, и фиброз в нем развивается быстрее при повышении диастолического давления в ответ на повышение жесткости и снижение комплаенса ЛЖ. Наличие таких изменений подтверждает выявленная нами прямая связь между размером фиброза ЛП и уровнем NT-proBNP.

Представленные в исследовании особенности выраженности фиброза ЛП в зависимости от типов геометрии ЛЖ можно объяснить тем, что типы ремоделирования соответствуют различным стадиям развивающейся диастолической дисфункции и отражают длительность и тяжесть патологического процесса в ЛЖ, приводящего к фиброзу ЛП. Начальные признаки фиброза ЛП возникают уже на стадии концентрического ремоделирования, хотя современные ЭхоКГ-критерии оценки диастолической функции ЛЖ не всегда позволяют выявить признаки диастолической дисфункции ЛЖ на этом этапе [18], поэтому, вероятно, мы не обнаружили признаков диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов этой группы. У пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ, наряду с увеличением ММЛЖ и признаками диа-

столической дисфункции ЛЖ, выявлено статистически значимое увеличение диаметра ЛП; тем не менее, по нашим данным, по размерам фиброза ЛП они не отличаются от пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. Это может быть связано с наличием компенсаторных механизмов, препятствующих развитию систолической дисфункции ЛЖ. Другим объяснением может быть малая численность пациентов данной подгруппы. При эксцентрической гипертрофии ЛЖ к диастолической дисфункции присоединяются начальные проявления снижения систолической функции, что вызывает увеличение постнагрузки на ЛП и, соответственно, повышение конечно-диастолического давления в ЛП, приводящего к увеличению распространенности фиброза, в том числе и за счет прогрессирования ФП. Это подтверждается тем, что у пациентов с эксцентрической гипертрофией выявлено статистически значимо большее количество зон фиброза, которое коррелировало с площадью фиброза. При этом ФВЛЖ не выходила за пределы нормального уровня, но была ниже, чем у пациентов с нормальной геометрией сердца. Правомочность этих рассуждений подтверждает прямая связь Sf с уровнем систолического давления в легочной артерии, NT-proBNP и обратная связь с ФВЛЖ. Наши данные согласуются с результатами исследования Yuta Seko и соавт., которые обнаружили в крупной популяции госпитальных больных ассоциацию эксцентрической гипертрофии ЛЖ с более частым развитием ФП [19].

Сложнее трактовать тот факт, что у большой доли наших пациентов не отмечено изменений геометрии сердца, хотя выявлен фиброз ЛП, сопоставимый по размерам с типами ремоделирования 2 и 3. Одним из наиболее простых объяснений является мнение о существовании так называемой изолированной (lone) ФП [3], которую в последнее время связывают с наличием фиброзной предсердной кардиомиопатии [6]. Тем не менее, появляется все больше подтверждений того, что у пациентов с lone ФП также присутствуют начальные признаки диастолической дисфункции ЛЖ, которые можно выявить только с помощью более чувствительных методов исследования. В качестве одного из наиболее доступных в клинической практике можно назвать диастолический стресс-тест [14]. Перспективным неинвазивным методом, позволяющим выявить нарушения энергетического метаболизма еще до появления существенных структурных изменений в миокарде, является фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия [20, 21].

Заключение

Выраженность фиброза ЛП у пациентов с ФП связана с размерами ЛП, функциональным состоянием и типом геометрического ремоделирования ЛЖ. По предварительным данным нашего исследования, наиболее выраженный фиброз ЛП ассоциируется с эксцентрической гипертрофией ЛЖ.

Ограничения исследования

Небольшая численность подгрупп пациентов с различными типами ремоделирования ЛЖ не обеспечила достаточную статистическую мощность исследования.

Литература

1. Majeed A., Moser K., Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales. 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001;86:284–288. DOI: 10.1136/heart.86.3.284.
2. Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K., Hammill S.C., Gersh B.J. Epide-

miology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37:371–378.

3. Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T., Go A.S., Kalman J.M., Narayan S.M., et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:1715–1723. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.023.
4. Rosenberg M.A., Manning W.J. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation*. 2012;126:2353–2362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233.

5. Chen H.H., Lainchbury J.G., Senni M., Bailey K.R., Redfield M.M. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J. Card. Fail.* 2002;8:279–287.
6. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012;23(7):797–799. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x.
7. Gal P., Marrouche N.F. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur. Heart J.* 2017;38:14–19. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv514.
8. Hansen B.J., Zhao J., Csepe T.A., Moor B.T., Li N., Jayne L.A., et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur. Heart J.* 2015;36:2390–2401.
9. Piorkowski C., Hindricks G., Schreiber D., Tanner H., Weise W., Koch A., et al. Electroanatomic reconstruction of the left atrium, pulmonary veins, and esophagus compared with the “true anatomy” on multislice computed tomography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3:317–327.
10. Akoum N., Morris A., Perry D., Cates J., Burgon N., Kholmovski E., et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: An LGE-MRI Study. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2015;27(9):25–31. DOI: 10.4137/CMC.S22100.
11. Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S., Daccarett M., Haslam T.S., Badger C.T., et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2010;7:1475–1481. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.06.030.
12. Pilichowska-Paszkiel E., Baran J., Sygitowicz G., Sikorska A., Stec S., Kułakowski P., et al. Noninvasive assessment of left atrial fibrosis. Correlation between echocardiography, biomarkers, and electroanatomical mapping. *Echocardiography.* 2018;35(9):1326–1334. DOI: 10.1111/echo.14043.
13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;16(3):233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
14. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
15. Stiles M.K., John B., Wong C.X., Kuklik P., Brooks A.G., Lau D.H., et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: Characterizing the “second factor”. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(14):1182–1191. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.054.
16. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonidis J., Stroud R.E., Nietert P.J., Bradshaw A.D., et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015;131:1247–1259. DOI: 10.1161/circulationaha.114.013215.
17. Каретникова В.Н., Каштанова В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):88–93. DOI: 10.17116/terarkh201789188-93.
18. Алехин М.Н., Гришин А.М., Петрова О.А. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса. *Кардиология.* 2017;57(2):40–45. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.40-45.
19. Seko Y., Kato T., Haruna T., Izumi T., Miyamoto S., Nakane E., et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Scientific Reports.* 2018;8:63–66. DOI: 10.1038/s41598-018-24875-1.
20. Hudsmith L.E., Tyler D.J., Emmanuel Y., Petersen S.E., Francis J.M., Watkins H., et al. 31P cardiac magnetic resonance spectroscopy during leg exercise at 3 Tesla. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2009;25:819–826. DOI: 10.1007/s10554-009-9492-8.
21. Мазаев В.В., Стукалова О.В., Терновой С.К., Чазова И.Е. Оценка энергетического метаболизма миокарда у больных с гипертрофией левого желудочка на фоне артериальной гипертензии методом фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2013;3(1):36–42.

References

1. Majeed A., Moser K., Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales. 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart.* 2001;86:284–288. DOI: 10.1136/heart.86.3.284.
2. Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K., Hammill S.C., Gersh B.J. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37:371–378.
3. Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T., Go A. S., Kalman J.M., Narayan S.M., et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:1715–1723. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.023.
4. Rosenberg M.A., Manning W.J. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation.* 2012;126:2353–2362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233.
5. Chen H.H., Lainchbury J.G., Senni M., Bailey K.R., Redfield M.M. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J. Card. Fail.* 2002;8:279–287.
6. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012;23(7):797–799. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x.
7. Gal P., Marrouche N.F. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur. Heart J.* 2017;38:14–19. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv514.
8. Hansen B.J., Zhao J., Csepe T.A., Moor B.T., Li N., Jayne L.A., et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur. Heart J.* 2015;36:2390–2401.
9. Piorkowski C., Hindricks G., Schreiber D., Tanner H., Weise W., Koch A., et al. Electroanatomic reconstruction of the left atrium, pulmonary veins, and esophagus compared with the “true anatomy” on multislice computed tomography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3:317–327.
10. Akoum N., Morris A., Perry D., Cates J., Burgon N., Kholmovski E., et al. Substrate modification is a better predictor of catheter ablation success in atrial fibrillation than pulmonary vein isolation: An LGE-MRI Study. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2015;27(9):25–31. DOI: 10.4137/CMC.S22100.
11. Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S., Daccarett M., Haslam T.S., Badger C.T., et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2010;7:1475–1481. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.06.030.
12. Pilichowska-Paszkiel E., Baran J., Sygitowicz G., Sikorska A., Stec S., Kułakowski P., et al. Noninvasive assessment of left atrial fibrosis. Correlation between echocardiography, biomarkers, and electroanatomical mapping. *Echocardiography.* 2018;35(9):1326–1334. DOI: 10.1111/echo.14043.
13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;16(3):233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
14. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

15. Stiles M.K., John B., Wong C.X., Kuklik P., Brooks A.G., Lau D.H., et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: Characterizing the “second factor”. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(14):1182–1191. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.054.
16. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J., Stroud R.E., Nietert P.J., Bradshaw A.D., et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015;131:1247–1259. DOI:10.1161/circulationaha.114.013215.
17. Karetnikova V.N., Kashtalov V.V., Kosareva S.N., Barbarash O.L. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Terapevticheskiy arkhiv=Therapeutic Archive.* 2017;89(1):88–93 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789188-93.
18. Alekhin M.N., Grishin A.M., Petrova O.A. The evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography in patients with preserved ejection fraction. *Kardiologiya.* 2017;57(2):40–45 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2017.2.40-45.
19. Seko Y., Kato T., Haruna T., Izumi T., Miyamoto S., Nakane E., et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Scientific Reports.* 2018;8:63–66. DOI: 10.1038/s41598-018-24875-1.
20. Hudsmith L.E., Tyler D.J., Emmanuel Y., Petersen S.E., Francis J.M., Watkins H., et al. ³¹P cardiac magnetic resonance spectroscopy during leg exercise at 3 Tesla. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2009;25:819–826. DOI: 10.1007/s10554-009-9492-8.
21. Mazaev V.V., Stukalova O.V., Ternovoy S.K., Chazova I.E. Magnetic resonance spectroscopy in hypertensives with left ventricle hypertrophy – assessment of energy metabolism. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2013;3(1):36–42 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Гизатулина Т.П. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Павлов А.В. – обработка электроанатомических карт и расчет показателей фиброза левого предсердия, оформление иллюстраций к статье, критическая проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Гизатулина Татьяна Прокопьевна*, д-р мед. наук, заведующий отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Павлов Александр Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1458-453X.

E-mail: PavlovAV@infarkta.net.

Шорохова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: Shorokhova@yandex.ru.

Мартыанова Лейсан Ульфатовна, младший научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, врач-кардиолог консультативного отделения, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2497-0621.

E-mail: MartyanovaLU@infarkta.net.

Колунин Григорий Владимирович, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний № 2, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9376-897X.

E-mail: angio@infarkta.net.

Мартыанова Л.У. – получение, ведение электронной базы данных, статистический анализ клинических данных и результатов инструментальных исследований, участие в оформлении статьи.

Шорохова И.В. – получение данных ЭхоКГ, расчет и анализ показателей, их интерпретация.

Колунин Г.В. – проведение и анализ данных электроанатомического картирования, участие в интерпретации результатов.

Information about the authors

Tatiana P. Gizatulina*, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4472-8821.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Alexandr V. Pavlov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Cardiovascular Surgeon of the Department of X-Ray Surgical Methods for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Disease No. 2, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1458-453X.

E-mail: PavlovAV@infarkta.net.

Irina V. Shorokhova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Doctor of Ultrasound Diagnostics, Department of Ultrasound Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

E-mail: Shorokhova@yandex.ru.

Leysan U. Martyanova, M.D., Junior Research Scientist, Heart Rhythm Disturbances Department of Scientific Division of Instrumental Research Methods; Cardiologist of the Advisory Department, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2497-0621.

E-mail: MartyanovaLU@infarkta.net.

Grigori V. Kolunin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-Ray Surgical Methods for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Disease No. 2, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9376-897X.

E-mail: angio@infarkta.net.

Поступила 15.03.2019

Received March 15, 2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-47-53>
УДК 616.12-008.313-039.4-02:616.831-005.1-021.3-06



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ ПРИ КРИПТОГЕННОМ ИНСУЛЬТЕ ПО ДАННЫМ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ МОНИТОРОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.Е. Мамчур^{1*}, Э.А. Иваницкий², О.М. Поликутина¹, Т.Ю. Чичкова¹,
И.Н. Мамчур¹, М.П. Романова¹, Е.А. Хоменко¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650000, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660020, Российская Федерация, Красноярск, ул. Караульная, 45

Цель исследования: изучить эффективность длительного инвазивного и неинвазивного мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) в сравнении со стандартным наблюдением в выявлении бессимптомной мерцательной аритмии у больных криптогенным инсультом.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование с участием двух центров были включены 36 пациентов, перенесших криптогенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и не имеющих в анамнезе мерцательной аритмии и устойчивых предсердных тахикардий. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 к одной из трех стратегий мониторинга. В группе I ($n=12$) проводилось стандартное наблюдение, в группе II ($n=12$) использовались имплантируемые кардиомониторы (ИКМ), в группе III ($n=12$) осуществлялось неинвазивное амбулаторное мониторингирование (НАМ) ЭКГ. Первичной конечной точкой явилось время до первой детекции фибрилляции предсердий (ФП), трепетания предсердий (ТП) или предсердной тахикардии (ПТ). Пациенты из группы I обследовались при плановых и внеплановых визитах; при этом амбулаторное мониторингирование ЭКГ выполнялось им через 28 дней и один год после включения в исследование. Пациентам группы II имплантировались устройства Reveal XT (Medtronic, США) с ежедневной передачей данных в систему CareLink Network. В группе III для НАМ использовалось устройство Spyder (WEB Biotechnology, Сингапур) на срок до 28 суток.

Результаты. Частота выявления ФП/ТП/ПТ в течение первых 28 дней наблюдения не имела статистически значимых различий между группами I, II и III: 0 (0%), 1 (8%) и 2 (17%) случая соответственно, $p=0,537$. Всего в группах I, II и III за год наблюдения было зарегистрировано 1 (8%) 6 (50%) и 2 (17%) эпизода ФП/ТП/ПТ, $p=0,0486$. Среднее время от включения в исследование до детектирования первого эпизода ФП/ТП/ПТ во всех группах составило 67 (15; 97) дней. В группах II и III первый эпизод нарушения ритма был зафиксирован устройствами для мониторингирования на 24-й и 6-й дни соответственно. В большинстве случаев эпизоды аритмии, выявленные посредством пролонгированного мониторинга, были асимптомными. Повторные инсульты или ТИА имели место в группах I и III (по одному случаю) и не встречались ни в одном случае в группе с ИКМ. При анализе подгрупп было установлено, что более высокая частота обнаружения ФП/ТП/ПТ была ассоциирована с перенесенным инсультом, оценкой по шкале CHADSVACS более 2 баллов и артериальной гипертензией. За 12 мес. наблюдения среднее значение бремени ФП в группе II равнялось 0,4 ч (0,2; 0,5) в сутки (1,6%). У пациентов, перенесших повторный инсульт, оно составило 3,2% в сравнении с 0,9% у остальных пациентов.

Выводы. ИКМ превосходят стандартный мониторинг и применение пролонгированных наружных ЭКГ-регистраторов в детекции асимптомной ФП у пациентов с криптогенным инсультом.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, пролонгированный ЭКГ-мониторинг, имплантируемый петлевой регистратор.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0546-2015-0013.

Для цитирования:

Мамчур С.Е., Иванецкий Э.А., Поликутина О.М., Чичкова Т.Ю., Мамчур И.Н., Романова М.П., Хоменко Е.А. Эффективность выявления мерцательной аритмии при криптогенном инсульте по данным имплантируемых мониторов электрокардиограммы: пилотное исследование. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(2):47–53. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-47-53>

EFFICACY OF ATRIAL FIBRILLATION DETECTION IN CRYPTOGENIC STROKE ACCORDING TO DATA OF IMPLANTABLE LOOP RECORDERS: PILOT STUDY

Sergey E. Mamchur^{1*}, Eduard A. Ivaniitskiy², Olga M. Polikutina¹,
Tatiana Yu. Chichkova¹, Irina N. Mamchur¹, Maria P. Romanova¹,
Egor A. Khomenko¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy bulv., Kemerovo, 650000, Russian Federation

² Federal Center for Cardiovascular Surgery,
45, Karaulnaya str., Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation

Aim. To estimate the efficacy of invasive and non-invasive long-term ECG monitoring in comparison with conventional follow-up for the detection of silent atrial fibrillation (AF)/atrial flutter (AFL)/atrial tachycardia (AT) in patients with a cryptogenic stroke.

Methods. The randomized, prospective, two-center study enrolled 36 patients who suffered cryptogenic stroke (CS) or transient ischemic attack (TIA) without past history of AF/AFL/AT. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio to one of the three ECG monitoring strategies: standard arrhythmia monitoring (group I, $n=12$), ECG-monitoring with implantable loop recorder (group II, $n=12$), and ambulatory noninvasive ECG monitoring (group III, $n=12$). The primary endpoint was the time to the first detection of AF/AFL/AT. Patients, assigned to the group I, underwent an assessment at scheduled and unscheduled visits and received ambulatory ECG monitoring 28 days and 1 year after randomization. Patients in the group II underwent implantation of Reveal XT (Medtronic, USA) with the daily remote data transmission to CareLink Network. In the group III, for long-term external monitoring, Spyder system (WEB Biotechnology, Singapore) was used for up to 28 days.

Results. During the first 28 days of observation, there were no significant differences in AF detection rates between groups I, II, and III: 0 (0%), 1 (8%), and 2 (17%) cases, respectively, $p=0.537$. During the year of observation, AF/AFL/AT episodes were detected in 1 case (8%) in the group I, 6 cases (50%) in the group II, and 2 cases (17%) in the group III, $p=0.0486$. The mean time from enrollment into the study to detection of the first AF/AFL/AT episode was 67 days (15; 97) in all groups. In the groups II and III, the first arrhythmia episodes were detected by monitoring devices on days 24 and 6, respectively. In most cases, arrhythmia episodes detected by long-term monitoring were asymptomatic. Recurrent stroke or TIA events occurred in group I and III (1 case in each group), but not in the group with implantable cardiac monitors. Subgroup analysis showed that significantly higher AF/AFL/AT detection rate was associated with stroke, CHA₂DS₂VASc score ≥ 2 , and the presence of hypertension. For the 12 months of follow-up, the mean AF burden in the group II was 0.4 (0.2; 0.5) hours per day (1.6%). In the patients with recurrent stroke, AF burden was 3.2% compared to 0.9% in the rest of patients.

Conclusion. Detection of silent AF with implantable cardiac monitors is superior to standard and long-term external monitoring in cryptogenic stroke patients.

Keywords:

atrial fibrillation, long-term ECG monitoring, implantable loop recorder.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

the work was performed with support of the integrated program for basic scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences in a framework of fundamental topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2015-0013.

For citation:

Mamchur S.E., Ivaniitskiy E.A., Polikutina O.M., Chichkova T.Yu., Mamchur I.N., Romanova M.P., Khomenko E.A. Efficacy of Atrial Fibrillation Detection in Cryptogenic Stroke According to Data of Implantable Loop Recorders: Pilot Study. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(2):47–53. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-47-53>

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении и диагностике фибрилляции предсердий (ФП), антикоагулянтная терапия остается важнейшим компонентом лечения, сокращающим частоту развития тромбоэмболий на 64% [1]. Высокая распространенность асимптомных и малосимптомных форм ФП представляет серьезной проблемой, так как нередко тромбоэмболическое событие является первым проявлением заболевания. Известно, что кардиоэмболические инсульты характеризуются большей тяжестью. По данным Фрамингемского исследования, смертность в течение 1 мес. после такого инсульта равна 24% [2]. В то же время кумулятивный риск повторного инсульта через 1 год составляет 8,0%, а через 4 года – 18,1% [3]. Единственным методом, способным решить данную проблему и предотвратить развитие повторных событий, считается пролонгация сроков мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ). При этом чем больше срок мониторингирования, тем выше процент выявления аритмии [4].

Применение новых технологий, таких как имплантируемые петлевые регистраторы ЭКГ, а также устройства, предназначенные для неинвазивного мониторингирования, несмотря на очевидные преимущества, в реальной практике лимитировано. А изучение и сравнение эффективности различных стратегий ЭКГ мониторингирования среди пациентов, перенесших криптогенный инсульт, является перспективным направлением современной кардиологии.

Цель исследования: изучить эффективность длительного амбулаторного инвазивного и неинвазивного мониторингирования ЭКГ в сравнении с традиционной тактикой в выявлении

бессимптомной мерцательной аритмии у больных криптогенным инсультом.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Все пациенты подписали информированное согласие.

В проспективное двухцентровое рандомизированное исследование были включены 36 пациентов, перенесших криптогенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) три или более месяцев тому назад. Всем пациентам в госпитальном периоде выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных и интракраниальных артерий, суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) для исключения внутрисердечного тромбоза и наличия открытого овального окна, магнитно-резонансная (МРТ) или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга с контрастированием. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 к одной из трех стратегий мониторинга. В группе I ($n=12$) проводилось стандартное наблюдение, в группе II ($n=12$) использовались имплантируемые кардиомониторы (ИКМ), в группе III ($n=12$) осуществлялось неинвазивное амбулаторное мониторирование (НАМ) ЭКГ. Исследование не могло быть ослепленным, поскольку пациенты и врачи не могли не знать, какое именно устройство используется для мониторингирования ЭКГ. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Table. Baseline patient characteristics

Показатели /Parameters	Группа I/ Group I, $n=12$	Группа II/ Group II, $n=12$	Группа III/ Group III, $n=12$	p
Возраст, лет/Age (y), Me (Lq; Uq)	60 (54; 68)	63 (55; 69)	62 (52; 67)	0,534
Пол, м./ж./Sex, male/female, n (%)	8 (67)/4 (33)	7 (58)/5 (42)	7 (58)/5 (42)	0,368
Открытое овальное окно/Patent foramen ovale	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Инсульт/Stroke	10 (83)	11 (92)	11 (92)	0,755
ТИА/Transient ischemic attack (TIA)	2 (17)	1 (8)	1 (8)	
Оценка по модифицированной шкале Rankin ¹ /Modified Rankin ¹ scale score	2,1 (1,8; 2,2)	1,9 (1,7; 2,2)	2,0 (1,7; 2,2)	0,452
Оценка по шкале NIHSS ² /NIHSS ² score	2,4 (0,4; 2,9)	2,1 (0,6; 2,7)	2,4 (0,5; 2,8)	0,241
Артериальная гипертензия /Hypertension, n (%)	8 (66,7)	9 (75)	8 (66,7)	0,880
Сахарный диабет/Diabetes mellitus, n (%)	2 (16,6)	2 (16,6)	3 (25)	0,840
Гиперхолестеринемия/Hypercholesterolemia, n (%)	4 (33,3)	4 (33,3)	5 (41,7)	0,990
ИБС/CAD, n (%)	1 (8,3)	2 (16,6)	1 (8,3)	0,755
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ Vasc/ CHA2DS2Vasc score	3,1 (2,7; 3,4)	3,2 (2,8; 3,4)	3,0 (2,6; 3,3)	0,349
Оценка по шкале HASBLED/HASBLED score	2,9 (2,6; 3,2)	3,0 (2,6; 3,3)	2,8 (2,5; 3,0)	0,215
Прием антиагрегантов/ Antiplatelet therapy	12 (100)	12 (100)	11 (92)	0,358

Примечание: ¹ Оценка по шкале Rankin варьирует от 0 до 6, где 0 – отсутствие симптомов, 6 – смерть. ² Оценка по шкале NIHSS варьирует от 0 до 42 и применяется для определения неврологического дефицита.

Note: ¹Modified Rankin scale is coded from 0 (no symptoms at all) to 6 (death). ²NIHSS2 score is coded from 0 to 42 and is used to quantify functional outcome.

Первичной конечной точкой считалось время первой детекции ФП, трепетания предсердий (ТП) или предсердной тахикардии (ПТ), а также изменение в назначении оральных антикоагулянтов (ОАК). Вышеназванные виды аритмий были объединены, во-первых, в связи с их одинаковой эмбологенностью, а во-вторых, из-за слабой способности алгоритмов ИКМ дифференцировать их между собой.

Критерии включения: возраст старше 40 лет, установленный диагноз инсульта или ТИА, подтвержденный данными МРТ или МСКТ. Инсульт классифицировался как криптогенный после всестороннего обследования, включавшего в себя ЭКГ в 12 отведениях, СМЭКГ, ЧПЭхоКГ, коагулограмму, транскраниальную доплерографию и УЗИ экстракраниальных артерий головного мозга. Пациенты с ТИА включались в исследование только в том случае, если они имели афазию, слабость конечностей или гемипарез. Критерии исключения: ФП, ТП или ПТ в анамнезе, противопоказания для ОАК, наличие имплантированного антиаритмического устройства.

Пациенты из группы I обследовались при плановых и внеплановых визитах, амбулаторное мониторирование ЭКГ выполнялось им через 28 дней и 1 год после включения в исследование.

Пациентам группы II имплантировались устройства Reveal XT (Medtronic, США), подключенные к системе удаленного мониторинга CareLink. Имплантация ИКМ осуществлялась под местной анестезией с применением 1%-го лидокаина. Место для имплантации выбиралось в соответствии с рекомендациями производителя: амплитуда зубца R на экране программатора 0,2 мВ и более, не менее чем в два раза превышающая амплитуду зубцов Т и Р. В 11 случаях ИКМ имплантировался под кожу передней поверхности грудной клетки, в одном случае – под молочную железу доступом по передней подмышечной линии. Кожа ушивалась наглухо внутрикожным швом, затем качество записи ЭКГ вновь тестировалось, в том числе в вертикальном и горизонтальном положениях, а также при движениях ипсилатеральной верхней конечности. Пациенты выписывались на третьи сутки после имплантации.

Каждому обследуемому выдавался модуль пациента – портативное устройство с питанием от батарей, предназначенное для телеметрической связи с ИКМ и позволяющее пациентам самостоятельно инициировать запись фрагмента в память кардиомонитора при появлении симптомов ФП.

Автоматическая детекция ФП/ТП/ПТ осуществлялась при помощи внутреннего алгоритма ИКМ, основанного на анализе дисперсии интервалов RR и детекции зубца Р. Выполнение анализа занимает 2 мин, после чего в случае удовлетворения ЭКГ критериям алгоритма фрагмент записывается в память устройства. ИКМ может записать до 14 эпизодов ФП, после чего в случае возникновения новых эпизодов ФП происходит повторная запись эпизода, при этом из памяти стирается самый первый из записанных эпизодов. Самый продолжительный эпизод (более 10 мин) всегда сохраняется в памяти устройства. Каждую ночь устройство при помощи системы удаленного мониторинга CareLink передает на облачный сервер фрагмент из последних 10 с наиболее длительного пароксизма ФП. Кроме того, возможна индуцированная пациентом удаленная передача данных в систему CareLink. Дополнительные параметры программирования ИКМ включали в себя: брадикардию (четыре последовательных интервала брадикардии с частотой сердечных сокращений ЧСС < 30 уд./мин) и паузы 3 с и более, тахикардию (более 16 последовательных интервалов с ЧСС > 160 уд./мин), частую желудочковую тахикардию (30 из 40 последовательных интервалов с RR 260 мс и менее, 16 последовательных эпизодов желудочковой тахикардии

с RR 340 мс и менее, а также записанные вручную эпизоды (3 по 7,5 мин).

Для пациентов группы II плановые визиты были назначены через 28 дней и 1 год после включения в исследование.

В группе III для HAM использовалось устройство Spyder (WEB Biotechnology, Сингапур), которое устанавливалось на срок до 28 суток (2 раза по 14, что связано с техническими ограничениями самого устройства) или до тех пор, пока сам пациент не отказывался продолжать его носить. Устройство HAM анализирует три отведения ЭКГ, из которых автоматически выбирает для записи одно наиболее высокоамплитудное и наименее зашумленное. В процессе мониторинга оно непрерывно транслирует данные по протоколу Bluetooth на любой смартфон под управлением ОС Android, который, в свою очередь, через сеть 3G или LTE непрерывно передает данные в зашифрованном виде на облачный сервер, с которого их может считать и проанализировать врач в режиме реального времени. Пациент также может самостоятельно в любой момент увидеть свою ЭКГ на экране смартфона, используя специальное приложение, а также, нажав на специальную кнопку, вручную передать на сервер информацию о наличии у него в этот момент симптомов ФП. По окончании анализа пациенту выдается автоматизированное заключение. Таким образом, в отличие от ИКМ, при использовании HAM врач имеет возможность проанализировать ЭКГ пациента в любой момент времени, а не только при визите пациента в клинику или ежедневной передаче данных на сервер CareLink.

Для пациентов группы III первый плановый визит был назначен через 28 дней, после чего пациенты велись так, как в группе I, и следующий визит им назначался через 1 год после включения в исследование.

Статистический анализ выполнялся в программе STATISTICA 12 (StatSoft, США) и включал в себя вычисление абсолютных значений и их долей, медиан и квартильных размахов, *Me* (*Lq*; *Uq*). Проверка статистической значимости различий осуществлялась с использованием критериев χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, рангового анализа Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением. Для оценки динамики наступления конечной точки применялся метод Каплана–Майера. За критический уровень статистической значимости была принята величина $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты завершили назначенный период наблюдения. В группе II осложнений не зарегистрировано. В группе III все пациенты достигли 28-дневного срока мониторирования.

Частота выявления ФП/ТП/ПТ в течение первых 28 дней наблюдения не имела статистически значимых различий между группами I, II и III: 0 (0%), 1 (8%) и 2 (17%) случая соответственно ($p = 0,537$). Всего в группах I, II и III за год наблюдения были зарегистрированы 1 (8%), 6 (50%) и 2 (17%) эпизода ФП/ТП/ПТ соответственно ($p = 0,0486$). Среднее время от включения в исследование до детектирования первого эпизода ФП/ТП/ПТ во всех группах составило 67 (15; 97) дней. В группе I первый эпизод ФП был зарегистрирован на 170-й день, причем во время внепланового визита пациента, а не в результате анализа данных СМЭКГ. В группах II и III первый эпизод ФП/ТП/ПТ был зафиксирован устройствами для мониторирования на 24-й и 6-й дни соответственно. Во всех случаях HAM выявленные эпизоды ФП/ТП/ПТ были бессимптомными. В одном из шести (17%) случаев детекции аритмии в группе II она была симптомной, и пациент записал эпизод ЭКГ самостоятельно. У пациентов группы III, пе-

решедших в группу I, после окончания HAM в течение года не было детектировано ни одного эпизода аритмии (рис. 1).

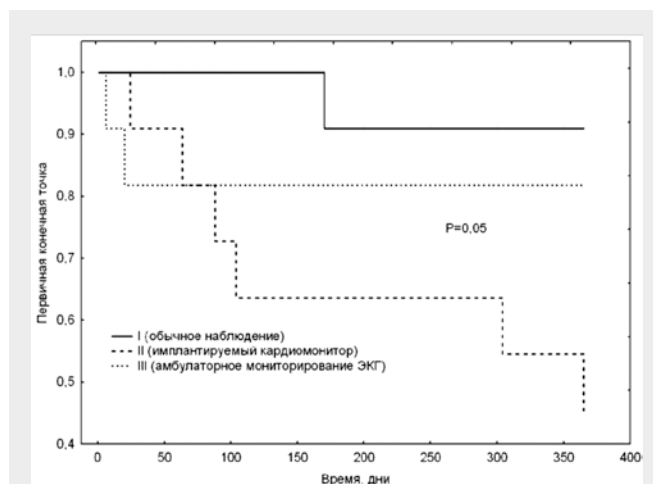


Рис. 1. Динамика выявления первичной конечной точки: первая детекция ФП/ТП/ПТ при использовании трех стратегий мониторингирования: (обычное наблюдение, ИКМ и HAM)
Fig. 1. Kaplan–Meier analysis for primary endpoint evaluation: the first detection of AF/AFL/AT event using three monitoring strategies (standard follow-up, implantation of loop recorder, and external ECG monitoring)

Повторные инсульты или ТИА имели место в группах I и III (по одному пациенту) и не отмечались ни у одного из пациентов группы II ($p=1,0$). Частота использования ОАК в группах I, II и III составила 1 (8%), 6 (50%) и 2 (17%) случаев соответственно ($p=0,0486$), то есть все пациенты, у которых была зарегистрирована ФП/ТП/ПТ, получали терапию ОАК.

При анализе подгрупп было выявлено, что более высокая частота обнаружения ФП/ТП/ПТ была ассоциирована с перенесенным инсультом (не ТИА), оценкой по шкале CHADS-VACS более 2 баллов и артериальной гипертензией (рис. 2).

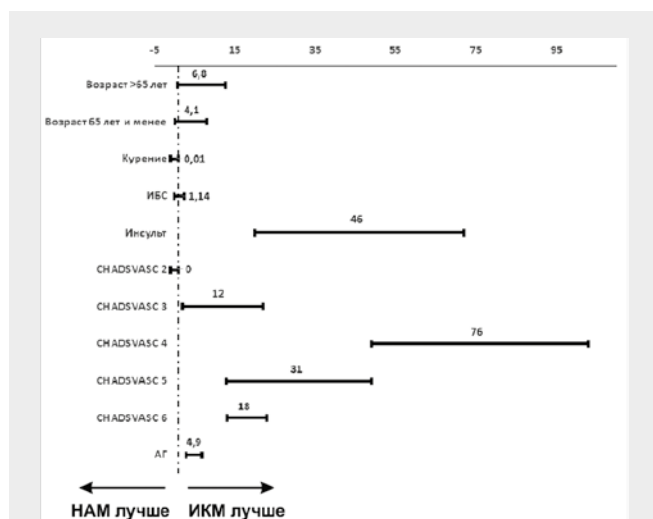


Рис. 2. Анализ подгрупп в отношении детекции первого эпизода ФП/ТП/ПТ. Представлены отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом
Fig. 2. Subgroup analysis for the detection of the first AF/AFL/AT episode. Odds ratios are presented with 95% confidence interval

Возраст, курение, наличие ишемической болезни сердца и оценка по шкале CHADS₂≤2 не оказывали положительно-го влияния на большую вероятность детекции первого эпизода аритмии с помощью ИКМ.

За 12 мес. наблюдения среднее значение бремени ФП в группе II составило 1,6% или 0,4 ч (0,2; 0,5) в сутки. У больных, перенесших повторный инсульт, оно равнялось 3,2% в сравнении с 0,9% у остальных пациентов. Таким образом, более высокое бремя ФП было ассоциировано с риском развития повторного инсульта.

Обсуждение

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что использование ИКМ привело к более раннему обнаружению ФП/ТП/ПТ и, следовательно, более широкому применению ОАК в сравнении с группами традиционного наблюдения и HAM. В группе ИКМ частота назначения ОАК оказалась в несколько раз выше, чем в двух других группах. При этом повторные инсульты в группе ИКМ отсутствовали, в то время как в двух других группах, хоть и статистически незначимо, но они наблюдались. Целью настоящего исследования был не анализ данного показателя, и, разумеется, отсутствие статистической значимости по нему связано как с малой численностью групп, так и с низкой априорной вероятностью развития повторного инсульта даже при традиционной тактике ведения пациентов, предусматривающей назначение антиагрегантов.

Систематические обзоры, оценивающие распространенность ФП при мониторингировании ЭКГ у пациентов после криптогенного инсульта, продемонстрировали частоту впервые выявленной ФП в пределах 5–20% [5, 6]. Обсервационные исследования с использованием ИКМ у сходных популяций показали, что частота обнаружения ФП составляет примерно 25% [79]. В самом крупном рандомизированном исследовании CRYSTAL AF [10] были выявлены более низкие показатели обнаружения ФП, что авторы связали с комплексной оценкой, необходимой перед проведением диагностики криптогенного инсульта, продолжительностью ФП, используемой для определения первичной конечной точки, и различиями в исходных характеристиках пациентов, включая более молодой возраст и более низкую распространенность артериальной гипертензии.

В данной работе уровень детекции мерцательной аритмии во всех группах оказался выше, чем в других исследованиях, поскольку мы включали в первичную конечную точку не только ФП, но и другие ПТ.

При HAM быстрее происходила детекция первого эпизода ФП/ТП/ПТ. По нашему мнению, это связано с тем, что во время HAM вся многодневная запись ЭКГ регистрируется постоянно и непрерывно. Поэтому теоретически чувствительность HAM должна быть выше по отношению к кратковременным бессимптомным эпизодам ФП, в отличие от ИКМ, которые могут детектировать лишь эпизоды длительностью более 2 мин либо эпизоды, записанные самим пациентом, то есть симптомные. С помощью HAM пациенты также имеют возможность самостоятельно записывать симптомные эпизоды аритмии, причем в большем количестве, чем при использовании ИКМ.

Большинство эпизодов ФП, которые были обнаружены в нашем исследовании, были бессимптомными. Этот факт в сочетании с пароксизмальной ФП после криптогенного инсульта может объяснять низкий уровень традиционной диагностики, основанной на выявлении симптомной формы аритмии или использовании редких суточных записей ЭКГ.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какие факторы риска идентифицируют пациентов, которые получают наибольшую клиническую выгоду от обнаружения ФП путем длительного мониторинга с помощью ИКМ, а также экономическую эффективность этого подхода. Однако уже по результатам настоящей работы можно заключить, что для пациентов, имеющих высокий балл по шкале HADSVACS, страдающих артериальной гипертензией и перенесших инсульт, а не ТИА, следует избрать более агрессивный диагностический подход.

Литература

1. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis; antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:857–867.
2. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Beiser A.S., Kase C.S., Benjamin E.J. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760–1764.
3. Feng W., Hendry R.M., Adams R.J. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology*. 2010;74(7):588–593.
4. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Чичкова Т.Ю., Романова М.П., Евтушенко В.В., Поликутина О.М. Неинвазивное длительное мониторирование электрокардиограммы против имплантации петлевого регистратора для оценки течения фибрилляции предсердий: пилотное исследование. *Вестник аритмологии*. 2018;94:5–10. DOI: 10.25760/VA-2018-94-5-10.
5. Seet R.C., Friedman P.A., Rabinstein A.A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation*. 2011;124:477–486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029801.

References

1. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis; antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:857–867.
2. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M., Beiser A.S., Kase C.S., Benjamin E.J. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760–1764.
3. Feng W., Hendry R.M., Adams R.J. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology*. 2010;74(7):588–593.
4. Mamchur S.E., Khomenko E.A., Chichkova T.Yu., Romanova M.P., Evtushenko V.V., Polikutina O.M. Non-invasive long-term ECG monitoring versus loop recorder implantation for management of atrial fibrillation: a pilot study. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2018;94:5–10 (In Russ.). DOI: 10.25760/VA-2018-94-5-10.
5. Seet R.C., Friedman P.A., Rabinstein A.A. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation*. 2011;124:477–486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029801.
6. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J., et al. De-

Заключение

Наше исследование показало, что ФП чаще диагностировалась при ИКМ, чем при обычном наблюдении или НАМ у пациентов с недавно перенесенным криптогенным инсультом. ФП после криптогенного инсульта чаще всего была бессимптомной и пароксизмальной и, следовательно, вряд ли могла быть выявлена с помощью стратегий, основанных на обнаружении лишь симптомных ФП/ТП/ПТ или периодических кратковременных записях ЭКГ.

6. Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J., et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
7. Cotter P.E., Martin P.J., Ring L., Warburton E.A., Belham M., Pugh P.J. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology*. 2013;80:1546–1550. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
8. Passman R., Leong-Sit P., Andrei A.C., Huskin A., Tomson T.T., Bernstein R., et al. Targeted anticoagulation for atrial fibrillation guided by continuous rhythm assessment with an insertable cardiac monitor: The Rhythm Evaluation for Anticoagulation with Continuous Monitoring (REACT.COM) pilot study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016;27:264–270. DOI: 10.1111/jce.12864.
9. Isabelle C., Jeff S., Harry J.G., Crijns M., Wang J., Stefan H., et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur. Heart J.* 2017;38(17):1339–1344. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx042.
10. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A., et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2478–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600.

tection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.

7. Cotter P.E., Martin P.J., Ring L., Warburton E.A., Belham M., Pugh P.J. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology*. 2013;80:1546–1550. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
8. Passman R., Leong-Sit P., Andrei A.C., Huskin A., Tomson T.T., Bernstein R., et al. Targeted anticoagulation for atrial fibrillation guided by continuous rhythm assessment with an insertable cardiac monitor: The Rhythm Evaluation for Anticoagulation with Continuous Monitoring (REACT.COM) pilot study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016;27:264–270. DOI: 10.1111/jce.12864.
9. Isabelle C., Jeff S., Harry J.G., Crijns M., Wang J., Stefan H., et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur. Heart J.* 2017;38(17):1339–1344. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx042.
10. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A., et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:2478–2486. DOI: 10.1056/NEJMoa1313600.

Информация о вкладе авторов

Мамчур С.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Иваницкий Э.А. — разработка концепции и дизайна исследования.

Поликутина О.М. — проверка критически важного интеллектуального содержания.

Чичкова Т.Ю. — получение, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

Мамчур И.Н. — получение, анализ и интерпретация данных.

Романова М.П. — получение, анализ и интерпретация данных.

Хоменко Е.А. — подготовка текста статьи.

Сведения об авторах

Мамчур Сергей Евгеньевич*, д-р мед. наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei_mamchur@mail.ru.

Иваницкий Эдуард Алексеевич, д-р мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4946-8005.

E-mail: edwiner@yandex.ru.

Поликутина Ольга Михайловна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-7458-6962

E-mail: poliom@kemcardio.ru.

Чичкова Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@ya.ru.

Мамчур Ирина Николаевна, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-5244-2976.

E-mail: mamchin@kemcardio.ru.

Романова Мария Петровна, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-0598-1675.

E-mail: mariya.romanova.80@list.ru.

Хоменко Егор Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Information about the authors

Sergey E. Mamchur*, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Diseases Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei_mamchur@mail.ru.

Eduard A. Ivanitskiy, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Centre for Cardiovascular Surgery. ORCID 0000-0002-4946-8005.

E-mail: edwiner@yandex.ru.

Olga M. Polikutina, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Ultrasonic and Electrophysiological Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-7458-6962.

E-mail: poliom@kemcardio.ru.

Tatiana Yu. Chichkova, M.D., Research Scientist, Department of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@ya.ru.

Irina N. Mamchur, M.D., Research Scientist, Laboratory of Ultrasonic and Electrophysiological Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-5244-2976.

E-mail: mamchin@kemcardio.ru.

Maria P. Romanova, M.D., Junior Research Scientist, Department of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-0598-1675.

E-mail: mariya.romanova.80@list.ru.

Egor A. Khomenko, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Поступила 15.03.2019
Received March 15, 2019

ПОКАЗАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Е.А. Соловьева^{1*}, О.В. Благова¹, В.П. Седов¹, Е.А. Коган¹, Е.В. Заклязьминская²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, 119991, Российская Федерация, Москва, Абрикосовский пер., 2

Цель: оценить частоту и предикторы оправданных срабатываний кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), а также их влияние на общую и внезапную смертность.

Материал и методы. Наблюдались 275 больных с синдромом ДКМП, средний возраст 46,8±12,5 лет, 185 мужчин и 90 женщин. Критериями включения были конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) более 5,5 см и фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 50%. Из исследования исключались больные со стенозами коронарных артерий более 50%. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы ИКД ($n=44$) и сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора/cardiac resynchronization therapy-defibrillator CRT-D ($n=32$) имплантированы 76 (27,6%) пациентам, в том числе 53 мужчинам и 23 женщинам, средний возраст 48,9±12,9 лет, КДР ЛЖ 6,7±0,8 см, ФВ ЛЖ 28,2±9,9%. В группу сравнения вошли 199 больных (72,4%) без устройств (132 мужчины и 67 женщин, средний возраст 46,0±12,3 лет, КДР ЛЖ 6,5±0,8 см, ФВ ЛЖ 32,0±10,2%). Срок наблюдения составил 27 [24; 30] мес.

Результаты. Среди всех больных с синдромом ДКМП частота внезапной смерти составила 2,9%, летальность 18,9%, «смерть+трансплантация» 22,6%; среди пациентов с дефибрилляторами 2,6; 23,7; 32,9%, с ИКД 4,6; 22,7 и 34,1%, с CRT-D 0; 25,0 и 31,3%, у пациентов без устройств 3,0; 17,1; 18,6% соответственно. Значимо более высокие показатели «внезапная смерть+срабатывания» были отмечены у больных с дефибрилляторами (26,3 vs 3,0%, $p<0.001$). Установлена преимущественно воспалительная (53,1%), первичная/генетическая (19,6%) и смешанная (25,1%) природа синдрома ДКМП. Генетические формы были представлены некомпактным миокардом, аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ), миодистрофиями, амилоидозом. Выявлены мутации в генах *LMNA* ($n=1$), *DES* ($n=2$), *DSP* ($n=2$), *EMD* ($n=2$), *PKP2* ($n=1$), *TTR* ($n=1$), *MYH7+MyBPC3* ($n=1$), *MyBPC3* ($n=4$). Частота оправданных шоков ИКД/CRT-D составила 23,7% ($n=13/5$). Единственным статистически значимым предиктором оправданных срабатываний оказалась первичная/генетическая природа ДКМП, выявленная у 100% больных с шоками (в сочетании с миокардитом в 77,8%/изолированная в 22,2 vs 29,3/22,4% у пациентов без срабатываний), $p<0.001$, AUC 0.747, ОР 1.66, 95% ДИ 0.711 до 3.885. Желудочковая тахикардия (ЖТ) зарегистрирована у 84% больных с шоками (17% устойчивая/67% неустойчивая vs 1,7/72% в группе без срабатываний), $p=0.06$. У больных с перенесенными шоками чаще фиксировалось снижение вольтажа комплекса QRS (39 vs 6,9%, $p<0.05$), ФВ была статистически значимо выше (34,4±9,7 vs 25,9±8,8%, $p<0.005$). Стоит отметить, что признаки гипертрофии ЛЖ у пациентов с шоками встречались в 22,4% случаев, в группе без шоков в 41,4% ($p=0.07$).

Заключение. Основным предиктором оправданных срабатываний дефибрилляторов у больных с синдромом ДКМП является его первичная/генетическая природа, которую целесообразно использовать в качестве самостоятельного критерия отбора на имплантацию ИКД/CRT-D. Возраст, ФВ, функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности прогностической значимости не имели. Дополнительными предикторами оправданных шоков явились устойчивая/неустойчивая ЖТ, низкий вольтаж QRS и отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на электрокардиограмме (ЭКГ).

Ключевые слова:	кардиовертеры-дефибрилляторы, дилатационная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, миокардит, желудочковая тахикардия, этиология.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Соловьева Е.А., Благова О.В., Седов В.П., Коган Е.А., Заклязьминская Е.В. Показания к имплантации и эффективность использования кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):54–62. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-54-62

INDICATIONS FOR IMPLANTATION AND EFFICIENCY OF CARDIOVERTER-DEFIBRILLATORS IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Elena A. Solovyeva^{1*}, Olga V. Blagova¹, Vsevolod P. Sedov¹,
Evgeniya A. Kogan¹, Elena V. Zaklyazminskaya²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

²Petrovsky National Research Center of Surgery,
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russian Federation

Purpose. To assess the frequency and predictors of appropriate shocks of cardioverter-defibrillators in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) syndrome and the impact on the total mortality and sudden cardiac death (SCD).

Material and Methods. A total of 275 patients with DCM syndrome (average age of 46.8 ± 12.5 years; 185 males and 90 females) were observed. Inclusion criteria were left ventricular (LV) end-diastolic diameter (EDD) more than 5.5 cm and LV ejection fraction (EF) less than 50%. Patients with coronary artery stenosis more than 50% were excluded. Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) ($n=44$) and cardiac resynchronization therapy defibrillator (CRT-D) ($n=32$) were implanted in 76 (27.6%) patients (53 males and 23 females, average age of 48.9 ± 12.9 years, LV EDD of 6.7 ± 0.8 cm, and LV EF of $28.2 \pm 9.9\%$). A comparison group comprised 199 patients (72.4%) without devices (132 males and 67 females, average age of 46.0 ± 12.3 years, LV EDD of 6.5 ± 0.8 cm, and LV EF of $32.0 \pm 10.2\%$). The average follow-up was 27 (24; 30) months.

Results. SCD in patients with DCM syndrome was recorded in 2.9% of cases; the total mortality rate was 18.9%; the rate of death + transplantation was 22.6%. The SCD, total mortality, and death+transplantation rates were 2.6% (4.6/0%), 23.7% (22.7/25.0%), and 32.9% (34.1/31.3%) in patients with devices (ICD/CRT-D) and 3.0%, 17.1%, and 16.6% in patients without devices, respectively. The rate of SCD+appropriate shocks (ASR) was significantly higher in study group: 26.3 vs 3.0% in comparison group ($p<0.001$). The nature of DCM syndrome was predominantly inflammatory (53%), primary (genetic) (19.6%), and multifactorial (25.1%). Genetic forms of DCM were represented by non-compaction cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), myopathies, and amyloidosis. The pathogenic mutations in the genes *LMNA* ($n=1$), *DES* ($n=2$), *DSP* ($n=2$), *EMD* ($n=2$), *PKP2* ($n=1$), *TTR* ($n=1$), *MU7+MyBPC3* ($n=1$), and *MyBPC3* ($n=4$) were detected. The ASR (ICD/CRT-D) rate was 23.7% ($n=13/5$). The only reliable predictor of ASR was the generic nature of DCM syndrome, identified in 100% of patients with shocks (in the presence of myocarditis in 77.8%/isolated in 22.2%) in comparison with 51.7% (29.3/22.4%) in patients without ASR ($p<0.002$, AUC 0.747, RR 1.66, 95% CI 0.711-3.885). Ventricular tachycardia (VT) was registered in 84% of patients with shocks (stable/unstable VT rates of 17/67%) vs 1.7/72%, in patients without shocks ($p=0.06$). In patients with shocks, low QRS voltage (39 vs 6.9%, $p<0.05$) and the absence of LV hypertrophy signs on the ECG (77.6 vs 58.6%, $p>0.05$) were registered more often. The average LV EF was higher in patients with ASR ($34.4 \pm 9.7\%$) in comparison with patients without ASR ($25.9 \pm 8.8\%$), $p<0.005$.

Conclusions. The genetic nature of DCM syndrome is an important predictor of appropriate shocks and an independent selection criterion for ICD/CRT-D implantation. Age, NYHA class, and LV EF did not show prognostic significance. Additional predictors of appropriate shocks were sustained/unsustained VT, low QRS voltage, and the absence of LV hypertrophy signs on the ECG.

Keywords:	cardioverter-defibrillators, dilated cardiomyopathy, sudden cardiac death, myocarditis, ventricular tachycardia, etiology.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Solovyeva E.A., Blagova O.V., Sedov V.P., Kogan E.A., Zaklyazminskaya E.V. Indications for Implantation and Efficiency of Cardioverter-Defibrillators in Patients with Dilated Cardiomyopathy. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):54–62. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-54-62

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание миокарда, характеризующееся снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и его дилатацией, не связанное с гипертонией, пороками сердца и ишемическим

повреждением [1]. Частота ДКМП составляет от 2 до 13 случаев на 100000 жителей в год [2]. У мужчин заболевание встречается в 2–3 раза чаще, особенно в возрасте 30–50 лет [3]. К развитию картины ДКМП может привести множество причин и их сочетаний, что обусловило появление термина «синдром ДКМП» [4, 5].

Нозологический диагноз собственно ДКМП предполагает неизвестную или генетическую природу заболевания. В целом ДКМП прогностически неблагоприятна и связана с преждевременной смертью вследствие желудочковой аритмии (внезапная сердечная смерть ВСС) или хронической сердечной недостаточности (ХСН). Пятилетняя выживаемость составляет 78,6% [3]. Частота ВСС при ДКМП оценивается на уровне 12% и составляет 25–30% причин смерти [6, 7]. У лиц 35–49 лет ДКМП остается второй по частоте (после ишемической болезни сердца) причиной ВСС [7]. Вместе с тем использование современной медикаментозной терапии ХСН и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), а также ресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляторов (CRT-D) за 5 лет снизило летальность при ДКМП до 7–14% [6, 8], частоту ВСС на 87% в сравнении с 1977–1984 гг. [6].

По данным европейского регистра кардиомиопатий, на 2016 г. ИКД имплантированы 36,7% пациентов с ДКМП, в том числе 28,0% с целью первичной профилактики ВСС [9]. Основными показаниями к имплантации ИКД, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015), являются: фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 35% на фоне оптимальной терапии в сочетании с ХСН, ожидание трансплантации сердца, фибрилляция желудочков (ФЖ) или устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) в анамнезе. Из отдельных нозологий обсуждаются лишь амиоидоз, некоторые миодистрофии, саркоидоз сердца, аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) и гигантоклеточный миокардит. При миокардите показания к ИКД рекомендуется рассматривать после разрешения острого эпизода.

Эти критерии являются недостаточно дифференцированными, что приводит как к большому числу «бесполезных» имплантаций дефибрилляторов, так и к недооценке этого метода профилактики ВСС у больных с ФВ более 35%. В нашумевшем исследовании DANISH (2016) при «неишемической» ДКМП (включая гипертоническое сердце и клапанные пороки) не было получено значимого снижения смертности в результате имплантации ИКД [10], хотя для «молодых» (моложе 68 лет) пациентов преимущества ИКД-терапии были доказаны. В последующем польза от ИКД подтверждена в многочисленных метаанализах [11–15].

Вопрос отбора на имплантацию остается ключевым. При метаанализе исследований 12 предложенных ранее предикторов ВСС на большой популяции больных с ДКМП (более 6000) не установлено ценности ни одного из вегетативных тестов; частота оправданных шоков не снижается и при возрастании ФВ выше 35% [16]. Очевидно, что проблемы стратификации риска ВСС вытекают, прежде всего, из выраженной нозологической неоднородности «неишемической ДКМП». Уточнение этиологии синдрома ДКМП в каждом конкретном случае представляется одним из главных путей улучшения отбора на ИКД.

Таким образом, поиск новых критериев отбора на ИКД-терапию и предикторов оправданных срабатываний дефибрилляторов с учетом этиологии синдрома ДКМП представляется весьма актуальной задачей.

Цель: оценить частоту и предикторы оправданных срабатываний кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с синдромом ДКМП, а также их влияние на общую и внезапную смертность.

Материал и методы

В исследование включены 275 больных с синдромом ДКМП, 90 женщин и 185 мужчин (33 и 67% соответственно), средний возраст $46,8 \pm 12,5$ лет (от 16 до 77 лет). Средняя ФВ ЛЖ составила $30,9 \pm 10,3\%$, также были снижены другие показатели

сократимости (среднее значение dp/dt 719 [662; 776] мм рт. ст., VTI $11,9 \pm 4,3$ см); у 23,6% больных выявлены локальные гипокинезы. У большинства пациентов были расширены все камеры сердца: средний конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ составил $6,5 \pm 0,8$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ 191 [180; 203] мл, конечный систолический объем (КСО) 132 [122; 143] мл, диаметр левого предсердия (ЛП) $4,8 \pm 0,8$ см, его объем $103,8 \pm 41,8$ мл, объем правого предсердия (ПП) 83,7 [82; 99] мл, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) — $3,2 \pm 0,8$ см, показатель E/A 1,7 [1,5; 1,9]). Типичны были также митральная и трикуспидальная регургитация (в среднем 2-й [1,5; 2,0] и 1-й [1,0; 1,5] степени).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела у всех пациентов: I стадии у 18 (6,4%), IIА стадии у 119 (43,1%), IIБ стадии у 127 (46,0%), III стадии у 11 (4,0%) пациентов, 1-й функциональный класс (ФК) у 23 (8,3%), 2-й ФК у 80 (29,0%), 3-й ФК у 141 (51,1%), 4-й ФК — у 31 (11,2%) пациента. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило $41,3 \pm 15,7$ мм рт. ст.

Критериями включения в исследование явились дилатация ЛЖ (КДР более 5,5 см) и систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ менее 50%). Критериями исключения были: атеросклеротическое поражение коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ в одной и более крупных артериях), инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес., врожденные и ревматические пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки без значимого сброса, двустороннего аортального клапана), тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ более 14 мм), гипертрофическая кардиомиопатия, верифицированный амилоидоз и другие болезни накопления, верифицированный саркоидоз, диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия антрациклинами, операции на сердце давностью менее 2 мес., отказ пациента от участия в исследовании.

В группу наблюдения вошли 76 больных (27,6%): 53 мужчины (69,7%) и 23 женщины (30,3%), средний возраст $48,9 \pm 12,8$ лет, которым до включения в исследование или в ходе его были имплантированы ИКД ($n=44$) или CRT-D ($n=32$). Группу сравнения составили оставшиеся 199 больных (72,4%): 132 мужчины (66,3%) и 67 женщин (34,7%), средний возраст $46,0 \pm 12,3$ лет, которым дефибрилляторы не имплантировались.

Лабораторно-инструментальное обследование включало стандартные методы (опрос, осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру), а также определение уровня антикардиальных антител методом иммуноферментного анализа (ИФА), диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусного генома в крови и миокарде. Для верификации нозологической природы синдрома ДКМП дополнительно проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца ($n=182$; 66%), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца ($n=82$; 29,8%), скintiграфия ($n=90$; 33%), консультация врача-генетика, ДНК-диагностика. Состояние коронарных артерий оценивалось с помощью коронарографии ($n=109$; 39,6%) или МСКТ. Морфологическое исследование миокарда проведено 96 (34,9%) больным, в том числе выполнено 67 эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ) ПЖ, 14 интраоперационных биопсий ЛЖ, 5 исследований эксплантированного сердца и 10 аутопсий; 9 пациентам проведена биопсия других органов (легкие, печень, кожа, мышцы, лимфоузлы средостения).

Средний срок наблюдения составил 27 [24; 30] мес. Вторичное обследование проводилось через год, включало стандартные методы обследования и контроль системы ИКД/CRT-D. Исследование носило характер проспективного, нерандомизи-

рованного сопоставления двух групп (наблюдения и сравнения). Конечные точки исследования включали общую летальность, ВСС, показатели «смерть+трансплантация», частоту срабатываний дефибрилляторов и показатель «срабатывания+ВСС».

Статистическая обработка проведена с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 23.0. При нормальном распределении признака значения представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если параметр не имел нормального распределения, данные представлены в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова, статистическая значимость различий – с помощью критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Уилкоксона. Качественные признаки представлены процентами. Сравнение качественных признаков происходило с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической и прогностической значимости различных признаков применялся ROC-анализ; построение кривых дожития осуществлялось по методу Каплана–Мейера.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 01-18 от 17.01.2018 г.).

Результаты

По данным комплексного обследования выявлены следующие причины синдрома ДКМП: диагноз изолированного миокардита (определенного и вероятного) установлен у 129 (46,9%) и 17 (6,2%) больных, генетически детерминированной кардиомиопатии – у 32 (11,6%), сочетания генетической ДКМП и миокардита у 69 (25,1%), первичной/идиопатической ДКМП у 22 (8,0%), постлучевой/антрациклиновой кардиомиопатии у 4 (1,5%) пациентов. Кроме того, у 14 человек из различных групп имело значение злоупотребление алкоголем. Генетические формы ДКМП включали некомпактный миокард ($n=68$), АДПЖ ($n=12$), TTR-амилоидоз ($n=1$). В ходе генетического исследования патогенные мутации определены у 15 больных: в генах *LMNA* ($n=1$), *DES* ($n=2$), *DSP* ($n=2$), *EMD* ($n=2$), *PKP2* ($n=1$), *MyBPC3* ($n=4$) и в генах *MYH7*+*MyBPC3* ($n=2$). Вирусный геном в миокарде выявлен у 37 больных (38,9%): преобладал парвовирус B19 ($n=26$).

При сопоставлении пациентов групп наблюдения и сравнения были отмечены статистически значимые различия пациентов по исходным структурно-функциональным параметрам и этиологии синдрома ДКМП (табл. 1).

Таблица 1. Сопоставление исходных параметров в группах наблюдения и сравнения

Table 1. Baseline characteristics of patients in study and comparison groups

Параметры	Группа наблюдения	Группа сравнения	<i>p</i>
Возраст, лет	48,9±12,8	46,0±12,3	Не значимо
Пол (м./ж.)	53/23	132/67	Не значимо
Срок наблюдения, мес.	32,6 [26;39]	24,6 [21;28]	<0,05
Первичная/генетическая природа ДКМП, %	63,2	41,7	<0,01
ФВ исходная, %	28,3±9,8	31,9±10,3	<0,05
ФВ первичная (через 6 мес. лечения), %	32,5±9,6	40,0±11,7	<0,005
ФВ конечная, %	35,0±12,4	43,2±11,9	<0,005
КДР ЛЖ, см	6,8±0,8	6,4±9,8	<0,002
dp/dt, мм рт. ст.	617,0 [548,1; 685,8]	763,3 [688,0; 838,6]	<0,05
Устойчивая/неустойчивая ЖТ, %	73,1%	43,1%	<0,001
Полная блокада ЛНПГ, %	46,2	17,3	<0,001
Объем ЛП, мл	109,9 [99,9;120]	101,6 [95,2; 107,9]	Не значимо
Количество ЖЭ	4039 [2256;5822]	3189 [2258; 4120]	Не значимо
Плохой ответ на терапию (прирост ФВ < 5%), %	22,4	14,1	<0,05
Вирус в миокарде, %	14,5	13,1	Не значимо
ФК ХСН	2,5 [2,6; 2,9]	2,5 [2,5; 2,7].	Не значимо
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, %	36,8	36,7	Не значимо
Передне-задний размер ПЖ, см	3,4±0,8	3,1±0,8	<0,05
СДЛА, мм рт. ст.	45,6±16,8	39,6±14,9	<0,01
Степень МР	2 [1,8; 2,2]	1,5 [1,6; 1,8]	<0,01
Низкий вольтаж QRS, %	18,4	12,1	Не значимо
Толщина МЖП, мм	9,2 [8,7;9,7]	10,1 [9,8;10,7]	<0,005
Толщина ЗС ЛЖ, мм	9,5 [9,1; 9,9]	10,2 [9,9; 10,5]	<0,005
Продолжительность QRS, с	0,135±0,03	0,115±0,03	<0,001

Примечание: ЗС – задняя стенка, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, МР – митральная регургитация, ПЖ – правый желудочек.

Note: ЗС — left ventricular posterior wall; ЛП — left atrium; МЖП — interventricular septum; МР — mitral regurgitation; ПЖ — right ventricle.

Пациенты группы наблюдения были тяжелее по ряду показателей: для них характерна более низкая ФВ, значимо выше исходные КДР ЛЖ и среднее значение dp/dt . У больных с устройствами выявлены большие значения частоты устойчивой/неустойчивой ЖТ, продолжительности QRS, статистически значимо чаще отмечалась полная блокада левой ножки пучка Гиса. У пациентов группы наблюдения преобладала первичная (идиопатическая/генетическая) ДКМП (21,8%) и ее сочетание с миокардитом (37,2%), в группе сравнения изолированный (определенный /вероятный) миокардит (60,0%).

За время проведенного исследования оправданные срабатывания дефибрилляторов развились в 23,7% ($n=18$): у 13 пациентов с ИКД, у 5 – с CRT-D. С целью выявления наиболее значимых предикторов шоков проведено сравнение различных параметров у пациентов группы наблюдения с шоками и без них (табл. 2). По результатам исследования, нозологическая природа синдрома ДКМП явилась единственным надежным предиктором оправданных срабатываний, по которому пациенты с шоками и без них статистически значимо отличались друг от друга. Изолированная первичная ДКМП зарегистриро-

вана у 4 пациентов с шоками (22,2%), в сочетании с миокардитом у 14 (77,8%), из них у 4 больных (28,6%) подтверждена генетическая ДКМП. Таким образом, у всех пациентов (100%) с оправданными срабатываниями выявлена первичная природа ДКМП. Среди пациентов с изолированным миокардитом срабатывания не зафиксированы ни разу, среди больных с первичной/генетической ДКМП – в 29,4%, при сочетаниях воспалительной и генетической ДКМП – в 45,2% случаев. У 84,0% больных с шоками отмечалась желудочковая тахикардия (ЖТ), в группе без шоков у 73,7% ($p=0,06$), причем у всех пациентов с устойчивой ЖТ установлена генетическая природа ДКМП. Пациенты с шоками оказались менее тяжелыми по основным структурно-функциональным параметрам (КДР ЛЖ, ФВ, dp/dt). Выявлены значимые различия по ЭКГ-признакам: у больных с адекватными срабатываниями чаще регистрировалось снижение вольтажа комплекса QRS (39 vs 6,9%), реже определялись признаки гипертрофии ЛЖ (22,4 vs 41,4%). У больных с шоками чаще отмечался плохой ответ на лечение (прирост ФВ менее 5%), однако критериев статистической значимости различия не достигли.

Таблица 2. Сопоставление исходных параметров у пациентов, перенесших шоки, и больных без срабатываний ИКД/CRTD
Table 2. Baseline characteristics of patients with and without ICD/CRTD shocks

Параметры	Оправданные шоки	Без шоков	<i>p</i>
Первичная (генетическая/идиопатическая) ДКМП, %	100	51,7	<0,001
Устойчивая/неустойчивая ЖТ, %	84	73,7	0,06
Снижение вольтажа QRS, %	39	6,9	<0,05
ЭКГ-признаки ГЛЖ, %	22,4	41,4	0,07
КДР ЛЖ, см	6,2±0,6	6,8±0,9	<0,01
Устойчивая ЖТ, %	17	1,7	<0,01
ФВ, %	34,4±9,4	25,9±9,0	<0,001
dp/dt	589 [517; 661]	793 [587;998]	<0,05
Количество ЖЭ	4090 [1897;6282]	3562 [1900; 5222]	Не значимо
Плохой ответ на лечение (прирост ФВ<5%), %	44,4	28,5	Не значимо

Низкая ФВ ЛЖ не явилась фактором развития фатальных аритмий. По данным ROC-анализа (рис. 1), наиболее значимым предиктором оправданных шоков оказался нозологический диагноз у больных с синдромом ДКМП.

Основным диагностическим категориям (миокардит, генетическая ДКМП, сочетание генетической и воспалительной

природы ДКМП, идиопатическая ДКМП) присвоены определенные цифровые значения, после чего закодированный диагноз сопоставлялся с наличием или отсутствием шоков. В то же время исходно более высокая ФВ у пациентов с устройствами ассоциировалась с большей частотой срабатываний дефибрилляторов.

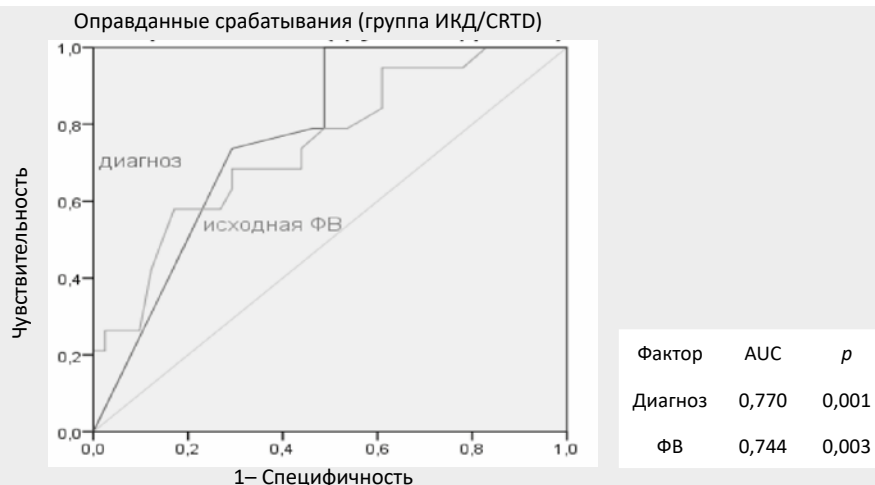


Рис. 1. ROC-анализ предикторов оправданных шоков у больных с синдромом ДКМП

Fig. 1. ROC-analysis of predictors for appropriate shocks in patients with dilated cardiomyopathy syndrome

В результате проведения ресинхронизирующей терапии у больных с синдромом ДКМП отмечена положительная динамика, прежде всего, по ФК ХСН (снижение с 2,8 [2,6;3,0] до 2,1 [1,8;2,4], $p=0,03$ и ФВ ЛЖ (возрастание с $26,5 \pm 7,6\%$ до $32,7 \pm 12,4\%$, $p=0,04$). Оправданные шоки зарегистрированы у 15,6% больных с CRT-D ($n=5$). Частота адекватных срабатываний у пациентов с ИКД оказалась выше ($n=13$, 30,9%), возможно, вследствие улучшения ФВ ЛЖ, ФК ХСН за счет эффективной ресинхронизирующей терапии.

Далее были оценены исходы у больных с синдромом ДКМП в зависимости от наличия дефибрилляторов. Среди всех пациентов с синдромом ДКМП летальность составила 18,9% ($n=52$), показатель «смерть+трансплантация» равнялся 22,6% ($n=62$). Статистически значимых различий по общей летальности (23,7 vs 17,1%, $p>0,05$), показателю «смерть+трансплантация» (32,9 vs 18,6%, $p>0,05$) между двумя основными группами, а также пациентами с ИКД и CRT-D (22,7 vs 25,0%, 34,1 vs 31,3%, $p>0,05$) не выявлено (рис. 2).

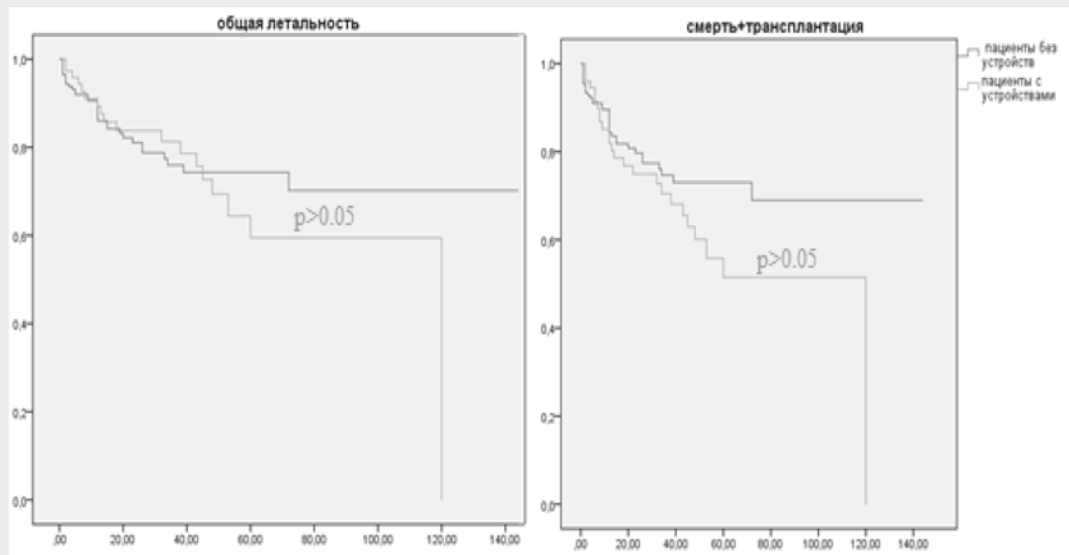


Рис. 2. Частота достижения конечных точек («общая летальность», «смерть+трансплантация») в группах наблюдения и сравнения
Fig. 2. Time-to-event curves for end points (total mortality and death+transplantation) in study and comparison groups

Среди всех пациентов с синдромом ДКМП частота ВСС составила 2,9% ($n=8$). Статистически значимых различий между группами наблюдения и сравнения не определено (2,6 vs 3,0%). ВСС у пациентов с ИКД развилась в 4,6% ($n=2$), с CRT-D подобных случаев не зарегистрировано. При оценке конечной точки «ВСС+оправданные срабатывания» выявлены статистически значимые различия между пациентами с дефибрил-

ляторами и группой сравнения (26,3 vs 3%, $p<0,001$), а также в подгруппах ИКД и CRT-D (34,1 vs 15,6%, $p<0,001$). На рис. 3 проиллюстрировано, какой примерно могла бы быть реальная летальность вследствие ВСС у пациентов группы наблюдения: если считать срабатывание наиболее близким эквивалентом ВСС, то ИКД/CRT-D предотвратили 23,7% внезапных смертей ($n=18$).

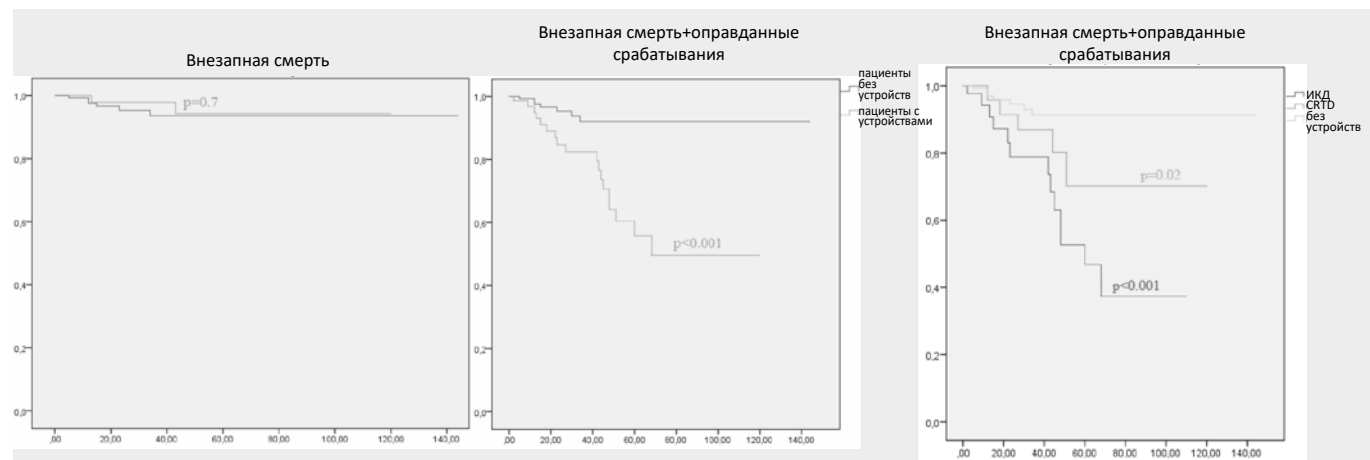


Рис. 3. Частота достижения конечных точек («внезапная смерть», «внезапная смерть+оправданные срабатывания») в группах наблюдения и сравнения
Fig. 3. Time-to-event curves for end points (sudden cardiac death and sudden cardiac death+appropriate shocks) in study and comparison groups

Обсуждение

В настоящем исследовании доказана высокая эффективность имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов пациентам с синдромом ДКМП. Суммарно жизнеугрожающие аритмии были купированы устройствами у 23,7% больных ($n=18$). Исследование DANISH, несмотря на значительный процент шоков (суммарно 28,9% за 67,6 мес.), не показало снижения летальности у больных ДКМП с дефибрилляторами [10]. Однако у пациентов моложе 68 лет различия по общей смертности с группой контроля оказались статистически значимыми. В нашей работе пациенты с устройствами были тяжелее по всем основным структурно-функциональным параметрам, и, несмотря на это, различий в показателе «летальность» между двумя основными группами не было; возраст статистически значимо не влиял на вероятность шоков.

Авторы Марбургского исследования, а также исследования DEFINITE оценивали в качестве критерия отбора на ИКД прирост ФВ в ходе лечения [14, 17]. По их результатам выживаемость была выше у пациентов с более высокими показателями ФВ, но при этом частота срабатываний ИКД не снижалась, что подтвердилось и в недавней работе: пациенты остаются в группе высокого риска (частота шоков в год 5%) даже при возрастании ФВ (более 35%) [18]. В нашей работе различия по показателю «ответ на лечение» не достигли критериев статистической значимости, однако прирост ФВ ЛЖ менее 5% чаще встречался у пациентов с шоками.

Наиболее важным в отборе пациентов с ДКМП на имплантацию дефибрилляторов является определение нозологии данного синдрома. Первичная ДКМП, как изолированная, так и в сочетании с миокардитом, оказалась статистически значимым предиктором оправданных срабатываний ИКД/CRT-D. С нашей точки зрения, у таких больных при оценке риска ВСС в первую очередь должна учитываться именно этиология. Важно отметить, что группа экспертов по болезням миокарда под руководством E. Arbustini также рассматривает в качестве самостоятельных критериев отбора на имплантацию ИКД, наряду с отсроченным накоплением гадолиния в миокарде, по данным МРТ, семейные формы ДКМП, патогенные мутации [19]. По нашим данным, даже при отсутствии установленного генетического дефекта первичная природа ДКМП сохраняет свое значение.

Воспалительная кардиомиопатия тесно связана с желудочковыми аритмиями. В нашем исследовании у пациентов с изолированным миокардитом оправданных срабатываний не отмечено. Следует подчеркнуть, что большинству пациентов с миокардитом проводилась его базисная терапия. Однако при сочетании генетической кардиомиопатии и миокардита 45,2% больных перенесли шоки. В недавней работе хронический миокардит (без специфической терапии), наряду с исходной ФВ ЛЖ, оказался единственным предиктором имплантации с целью первичной профилактики ВСС [20]. У половины всех больных с ИКД отмечались шоки без статистически значимых различий по наличию или отсутствию миокардита. В то же время в работе H-P. Schultheiss (2018) и соавт. у пациентов с признаками активного миокардита, по данным ЭМБ, частота оправданных срабатываний оказалась статистически значимо меньше, чем при его отсутствии ($p=0,04$), что свидетельствует о том, что в острый период в большинстве случаев не стоит торопиться с имплантацией [21].

Снижение вольтажа комплекса QRS и отсутствие гипертрофии ЛЖ следует рассматривать в качестве дополнительных предикторов отбора на имплантацию дефибрилляторов. Несомненно, эти признаки связаны с первичным генетическим

дефектом как ведущим фактором диффузной утраты массы рабочего миокарда. Низкий вольтаж и отсутствие гипертрофии ЛЖ могут служить важными диагностическими критериями уже на стадии базовой электрокардиограммы.

Желудочковые нарушения ритма (как устойчивая, так и неустойчивая ЖТ) в нашем исследовании показали достаточно высокую значимость в прогнозировании шоков. Желудочковая экстрасистолия не являлась статистически значимым предиктором. Все пациенты с устойчивой ЖТ имели генетическую составляющую синдрома ДКМП. Таким образом, оба наиболее значимых предиктора оправданных срабатываний дефибрилляторов (первичная природа ДКМП и устойчивая ЖТ/ФЖ) встречались у одних и тех же больных.

Отсроченное накопление гадолиния (LGE) в миокарде желудочков в качестве предиктора ВСС рассматривалось D. Corrado и соавт.: четкая и независимая от ФВ связь LGE с развитием аритмий установлена как у больных с ДКМП [22], так и в отношении общей летальности [23]. Авторы мета-анализа (2017) ставят два вопроса [24]: 1. Может ли наличие LGE быть критерием отбора на ИКД, независимо от ФВ? 2. Может ли отсутствие LGE быть основанием для отказа от ИКД у больных с ФВ менее 35%? Группа под руководством E. Arbustini склоняется к положительному ответу как минимум на первый вопрос [19]. Феномен LGE на МРТ в нашем исследовании не изучался. Мы оценивали отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде с помощью МСКТ почти у 50% пациентов с шоками, статистически значимых различий не выявлено, необходим анализ у большего количества пациентов.

Возможный алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на ИКД-терапию

Исходя из полученных результатов, мы предлагаем оптимизировать отбор пациентов на имплантацию дефибрилляторов (рис. 4). Первичным критерием, который не может не учитываться, остается исходная ФВ менее 35%, следующим обязательным критерием является нозологическая природа синдрома ДКМП. Генетическая кардиомиопатия, либо ее сочетания с миокардитом, требуют имплантации устройств. Дополнительные критерии риска ВСС (устойчивая/неустойчивая ЖТ, низкий вольтаж QRS, отсутствие гипертрофии ЛЖ) учитываются при изолированном миокардите и первичной (идиопатической) ДКМП, при их отсутствии состояние оценивается в динамике на фоне оптимальной терапии, имплантация показана при сохранении низкой ФВ.

Выводы

У пациентов с синдромом ДКМП имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД/CRT-D) является эффективным методом профилактики ВСС: за счет оправданных шоков (у 23,7% больных) показатели смертности, «смертность+трансплантация» и ВСС не превысили таковые у менее тяжелых больных без устройств (с более высокой исходной ФВ).

Стойкое снижение ФВ менее 35% служило одним из критериев отбора на имплантацию дефибрилляторов, чаще отмечалось при смешанной природе синдрома ДКМП, но не повлияло напрямую на частоту развития аритмических событий. Непосредственный ответ на лечение не имел статистически значимого влияния на частоту оправданных срабатываний, однако прирост ФВ ЛЖ менее 5% чаще встречался у пациентов с шоками.

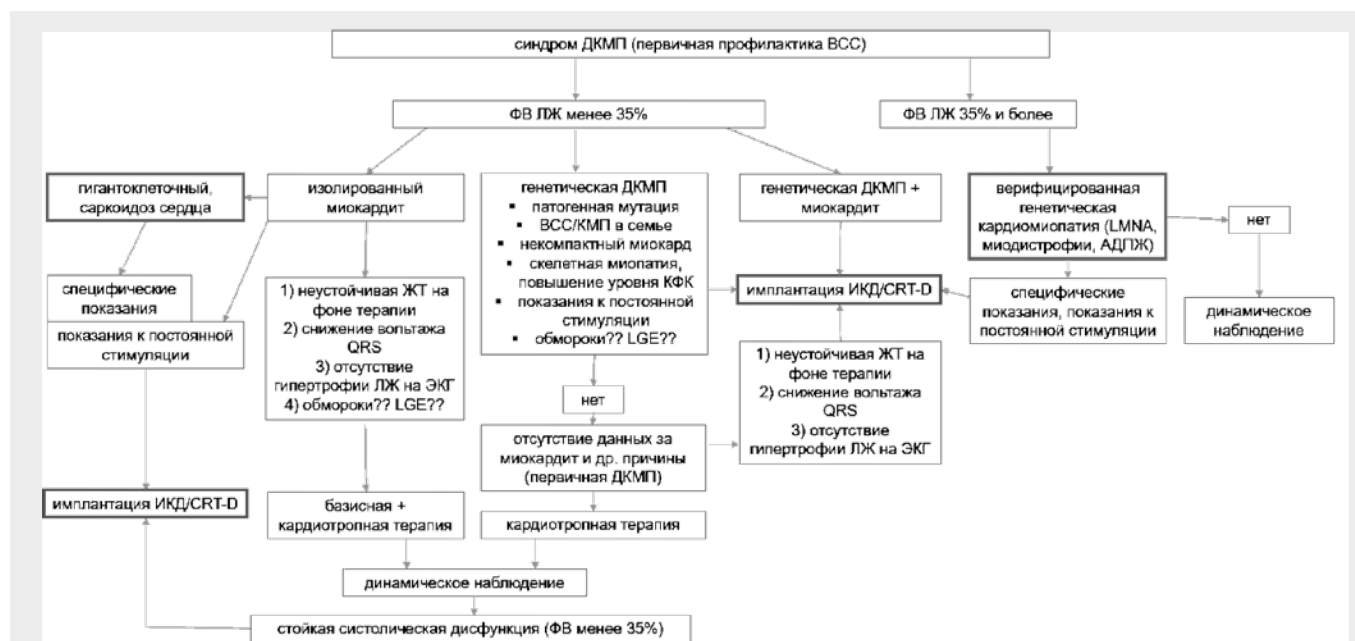


Рис. 4. Алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию ИКД

Примечание: LGE (late gadolinium enhancement) – отсроченное накопление гадолиния (при МРТ сердца).

Fig. 4. Algorithm of selection of patients with DCM syndrome for implantable cardioverter-defibrillators

Note: LGE — late gadolinium enhancement.

В качестве самостоятельного фактора риска ВСС и критерия для отбора на имплантацию дефибриллятора необходимо использовать первичную (генетическую) природу ДКМП (изолированную или в сочетании с миокардитом), которая является более значимым предиктором аритмических событий, чем ФВ: оправданные шоки развивались у больных со статистически значимо более высокой ФВ.

Максимальная частота оправданных срабатываний ИКД отмечается при сочетании генетической и воспалительной при-

роды ДКМП (45,2%), отсутствие шоков – при изолированном миокардите (при условии проведения базисной терапии у большинства больных). Устойчивая ЖТ при адекватно леченном миокардите требует исключения генетической этиологии аритмии.

Предикторами ВСС/оправданных срабатываний дефибрилляторов является ЖТ (устойчивая/неустойчивая). В качестве дополнительных предикторов оправданных срабатываний ИКД могут также использоваться ЭКГ-маркеры: снижение вольтажа комплексов QRS и отсутствие гипертрофии ЛЖ.

Литература / References

1. Pasquale Losurdo, Davide Stolfo, Marco Merlo, Giulia Barbati, Marco Gobbo, Marta Gigli, et al. Early arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2016;2(5):535–543. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.05.002.
2. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Киев: Киев плюс; 1999:424 [Amosova E.N. Cardiomyopathies. Kiev: Kiev plus; 1999:424] (In Russ.).
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: нац. рук. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:687 [Belenkov U.N., Oganov R.G. Cardiology: national clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008:687] (In Russ.).
4. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Донников А.Е., Кадочникова В.В., и др. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению. *Терапевтический архив*. 2011;83(9):41–48 [Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sedov V.P., Donnikov A.E., Kadochnikova V.V., et al. Dilated cardiomyopathy as clinical syndrome: experience with nosological diagnostics with biopsy and treatment approaches. *Terapevticheskiy arkhiv*=*Therapeutic Archive*. 2011;83(9):41–48] (In Russ.).
5. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., Adler Y., Anastasakis A., Böhm M., et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J*. 2016 Jun. 14;37(23):1850–1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727.
6. Castelli G., Fornaro A., Ciaccheri M., Dolara A. Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. *Circ. Heart Fail*. 2013;6(5):913–921. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000120.
7. Morentin B., Audicana C. Population-based study of out-of-hospital sudden cardiovascular death: incidence and causes of death in middle-aged adults. *Rev. Esp. Cardiol*. 2011;64(1):28–34. DOI: 10.1016/j.recresp.2010.07.002.
8. Merlo M., Pivetta A., Pinamonti B. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur. J. Heart Fail*. 2014;16(3):317–324. DOI: 10.1002/ehf.16.
9. Elliott P., Charron P., Blanes J.R. European cardiomyopathy pilot registry: EURObservational research programme of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2016;37(2):164–173. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv497.
10. Køber L., Thune J.J., Nielsen J.C. defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2016;375(13):1221–1230. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029.
11. Wolff G., Lin Y., Karathanos A. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Res. Cardiol*. 2017;106(7):501–513. DOI: 10.1007/s00392-017-1079-0.
12. Akl T., Lafferty J. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ther*. 2017;35(3):e12253. DOI: 10.1111/1755-5922.12253.

13. Cavalcanti R., Aboul-Hosn N., Morales G., Abdel-Latif A. Implantable cardioverter defibrillator for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Angiology*. 2018;69(4):297–302. DOI: 10.1177/0003319717710851.
14. Schliamser J.E., Kadish A.H., Subacius H., Shalaby A., Schaechter A., Levine J., et al. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm*. 2013;10(6):838–846. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.02.017.
15. Stavrakis S., Asad Z., Reynolds D. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2017;28(6):659–665. DOI: 10.1111/jce.13204.
16. Goldberger J.J., Subacius H., Patel T. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63(18):1879–1889. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.021.
17. Grimm W., Timmesfeld N., Efimova E. Left ventricular function improvement after prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace*. 2013;15(11):1594–1600. DOI: 10.1093/europace/eut097.
18. Madhavan M., Waks J.W., Friedman P.A. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator generator replacement for primary prevention of sudden cardiac death. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2016;9(3):e003283. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003283.
19. Arbustini E., Disertori M., Narula J. Primary prevention of sudden arrhythmic death in dilated cardiomyopathy: current guidelines and risk stratification. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):32–83. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003283.
20. Pavlicek V., Kindermann I., Wintrich J., Mahfoud F., Klingel K., Böhm M., et al. Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: Long-term follow-up of patients with suspected myocarditis. *Int. J. Cardiol*. 2019 Jan. 1;274:132–137. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.142.
21. Safak E., D'Ancona G., Schultheiss H.P., Kühl U., Kische S., Kaplan H., et al. Shocks after implantable cardioverter-defibrillator implantation in idiopathic cardiomyopathy patients: a myocardial biopsy study. *Heart Vessels*. 2018;33(2):205–211. DOI: 10.1007/s00380-017-1041-0.
22. Perazzolo Marra M., De Lazzari M., Zorzi A., Migliore F., Corrado D. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):856–863. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
23. Halliday B., Gulati A., Ali A., Guha K., Newsome S., Arzanauskaitė M., et al. Association between Midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2017;135(22):2106–2115. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
24. Di Marco A., Anguera I., Schmitt M. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):28–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.017.

Информация о вкладе авторов

Соловьева Е.А. — подготовка текста, выполнение исследования, статистическая обработка.

Благова О.В. — редактирование текста, планирование исследования, анализ.

Сведения об авторах

Соловьева Елена Анатольевна*, аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0003-2651-2111.

E-mail: funtova.2014@mail.ru.

Благова Ольга Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-5253-793X.

E-mail: blagovao@mail.ru.

Седов Всеволод Парисович, д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0003-2326-9347.

E-mail: vps52@mail.ru.

Коган Евгения Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-4197-9732.

E-mail: koganavg@gmail.com.

Заклязьминская Елена Валерьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской генетики, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. ORCID 0000-0002-6244-9546.

E-mail: helenezak@gmail.com.

Седов В.П. — отбор пациентов в исследование, контроль в динамике.

Коган Е.А. — морфологическая диагностика у пациентов, включенных в исследование.

Заклязьминская Е.В. — генетическое консультирование и диагностика, повлиявшие на результаты исследования.

Information about the authors

Elena A. Solovyeva*, Graduate Student, Department of Faculty Therapy No. 1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0003-2651-2111.

E-mail: funtova.2014@mail.ru.

Olga V. Blagova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy No. 1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0002-5253-793X.

E-mail: blagovao@mail.ru.

Vsevolod P. Sedov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0003-2326-9347.

E-mail: vps52@mail.ru.

Evgeniya A. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0002-4197-9732.

E-mail: koganavg@gmail.com.

Elena V. Zaklyazminskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Medical Genetics Laboratory, Petrovsky National Research Center of Surgery (Moscow). ORCID 0000-0002-6244-9546.

E-mail: helenezak@gmail.com.

Поступила 18.03.2019
Received March 18, 2019

ВОЗМОЖНОСТИ СЦИНТИГРАФИИ СЕРДЦА С ^{123}I -МИБГ И РАДИОНУКЛИДНОЙ РАВНОВЕСНОЙ ВЕНТРИКУЛОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

А.И. Мишкина*, К.В. Завадовский, В.В. Саушкин,
Д.И. Лебедев, Ю.Б. Лишманов, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Цель: оценить значимость сцинтиграфических показателей симпатической активности и механической диссинхронии сердца в прогнозе результатов кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ).

Материал и методы. В исследование включены 28 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III функционального класса – ФК (NYHA), имеющих показания к проведению КРТ. Перед операцией больным выполняли комплекс сцинтиграфических исследований для оценки диссинхронии, а также состояния симпатической иннервации сердца и перфузии. Через 6 мес. после КРТ оценивали клинический статус, сократимость и объемные показатели обоих желудочков сердца. При этом все пациенты были подразделены на 2 группы: 1-я – респондеры КРТ ($n=15$), 2-я – нереспондеры ($n=13$).

Результаты. Статистически значимые различия между группами были выявлены по следующим исходным показателям: ранний индекс сердце/средостение – Н/М (2,42 и 1,87; $p<0,05$), отсроченный Н/М (1,89 и 1,78; $p<0,05$), конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка – ЛЖ (271 и 299 мл; $p<0,05$); конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ (206 и 227 мл; $p<0,05$) и межжелудочковая диссинхрония (109 и 62 мс; $p<0,05$). В группе респондеров была выявлена сильная корреляция между отсроченным индексом Н/М и диссинхронией ЛЖ ($-0,795$; $p<0,05$). Кроме того, по данным логистического регрессионного анализа, отсроченный Н/М (ОШ=4,25; 95% ДИ 1,4–12,92; $p<0,5$) и межжелудочковая диссинхрония (ОШ=1,01; 95% ДИ 1,003–1,03; $p<0,5$) оказались статистически значимыми детерминантами ответа на КРТ.

Выводы. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ может быть использована для прогнозирования результатов КРТ. Отсроченный индекс Н/М и межжелудочковая диссинхрония являются независимыми предикторами ответа на КРТ.

Ключевые слова:	кардиоресинхронизирующая терапия, симпатическая активность сердца, сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ, хроническая сердечная недостаточность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследования симпатической активности сердца проведены при финансовой поддержке гранта Президента РФ № МК-3947.2018.7. Оценка диссинхронии сердца, а также послеоперационные исследования выполнены в рамках государственного задания по НИР № АААА-А15-115123110026-3.
Для цитирования:	Мишкина А.И., Завадовский К.В., Саушкин В.В., Лебедев Д.И., Лишманов Ю.Б., Попов С.В. Возможности сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ и радионуклидной равновесной вентрикулографии в прогнозировании результатов кардиоресинхронизирующей терапии. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):63–70. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-63-70

CAPABILITIES OF ^{123}I -MIBG SCINTIGRAPHY AND GATED BLOOD-POOL SPECT IN PREDICTING THE RESULTS OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Anna I. Mishkina*, Konstantin V. Zavadovsky, Viktor V. Saushkin,
Denis I. Lebedev, Yuriy B. Lishmanov, Sergey V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Purpose. To assess the diagnostic value of scintigraphy parameters of sympathetic activity and mechanical dyssynchrony of the heart for prediction of the results of cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and Methods. The study included 28 patients with functional class III (NYHA) chronic heart failure referred for CRT. Before operation, a set of scintigraphic studies was performed to evaluate mechanical dyssynchrony, the state of cardiac sympathetic innervation, and perfusion. Clinical status, volume indices, and contractility of both cardiac ventricles were evaluated 6 months after CRT. After that, all patients were divided into 2 groups: group 1 included CRT responders ($n=15$); group 2 comprised non-responders ($n=13$).

Results. Significant differences between groups were found in the following baseline parameters: early heart-to-mediastinum ratio (H/M) (2.42 and 1.87; $p<0.05$), delayed H/M (1.89 and 1.78; $p<0.05$), left ventricular (LV) end-diastolic volume (EDV) (271 mL and 299 mL; $p<0.05$); LV end-systolic volume (ESV) (206 mL and 227 mL; $p<0.05$), and interventricular dyssynchrony (109 ms and 62 ms; $p<0.05$). Responders showed a strong correlation between delayed H/M and LV dyssynchrony (-0.795 , $p<0.05$). According to logistic regression analysis, delayed H/M (OR=4.25; 95% CI 1.4–12.92; $p<0.5$) and interventricular dyssynchrony (OR=1.01; 95% CI 1.003–1.03; $p<0.5$) were statistically significant determinants of the response to CRT.

Conclusion. ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy can be used to predict the effectiveness of CRT. Delayed H/M ratio and interventricular dyssynchrony are the independent predictors of response to CRT.

Keywords:	cardiac resynchronization therapy, cardiac sympathetic activity, ^{123}I -MIBG cardiac imaging, heart failure.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	of the President of the Russian Federation (No. MK-3947.2018.7); state task on research work No. AAAA-A15-115123110026-3.
For citation:	Mishkina A.I., Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Lebedev D.I., Lishmanov Y.B., Popov S.V. Capabilities of ^{123}I -MIBG Scintigraphy and Gated Blood-Pool SPECT in Predicting the Results of Cardiac Resynchronization Therapy. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):63–70. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-63-70

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих проблем современной кардиологии. Средняя пятилетняя смертность в данной группе больных остается высокой и составляет 59% для мужчин и 45% для женщин [1]. Современные успехи в области терапии и реабилитации обуславливают увеличение продолжительности жизни населения, с чем, в свою очередь, связан рост популяции пациентов с систолической ХСН [2].

Одним из перспективных методов лечения ХСН в настоящее время считают кардиоресинхронизирующую терапию (КРТ). В ряде многоцентровых исследований показано, что КРТ, проводимая на фоне оптимальной медикаментозной терапии, увеличивает выживаемость больных с ХСН и повышает качество их жизни [3, 4]. Результатом этого вида лечения является обратное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), которое проявляется уменьшением объемов ЛЖ, повышением фракции выброса

(ФВ), а также снижением митральной регургитации и выраженности дискинеза межжелудочковой перегородки [5, 6].

Согласно современным рекомендациям, КРТ следует выполнять пациентам с ХСН II–IV функционального класса (ФК), в сочетании с шириной комплекса QRS, превышающей 130 мс, при наличии блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), у которых проводимая консервативная терапия неэффективна. Кроме того, КРТ может быть полезна пациентам с морфологией комплекса QRS, отличной от БЛНПГ, продолжительностью ≥ 150 мс [7]. Существует различная степень ответа пациентов на КРТ (респондеры, нереспондеры, гиперреспондеры), но в 20–30% случаев эффект от проведенного лечения не достигается [8].

Использование методов лучевой диагностики может быть полезным для выявления групп пациентов, у которых КРТ окажется эффективной [9–11]. В настоящее время опубликовано достаточное количество работ, в которых для определения пациентов с ожидаемо положительным ответом на КРТ (ре-

спондеров) используют различные показатели: клинические, инструментальные и их комбинации. В серии крупных исследований были показаны противоречивые результаты прогнозирования ответа на КРТ при помощи эхокардиографической оценки механической диссинхронии ЛЖ [12, 13].

В литературе представлены работы, демонстрирующие прогностическую значимость методов ядерной медицины у больных с ХСН. Так, в многоцентровом исследовании AMIRE-HF [14], в которое были включены пациенты с ХСН II–III ФК и сниженной ФВ (менее 35%), установлено, что возникновение неблагоприятных сердечных событий чаще наблюдается при значении индекса накопления ^{123}I -МИБГ «сердце-средостение» (Н/М) $\leq 1,6$. Однако в данном исследовании не было рассмотрено прогностическое значение сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов с КРТ. В дальнейшем такая возможность была продемонстрирована [15; 16], однако результаты этих работ имеют противоречивый характер. Кроме того, ряд исследователей предлагают использовать показатели механической диссинхронии сердца для прогностической оценки результатов КРТ. При этом большинство таких работ посвящено оценке левожелудочковой диссинхронии, которую определяют при выполнении ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда. В то же время исследований, свидетельствующих о прогностической значимости радионуклидной индикации межжелудочковой диссинхронии, незаслуженно мало [17].

В связи с этим актуальной задачей является поиск дополнительных сцинтиграфических критериев отбора пациентов на КРТ, позволяющих предполагать улучшение клинического состояния пациентов после проводимого лечения. Цель данной работы: оценка значимости сцинтиграфических показателей симпатической активности и механической диссинхронии сердца в прогнозе результатов КРТ.

Материал и методы

В исследование включены 28 пациентов с ХСН III ФК (NYHA), которые имели показания к проведению КРТ и были госпитализированы в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2015–2018 гг., среди них 17 мужчин (61%) и 11 женщин (39%). Средний возраст обследуемых составил 56 ± 10 лет. Критерии исключения: 1) отсутствие сердечной недостаточности или ФК I–II по NYHA; 2) наличие выраженных неврологических, гематологических расстройств, психосоматических состояний, препятствующих выполнению исследований; 3) индивидуальная непереносимость препаратов; 4) отказ пациента от участия в исследовании.

Перед КРТ всем пациентам выполняли комплекс сцинтиграфических исследований, включающий сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ для визуальной оценки состояния симпатической активности сердца, ЭКГ-синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда с $^{99\text{mTc}}$ -метоксиизобутилизонитрилом ($^{99\text{mTc}}$ -МИБИ) в состоянии функционального покоя, радионуклидную равновесную томовентрикулографию (РТВГ) с мечеными $^{99\text{mTc}}$ -эритроцитами для оценки объемов, гемодинамики и сократимости обоих желудочков сердца.

Через 6 мес. после КРТ все пациенты были подразделены на две группы: 1-я – респондеры КРТ, 2-я – нереспондеры. Критерием положительного ответа на КРТ считали снижение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ на 15% и более и/или увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 5% и более [18].

Протокол исследования был одобрен комитетом по этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, у пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Радионуклидные методы исследования

Сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ выполняли после внутривенного введения 250–370 МБк радиофармпрепарата (РФП) через 15 мин (раннее сканирование) и через 4 ч (отсроченное исследование). Длительность записи составляла 10 мин. Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{123}I – 159 кЭв, ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%.

Перфузионную сцинтиграфию миокарда в состоянии функционального покоя выполняли с использованием $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ в дозе 370–450 МБк. Сцинтиграфические изображения записывали в ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл) через 90 мин после инъекции радиофармпрепарата (РФП). Продолжительность записи составляла 10 мин. Центр энергетического окна был установлен на фотопик $^{99\text{mTc}}$ – 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%.

Для выполнения РТВГ пациентам последовательно, с интервалом 10 мин внутривенно вводили раствор «Пирфотеха» (объем 2 мл) и 500–720 МБк $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетата. Еще через 10 мин проводили запись данных (в ЭКГ-синхронизированном режиме), продолжительность которой составляла 10 мин.

Все радионуклидные исследования выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенном гамма-камерой с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами (CZT). Изображения были получены в томографическом режиме с использованием низкоэнергетического мульти-пинхол коллиматора в 19 проекциях в матрицу 70×70 пикселей.

Обработку полученных данных осуществляли на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel). Для оценки общей симпатической активности на ранних и отсроченных сканах рассчитывали индекс сердце/средостение (Н/М), который отражает общее накопление РФП в сердце, и скорость вымывания ^{123}I -МИБГ (WR), характеризующую разницу между накоплением индикатора на раннем и отсроченном изображениях [19].

Перфузионные ОФЭКТ-изображения были реконструированы с коррекцией аттенюации. Томографические изображения миокарда были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием срезов по короткой и длинным осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карты ЛЖ. По полученным сцинтиграммам оценивали размер дефекта накопления РФП (нормализованное значение SRS) в миокарде ЛЖ и площадь дефекта перфузии (Extent R) [20].

Полученные по данным РТВГ сцинтиграммы были обработаны в специализированной программе Blood Pool Gated SPECT 2009 (Cedars-Sinai Medical Center). При этом определяли КСО, КДО, ФВ, а также показатели, отражающие внутри- и межжелудочковую диссинхронию обоих желудочков сердца (ширина и стандартное отклонение фазовой гистограммы) [21].

Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете STATISTICA v10 и MedCalc 12.1.14.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро–Уилка. Количественные признаки представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или как медиана и квартили Me (Q_{25} ; Q_{75}). Статистическую значимость различий в группах определяли при помощи непараметрического теста Манна–Уитни. Для оценки корреляции между переменными использовали непараметрический тест Спирмена. Для определения диагностической эффективности исследуемых методик применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis).

Информативность диагностического теста определяли путем оценки площади под кривой — Area Under Curve (AUC), а также сравнения показателей чувствительности и специфичности. Для построения модели прогнозирования ответа на КРТ были использованы однофакторный и многофакторный регрессионный анализы в виде бинарной логистической регрессии: рассчитаны отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы респондеров и нереспондеров статистически значимо не различались по исходным клинико-демографическим и гендерным показателям.

Результаты исходной сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ и РТВГ представлены в таблице 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатели	Вся выборка (n=28)	Респондеры (n=16)	Нереспондеры (n=12)	p (Mann-Whitney test)
Средний возраст, лет	56,0±10,0	58,0±10,0	55,0±11,1	0,44
Пол, м./ж.	17/11	9/7	10/2	0,24
Индекс массы тела	29,2±5,23	30,6±5,4	27,4±5,1	0,06
Оптимальная медикаментозная терапия, %	100	100	100	—
Сердечная недостаточность: NYHA, класс	III	III	c III	—
Этиология ХСН (ИКМП/неИКМП)	18/10	10/6	8/4	0,87 (Fisher exact test)
ФВ ЛЖ, %	29±6,5	28±6,6	29±6,6	0,39
Длительность QRS, мс	161±17,5	160±15,2	162±16,5	0,8

Примечание: NYHA — New York Heart Association; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИКМП — ишемическая кардиомиопатия; неИКМП — неишемическая кардиомиопатия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note: NYHA — New York Heart Association; ХСН — chronic heart failure; ИКМП — ischemic cardiomyopathy; неИКМП — non-ischemic cardiomyopathy; ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction.

Таблица 2. Показатели симпатической иннервации, перфузии и сократимости миокарда у пациентов с ХСН после КРТ

Table 2. Sympathetic innervation, perfusion, and contractility of the myocardium in chronic heart failure patients after cardiac resynchronization therapy

Показатели	Респондеры (n=16)	Нереспондеры (n=12)	p (Mann-Whitney test)
Ранний Н/М	2,24 (1,98-2,5)	1,87 (1,25-2,35)	0,006
Отсроченный Н/М	1,89 (1,6-2,19)	1,72 (1,31-2,11)	0,025
WR, %	34 (18-51)	39 (29-39)	0,589
SRS	13 (5-23)	10 (4-16)	0,44
Extant R, %	35 (9-57)	29,7 (20-38)	0,446
КДО ЛЖ, мл	271 (206-328)	299 (239-334)	0,007
КСО ЛЖ, мл	206 (144-246)	227 (182-256)	0,014
КДО ПЖ, мл	160 (116-212)	180 (108-212)	0,324
КСО ПЖ, мл	95 (54-122)	110 (52-136)	0,212
ФВ ЛЖ, %	24 (17-28)	26 (16-31)	0,212
ФВ ПЖ, %	44 (26-59)	42 (34-54)	0,258
Диссинхрония ЛЖ, мс	131 (99-168)	126 (112-145)	0,147
Диссинхрония ПЖ, мс	101 (65-136)	90 (67-99)	0,353
Межжелудочковая диссинхрония, мс	109 (75-130)	62 (27-77)	0,032

Примечание: Н/М — индекс отношения сердце/средостение; WR — скорость вымывания ^{123}I -МИБГ; SRS — размера дефекта накопления $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ в состоянии покоя (в баллах); Extant R — площадь дефекта перфузии; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; КДО ПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка; КСО ПЖ — конечно-систолический объем правого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка.

Note: Н/М — heart-to-mediastinum ratio; WR — ^{123}I -MIBG washout rate; SRS — size of $^{99\text{mTc}}$ -MIBI accumulation defect at rest (in points); Extant R — area of perfusion defect; КДО ЛЖ — end-diastolic volume of the left ventricle; КСО ЛЖ — end-systolic volume of the left ventricle; КДО ПЖ — end-diastolic volume of the right ventricle; КСО ПЖ — end-systolic volume of the right ventricle; ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction; ФВ ПЖ — right ventricular ejection fraction.

В группе респондеров отмечались более высокие значения раннего и отсроченного индексов Н/М, межжелудочковой диссинхронии, а также более низкие показатели объемов ЛЖ, чем у нереспондеров. Статистически значимых различий между группами по показателю скорости вымывания ^{123}I -МИБГ выявлено не было.

По результатам корреляционного анализа была определена взаимосвязь отсроченного индекса Н/М и диссинхронии ЛЖ ($r=-0,702$; $p<0,05$). Кроме того, была выявлена зависимость между изначальным значением раннего индекса Н/М и гемодинамическими показателями ЛЖ, измеренными через 6 мес. после КРТ: КДО ЛЖ ($r=-0,78$; $p<0,05$), КСО ЛЖ ($r=-0,833$; $p<0,05$), ФВ ЛЖ ($r=0,904$; $p<0,05$).

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:

$$P=1/(1+e^{(-5,23+0,23\cdot dH/M+0,48\cdot IVD)}),$$

где P – прогностическая вероятность, e – основание натурального логарифма (математическая константа), dH/M – отсроченный индекс Н/М, IVD – межжелудочковая диссинхрония, и при значении P больше 0,5 прогнозируют положительный ответ на КРТ.

По данным ROC-анализа, при пороговом значении отсроченного индекса Н/М $>1,49$ чувствительность и специфичность сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ составила 44 и 100% соответственно. При этом площадь под ROC-кривой была равна 0,776, что статистически значимо превышало $AUC=0,5$ ($p=0,004$). Пороговое значение межжелудочковой диссинхронии составило $\geq 61,9$ мс, чувствительность – 92%, специфичность – 63%. При этом площадь под ROC-кривой составляла 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 составляла 0,923, что статистически значимо превышало площадь под ROC-кривыми отсроченного индекса Н/М и межжелудочковой диссинхронии (рис. 1). При этом чувствительность и специфичность полученной модели составили 85 и 91% соответственно.

Обсуждение

В результате исследования было установлено, что сочетанная оценка симпатической активности сердца, по данным исследования с ^{123}I -МИБГ, а также межжелудочковой диссинхронии, по результатам РТВГ, позволяют повысить информативность сцинтиграфии в прогнозировании результатов КРТ.

У нереспондеров КРТ на дооперационном этапе отмечались более выраженные нарушения со стороны симпатической системы сердца по сравнению с респондерами. Кроме того, значения межжелудочковой диссинхронии в группе респондеров были выше по сравнению с нереспондерами.

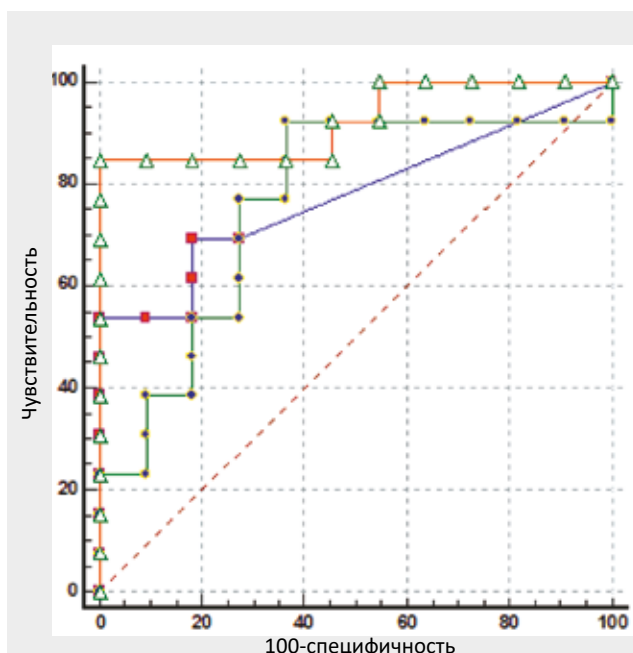


Рис. 1. Сравнение ROC-кривых, полученных при использовании отсроченного индекса Н/М (синяя линия), межжелудочковой диссинхронии (зеленая линия) и выявленной прогностической модели (оранжевая линия), в определении прогноза эффективности КРТ

Fig. 1. Comparison of the ROC curves obtained using the delayed H/M ratio (blue line), interventricular dyssynchrony (green line), and the prognostic model (orange line) for the prediction of the effectiveness of cardiac resynchronization therapy

Поиску сцинтиграфических критериев прогнозирования эффективности КРТ посвящено достаточно много исследований. В большинстве из них рассматривается функциональная активность симпатической системы сердца по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ [22], состояние миокардиальной перфузии [23], а также оценивается внутрижелудочковая диссинхрония [24].

Так, в работе Н. Tanaka и соавт. [25] было показано, что отсроченный индекс Н/М $>1,6$ и наличие внутрижелудочковой диссинхронии ассоциируются с положительным ответом на КРТ. Диссинхрония была оценена с помощью тканевой доплер-эхокардиографии до и через 7 мес. после КРТ. В исследовании М. Yonezawa и соавт. [26] была выявлена взаимосвязь нарушения симпатической активности сердца с наличием дискинезов и диссинхронии ЛЖ (по данным МРТ) у пациентов с ХСН неишемического генеза. Авторы делают вывод о том, что наличие локальных дискинезов и диссинхронии детерминирует положительный эффект КРТ.

Значение дооперационных показателей сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в прогнозе ответа на КРТ было продемонстрировано S. Nishioka и соавт. [27]. Они показали, что значение отсроченного индекса Н/М $\geq 1,36$ является независимым предиктором эффективности КРТ с чувствительностью 75% и специфичностью 71%.

В нашем исследовании мы впервые установили, что регрессионная модель, включающая в качестве независимых предикторов дооперационные значения отсроченного индекса Н/М и межжелудочковую диссинхронию, обладает более высокой прогностической значимостью по сравнению со значениями,

полученными в предыдущих работах. По данным ROC-анализа, чувствительность и специфичность данной модели составили 85 и 91% соответственно. Информативность выведенной модели была статистически значимо выше, чем при отдельной оценке отсроченного индекса Н/М и межжелудочковой диссинхронии.

К числу объективно обусловленных ограничений данной работы следует отнести небольшой объем выборки. Кроме того, при определении индексов Н/М и WR мы использовали более точную томографическую визуализацию. Однако это не позволяет сравнивать значения показателей, полученных в нашей работе, с результатами исследований с ¹²³I-МИБГ в планарном режиме. При построении логистической мо-

дели мы не учитывали возраст и пол пациентов, а также этиологию ХСН.

Заключение

Отсроченный индекс Н/М и межжелудочковая диссинхрония, определенные при помощи скинтиграфических методик, являются независимыми предикторами ответа на КРТ и позволяют прогнозировать эффективность данного вида интервенционного лечения больных ХСН. Полученные результаты могут быть использованы в качестве дополнительных критериев отбора пациентов для имплантации КРТ.

Литература

1. Фролова Э.Б., Якушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;16(2):87–93.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:891–975.
3. Anand I.S., Carson P., Galle E., Song R., Boehmer J., Ghali J.K., et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation*. 2009;119(7):969–977.
4. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M., Arnold M.O., Sheldon R., Connolly S., et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(25):2385–2395. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540.
5. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R., Loh E., et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:1845–1853. DOI: 10.1056/NEJMoa013168.
6. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P., et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1329–1338. DOI: 10.1056/NEJMoa0906431.
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(5):8–164. DOI: 10.18087/cardio.2475.
8. Bogale N., Witte K., Priori S., Cleland J., Auricchio A., Gadler F., et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13:974–983. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr085.
9. Bax J.J., Gorcsan J. 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *JACC*. 2009;53(21):1933–1943. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.061.
10. Sassone B., Nucifora G., Mele D., Valzania C., Bisignani G., Boriani G. Role of cardiovascular imaging in cardiac resynchronization therapy: a literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. 2018;19(5):211–222. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000635.
11. Гуля М.О., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Лебедев Д.И. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(9):61–67.
12. Miyazaki C., Redfield M.M., Powell B.D., Lin G.M., Herges R.M., Hodge D.O. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy: a comprehensive prospective single-center study. *Circulation Heart Failure*. 2010;3:565–573. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.848085.
13. Fulati Z., Liu Y., Sun N., Kang Y., Su Y., Chen H., et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound*. 2018;16(1):30. DOI: 10.1186/s12947-018-0148-5.
14. Jacobson A., Senior R., Cerqueira M.D., Wong N.D., Thomas G.S., Lopez V.A., et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *JACC*. 2010;55(20):2212–2221. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.
15. Curcio A., Cascini G.L., De Rosa S., Pasceri E., Veneziano C., Cipullo S., et al. (123)I-mIBG imaging predicts functional improvement and clinical outcome in patients with heart failure and CRT implantation. *Int. J. Cardiol.* 2016;15(207):107–109. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.131.
16. Cha Y.M., Oh J., Miyazaki C., Hayes D.L., Rea R.F., Shen W.K., et al. Cardiac resynchronization therapy upregulates cardiac autonomic control. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008;19:1045–1052. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01190.x.
17. Tournoux F., Chequer R., Sroussi M., Hyafil F., Algalarrondo V., Cohen-Solal A. Value of mechanical dyssynchrony as assessed by radionuclide ventriculography to predict the cardiac resynchronization therapy response. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2016;17:1250–1258. DOI: 10.1093/ehjci/jev286.
18. Fornwalt B.F., Sprague W.W., BeDell P., Suever J.D., Gerritse B., Merlino J.D., et al. Agreement is poor amongst current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–1991.
19. Flotats A., Carrió I., Agostini D., Le Guludec D., Marcassa C., Schäfers M., et al. European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(9):1802–1812.
20. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., Лишманов Ю.Б. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной скинтиграфии миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017;7(2):56–64. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64.
21. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Веснина Ж.В., и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(2):21–29. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-21-29.
22. Scholtens A.M., Braat A.J., Tuinenburg A., Meine M., Verberne H.J. Cardiac sympathetic innervation and cardiac resynchronization therapy. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(5):567–573. DOI: 10.1007/s10741-013-9400-0.
23. Gendre R., Lairez O., Mondoly P., Duparc A., Carrié D., Galinier M., et al. Research of predictive factors for cardiac resynchronization therapy: a prospective study comparing data from phase-analysis of gated myocardial perfusion single-photon computed tomography and echo-

- cardiography: Trying to anticipate response to CRT. *Ann. Nucl. Med.* 2017;31(3):218–226. DOI: 10.1007/s12149-017-1148-5.
 24. Саушкин В.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Значение радионуклидной оценки механической диссинхронии сердца в обследовании пациентов кардиологического профиля. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2019;9(1):186–202.
 25. Tanaka H., Tatsumi K., Fujiwara S., Tsuji T., Kaneko A., Ryo K., et al. Effect of left ventricular dyssynchrony on cardiac sympathetic activity in heart failure patients with wide QRS duration. *Circulation Journal.* 2012;76:382–389.
- ## References
1. Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of chronic heart failure. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny=The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2013;16(2):87–93 (In Russ.).
 2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18:891–975.
 3. Anand I.S., Carson P., Galle E., Song R., Boehmer J., Ghali J.K., et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation.* 2009;119(7):969–977.
 4. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M., Arnold M.O., Sheldon R., Connolly S., et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(25):2385–2395. DOI: 10.1056/NEJMoa1009540.
 5. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R., Loh E., et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:1845–1853. DOI: 10.1056/NEJMoa013168.
 6. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P., et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1329–1338. DOI: 10.1056/NEJMoa0906431.
 7. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(S6):8–164 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
 8. Bogale N., Witte K., Priori S., Cleland J., Auricchio A., Gadler F., et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *European Journal of Heart Failure.* 2011;13:974–983. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr085.
 9. Bax J.J., Gorcsan J. 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *JACC.* 2009;53(21):1933–1943. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.061.
 10. Sassone B., Nucifora G., Mele D., Valzania C., Bisignani G., Boriani G. Role of cardiovascular imaging in cardiac resynchronization therapy: a literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown).* 2018;19(5):211–222. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000635.
 11. Gulya M.O., Lishmanov Yu.B., Zavadosky K.V., Lebedev D.I. Metabolism of fatty acids in left ventricle myocardium and the efficacy prognosis of cardio-resynchronization therapy in dilated cardiomyopathy patients. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology.* 2014;19(9):61–67 (In Russ.).
 12. Miyazaki C., Redfield M.M., Powell B.D., Lin G.M., Herges R.M., Hodge D.O. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy: a comprehensive prospective single-center study. *Circulation Heart Failure.* 2010;3:565–573. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.848085.
 13. Fulati Z., Liu Y., Sun N., Kang Y., Su Y., Chen H., et al. Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular Ultrasound.* 2018;16(1):30. DOI: 10.1186/s12947-018-0148-5.
 14. Jacobson A., Senior R., Cerqueira M.D., Wong N.D., Thomas G.S., Lopez V.A., et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. *JACC.* 2010;55(20):2212–2221. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.014.
 15. Curcio A., Cascini G.L., De Rosa S., Pasceri E., Veneziano C., Cipullo S., et al. (123)I-MIBG imaging predicts functional improvement and clinical outcome in patients with heart failure and CRT implantation. *Int. J. Cardiol.* 2016;15(207):107–109. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.131.
 16. Cha Y.M., Oh J., Miyazaki C., Hayes D.L., Rea R.F., Shen W.K., et al. Cardiac resynchronization therapy upregulates cardiac autonomic control. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008;19:1045–1052. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01190.x.
 17. Tournoux F., Chequer R., Sroussi M., Hyafil F., Algalarrondo V., Cohen-Solal A. Value of mechanical dyssynchrony as assessed by radionuclide ventriculography to predict the cardiac resynchronization therapy response. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2016;17:1250–1258. DOI: 10.1093/ehjci/jev286.
 18. Fornwalt B.F., Sprague W.W., BeDell P., Suever J.D., Gerritse B., Merlino J.D., et al. Agreement is poor amongst current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;121(12):1985–1991.
 19. Flotats A., Carrió I., Agostini D., Le Guludec D., Marcassa C., Schäfers M., et al. European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2010;37(9):1802–1812.
 20. Zavadosky K.V., Mishkina A.I., Mochula A.V., Lishmanov Yu.B. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Rossiiskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki=Russian Electronic Journal of Radiology.* 2017;7(2):56–64 (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64.
 21. Lishmanov Yu.B., Zavadosky K.V., Efimova N.Yu., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina Zh.V., et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Sibirskij medicinskij zhurnal=The Siberian Medical Journal.* 2015;30(2):21–29 (In Russ.).
 22. Scholtens A.M., Braat A.J., Tuinenburg A., Meine M., Verberne H.J. Cardiac sympathetic innervation and cardiac resynchronization therapy. *Heart Failure Reviews.* 2014;19(5):567–573. DOI: 10.1007/s10741-013-9400-0.
 23. Gendre R., Lairez O., Mondoly P., Duparc A., Carrié D., Galinier M., et al. Research of predictive factors for cardiac resynchronization therapy: a prospective study comparing data from phase-analysis of gated myocardial perfusion single-photon computed tomography and echocardiography: Trying to anticipate response to CRT. *Ann. Nucl. Med.* 2017;31(3):218–226. DOI: 10.1007/s12149-017-1148-5.
 24. Saushkin V.V., Mishkina A.I., Shipilin V.V., Zavadosky K.V. The value of radionuclide assessment of mechanical dyssynchrony in patients with cardiac diseases. *Rossiiskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki=Russian Electronic Journal of Radiology.* 2019;9(1):186–202 (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-1-186-202.

25. Tanaka H., Tatsumi K., Fujiwara S., Tsuji T., Kaneko A., Ryo K., et al. Effect of left ventricular dyssynchrony on cardiac sympathetic activity in heart failure patients with wide QRS duration. *Circulation Journal*. 2012;76:382–389.
26. Yonezawa M., Nagao M., Abe K., Matsuo Y., Baba S., Kamitani T., et al. Relationship between impaired cardiac sympathetic activity and spatial dyssynchrony in patients with non-ischemic heart failure: assessment by MIBG scintigraphy and tagged MRI. *J. Nucl. Cardiol*. 2013;20(4):600–608. DOI: 10.1007/s12350-013-9715-1.
27. Nishioka S.A., Martinelli Filho M., Brandão S.C., Giorgi M.C., Vieira M.L., Costa R., et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J. Nucl. Cardiol*. 2007;14:852–859. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2007.08.004.

Информация о вкладе авторов

Авторы статьи в равной степени участвовали в составлении концепции и дизайна исследования, анализе данных, обсуждении результатов, написании текста статьи.

Сведения об авторах

Мишкина Анна Ивановна*, аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9453-1635.

E-mail: anna123.2013@gmail.com.

Саушкин Виктор Вячеславович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5564-3802.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Завадовский Константин Валериевич, д-р мед. наук, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1513-8614.

E-mail: Konstz@cardio-tomsk.ru.

Лебедев Денис Игоревич, канд. мед. наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9764-3982.

E-mail: titze@mail.ru.

Лишманов Юрий Борисович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7324-504X.

E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Anna I. Mishkina*, Postgraduate Student, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9453-1635.

E-mail: anna123.2013@gmail.com.

Viktor V. Saushkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9764-3982.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Konstantin V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1513-8614.

E-mail: Konstz@cardio-tomsk.ru.

Denis I. Lebedev, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9764-3982.

E-mail: titze@mail.ru.

Yuriy B. Lishmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Scientific Direction, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7324-504X.

E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

Поступила 13.05.2019
Received May 13, 2019

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ТЯЖЕСТЬ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И НАРУШЕНИЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д.А. Воробьева^{1*}, А.В. Мочула¹, А.Е. Баев¹, В.В. Рябов^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Цель исследования: изучить структурно-функциональное состояние коронарных артерий (КА) у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца (ОЭКТ), а также сравнить данные МСКТ и инвазивной коронарной ангиографии (ИКАГ).

Материал и методы. Проводимое исследование является нерандомизированным, открытым, контролируемым. Зарегистрировано на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT03572023. Критерии включения указаны на сайте.

Результаты. В исследование включены 14 пациентов с MINOCA. В группе преобладали женщины – 11 (78,6%) человек, средний возраст составил 61 год. Риск по шкале GRACE был высоким у 5 (35,7%), умеренным у 8 (57,1%) пациентов. В течение первых 6 ч от начала заболевания госпитализированы 85,7% больных. Тромболитическая терапия проведена 3 (21,4%) пациентам, из них у 2 она была эффективной (14,2%). По результатам ИКАГ у 9 (64,2%) человек выявлены интактные КА, у 5 (35,7%) стенозы до 50%. Замедление коронарного кровотока (ЗКК) определялось у 11 (78,6%) пациентов, из них 8 (73%) человек имели ЗКК и интактные КА. Выраженный спазм был зарегистрирован у 1 (7,1%) пациента в группе с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Согласно данным МСКТ, доля пациентов с интактными КА уменьшилась 7 (50%) против 5 (35,7%), а доля пациентов с нестенозирующим атеросклерозом увеличилась – 7 (50%) против 9 (64,3%). Выявлено 26 атеросклеротических бляшек, 76% из них расположены эксцентрически, 11,5% – циркулярно, 11,5% – полуциркулярно. По морфологической структуре 59,5% бляшек были кальцинированными, 3,8% – преимущественно кальцинированными, 7,7% – преимущественно мягкотканными, 29% – мягкотканными. Нормальная миокардиальная перфузия (Summed Stress Score и Summed Rest Score SSS и SRS<4) была выявлена у 2 пациентов (14,3%); 12 пациентов (85%) имели преходящие дефекты перфузии. Медианные значения SSS составили 7,7 (4; 13), SRS 4,7 (0; 6,0), Summed Difference Score (SDS) 4,5 (3,0; 7,0).

Выводы. Таким образом, внедрение в алгоритм обследования МСКТ КА и ОЭКТ у пациентов с MINOCA является безопасным при дополнительном использовании во время индексной госпитализации, способствует получению новой информации о структуре и функции КА. Это обосновывает продолжение исследования на большей группе больных для определения прогностической значимости выявления бляшек с признаками нестабильности у этой категории пациентов.

Ключевые слова:	необструктивный атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, мультиспиральная компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Воробьева Д.А., Мочула А.В., Баев А.Е., Рябов В.В. Острый коронарный синдром без обструктивного поражения коронарных артерий: тяжесть коронарного атеросклероза и нарушений миокардиальной перфузии (пилотное исследование). <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):71–78. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-71-78

ACUTE CORONARY SYNDROME WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES: THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS AND MYOCARDIAL PERFUSION DISORDERS (PILOT STUDY)

Darya A. Vorobeva^{1*}, Andrew V. Mochula¹,
Andrei E. Baev¹, Vyacheslav V. Ryabov^{1,2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Aim. To study the structural and functional status of coronary blood flow in patients with acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries using multispiral computed tomography (MSCT) and single photon emission tomography (SPECT) and to compare data of MSCT and invasive coronary angiography (ICA).

Material and Methods. This study is a non-randomized, open-label, controlled clinical trial. The study is registered on ClinicalTrials.gov. The inclusion criteria are listed on the site. All patients underwent CT and SPECT.

Results. The study included 14 patients with MINOCA; the group comprised predominantly women ($n=11$, 78.6%); the average age was 61.1 ± 14 years. The risk according to GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk score was moderate in 8 patients (57%) and high in 5 patients (35.7%). 85.7% of patients were admitted to hospital within the first six hours from onset of diseases. Three patients (21.4%) received thrombolytic therapy and it was effective in two of them (14%). Risk factors included hypertension (64.2%), dyslipidemia (50%), and burdened history (71.4). According to the results of invasive coronary angiography, intact coronary arteries were detected in 9 patients (64.3%); 5 patients (35.7%) had stenosis up to 50%. Coronary slow-flow phenomenon (TIMI 2) was detected in 11 patients (78.6%) including 8 patients (57.1%) who had coronary slow-flow phenomenon and intact coronary arteries. Severe coronary spasm was registered in 1 patient (7.1%) in the group with ST segment elevation acute coronary syndrome (STE ACS). According to MSCT data, the proportion of patients with intact coronary arteries decreased from 7 (50%) to 5 patients (35.7%) whereas the proportion of patients with nonstenosing atherosclerosis increased from 7 (50%) to 9 patients (64.3%). Twenty six atherosclerotic plaques were detected including eccentric (76%), circular (11.5%), and semi-circular plaques (11.5%). In regard to morphological structure, the atherosclerotic plaques were calcified (59.5%), mostly calcified (7.7%), and soft (29%). Normal myocardial perfusion (Summed Stress Score (SSS) and Summed Rest Score (SRS) <4) was detected in two patients (14.3%); 12 patients (85%) had transitory perfusion defects. The median score values were 7.5 (4; 13) for SSS, 4.7 (1.0; 9.0) for SRS, and 4.7 (3.0; 8.0) for SDS.

Conclusion. The introduction of MCTA and SPECT into the algorithm of the examination of patients with acute myocardial infarction and non-obstructive atherosclerosis of the coronary arteries was safe when additionally used during index hospitalization. These approaches provided new information about the structure and function of the coronary arteries. These data provide rationale for further study using a larger group of patients to determine a prognostic significance of detecting the atherosclerotic plaques with the signs of instability in this patient category.

Keywords:	non-obstructive coronary artery atherosclerosis, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, multispiral computed tomography, single photon emission tomography.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Vorobeva D.A., Mochula A.V., Baev A.E., Ryabov V.V. Acute Coronary Syndrome with Nonobstructive Coronary Arteries: the Severity of Coronary Atherosclerosis and Myocardial Perfusion Disorders (Pilot Study). <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):71–78. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-71-78

Введение

Основным патогенетическим механизмом острого инфаркта миокарда (ОИМ) первого типа является атеротромбоз и последующее развитие острой ишемии миокарда. Согласно данным инвазивной коронарной ангиографии (ИКАГ), примерно в 1–14% случаев у пациентов с ОИМ при отсутствии обструктивных изменений коронарных артерий (КА) развивается атеротромбоз. В таких случаях говорят об инфаркте миокарда без обструктивного поражения КА (MINOCA) [1, 2].

Диагноз MINOCA, согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, а также обновленному руководству по инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST, должен рассматриваться как рабочий диагноз. С целью верификации ишемических или неишемических причин заболевания рекомендуется использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) [1, 2]. При этом в настоящее время «золотым стандартом» диагностики атеросклеротического поражения коронарного русла по-прежнему является ИКАГ. Она позволяет изучить коронарное русло и кровоток, но в некоторых случаях не обладает достаточной информативностью для изучения характеристик структуры атеросклеротических бляшек. Определение факта наличия незначительной уязвимой бляшки как причины атеротромбоза и ОИМ важная задача для больных MINOCA, поскольку это может изменить медикаментозное лечение и, соответственно, снизить риск развития повторных ишемических событий. Среди всех методов, применяемых в кардиологии, лучшие возможности для визуализации стенки КА и структуры атеросклеротических бляшек представляет мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА [3]. Метод позволяет описать типы бляшек у пациентов со стенозирующим атеросклерозом КА при остром коронарном синдроме (ОКС) и стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), а также степень стеноза. Получены данные о прогностическом значении некоторых показателей [4]. Важно отметить, что МСКТ продемонстрировала более высокую диагностическую эффективность при выявлении атеросклеротических бляшек по сравнению с инвазивным внутрисосудистым ультразвуком и оптической когерентной томографией [5, 6]. Преимуществом является одновременное использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и МСКТ, что позволяет оценивать региональную перфузию миокарда и косвенно судить о функциональном состоянии венозного кровотока [7, 8]. Дефект перфузии при ОЭКТ может ассоциироваться с прогнозом и риском повторных ишемических событий [9, 10]. Таким образом, использование двух методов способствует предоставлению дополнительной информации о структуре КА, взаимоотношении между пораженными сегментами КА и нарушении перфузии миокарда в этих областях. В настоящий момент для внедрения метода в рутинную клиническую практику данных, касающихся изучения структуры и функции КА у пациентов с MINOCA с помощью МСКТ и ОЭКТ, явно не достаточно.

Цель исследования: изучить структурно-функциональное состояние КА у пациентов с MINOCA с помощью МСКТ КА, ОЭКТ, а также сравнить результаты МСКТ КА с ИКАГ.

Материал и методы

Исследование является нерандомизированным, открытым, контролируемым. Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov: NCT03572023. Утверждено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 164 от 23.11.2017 г. Пациенты, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование включены пациенты с клиникой ОКС и не-обструктивным поражением КА, госпитализированные в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2017–2018 гг.

Критерии включения:

- клиника ОКС и высокий и умеренный риск осложнений, согласно шкале GRACE.

- Проведение ИКАГ в течение 24 ч при ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST.

- Нестенозирующий коронарный атеросклероз, по данным ИКАГ (интактные КА или стеноз менее 50%).

- Синусовый ритм на ЭКГ.

Критерии исключения:

- ранее перенесенная эндоваскулярная (стентирование) или хирургическая реваскуляризация КА (коронарное шунтирование).

- Имплантация кардиостимулятора или наличие клаустрофобии.

- Тяжелая сопутствующая патология.

- Тяжелая почечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин.

Были определены конечные точки: частота выявления атеросклероза по МСКТ КА, характеристика встречаемых бляшек, величина переходящего дефекта перфузии миокарда по данным ОЭКТ.

Всем пациентам была выполнена ИКАГ по стандартной методике Джаджинса с целью оценки атеросклеротического поражения КА, проведено динамическое измерение кардиоспецифических ферментов. Коронарный кровоток оценивался по градации кровотока КА (классификация TIMI) [11].

МРТ сердца с внутривенным контрастированием с целью верификации ишемического или неишемического поражения сердца осуществлялась в период от 4 до 8 дней с момента развития ОКС; МСКТ КА и ОЭКТ – от 4 до 10 дней. После проведения ИКАГ и МСКТ КА ни у одного из пациентов не развилась контраст-индуцированная нефропатия. Все МСКТ и ОЭКТ исследования были выполнены на 64-срезовом совмещенном однофотонно-эмиссионном и рентгеновском компьютерном томографе GE Discovery NM/CT 570C (GE Healthcare Milwaukee, WI, USA).

При проведении ОЭКТ была проведена фармакологическая проба с аденозином, который вводили внутривенно в дозе 140 мг/кг/мин в течение 4 мин. В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали ^{99m}Tc -МИБИ в дозе 370–450 МБк как на фоне аденозина, так и в покое. Томографические изображения миокарда, полученные на пике фармакологического теста и в покое, были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием 17-сегментарной полярной карты и срезов по длинной и короткой осям сердца [12]. Расчет локальных нарушений перфузии левого желудочка проводили полуколичественно в баллах: 0 – аккумуляция РФП в миокард $\geq 70\%$ от максимального; 1 – незначительно выраженные (50–69%); 2 – умеренно выраженные (30–49%); 3 – выраженные (10–29%); 4 – резко выраженные ($<10\%$) дефекты накопления индикатора. Нарушение перфузии определяли как сумму баллов во всех 17 сегментах. При этом значение <4 баллов расценивали как норму, 4–8 – как легкое, 9–13 – как умеренное, ≥ 14 – как тяжелое нарушение миокардиальной перфузии. Рассчитывали общее нарушение перфузии в нагрузке (SSS – Summed Stress Score), в покое (SRS – Summed Rest Score), а также их разность (SDS – Summed Difference Score). $\text{SDS} = \text{SSS} - \text{SRS}$.

При анализе МСКТ КА в соответствии с модифицированными критериями Американской ассоциации сердца коронарное

дерево было подразделено на 17 сегментов. Каждому сегменту коронарного русла присваивали балл: 0 – нет стенозирования, 1 – минимальное стенозирование (<30%), 2 – стенозирование легкой степени (<50%). Сумма сегментов со стенозированием – Segment Involvement Score, сумма баллов во всех сегментах – Segment Stenosis Score.

Анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA 10. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или как медиана и квантили Me (Q_1 ; Q_3). Для качественных показателей указывали n (%), где n – абсолютное число, % – относительная величина в процентах. Для оценки различий в независимых выборках использовался непараметрический

критерий Манна–Уитни. Значение $p \leq 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты

В исследование включены 14 пациентов с инфарктом миокарда и нестенозирующим поражением КА: 9 (64,2%) с ОКСнST и 5 (35,7%) – с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). В группе преобладали женщины – 11 (78,6%) человек, средний возраст составил 61 год. Группы пациентов с ОКСнST и ОКСбпST статистически не различались по клинико-anamnestическим характеристикам ($p > 0,05$, табл. 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатели	ОКСнST	ОКСбпST	Всего
Количество больных, n (%)	9 (64,2)	5 (35,7)	14 (100)
Мужчины, n (%)	2 (14,2)	1 (1,7)	3 (21,4)
Средний возраст, $M \pm SD$	59 $\pm$ 15	63,8 $\pm$ 13	61,1 $\pm$ 14
Гипертоническая болезнь, n (%)	5 (35,7)	4 (28,6)	9 (64,2)
Дислипидемия, n (%)	4 (28,5)	3 (21,4)	7 (50)
Ожирение, n (%)	3 (21,4)	1 (1,7)	5 (35,7)
Наследственность*, n (%)	5 (35,7)	5 (35,7)	10 (71,4)
Курение, n (%)	3 (21,4)	1 (1,7)	4 (28,6)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (14,2)	2 (14,2)	4 (28,6)
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (1,7)	3 (21,4)	4 (28,6)
Скорость клубочковой фильтрации, $M \pm SD$, мл/мин/1,73 м ²	93,6 $\pm$ 27,0	72,2 $\pm$ 33,4	85,9 $\pm$ 30,2
Стенокардия в анамнезе, n (%)	8 (57,1)	3 (21,4)	11 (78,6)
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (1,7)	—	1 (7,1)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (21,4)	1 (1,7)	4 (28,6)
Периферический атеросклероз, n (%)	6 (42,9)	3 (21,4)	9 (64,2)

Примечание: *отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

Note: * family history of cardiovascular pathology.

Риск по шкале GRACE был высоким у 5 (35,7%), умеренным у 8 (57,1%) пациентов. В течение первых 6 ч от начала заболевания госпитализированы 85,7% больных. Тромболитическая терапия проведена 3 (21,4%) пациентам, из них у 2 она была эффективной (14,2%). При поступлении в стационар повышение кардиоспецифических ферментов выявлено у 11 (78,5%) пациентов. Группы пациентов с ОКСнST и ОКСбпST статистически не различались по характеристикам ОКС ($p > 0,05$, табл. 2).

По результатам иКАГ у пациентов с MINOCA преимущественно был выявлен правый тип кровоснабжения – 9 (64,2%) пациентов. У 7 (50%) пациентов диагностированы интактные КА, у 5 (35,7%) больных определены стенозы до 30%, у 2 (14,3%) до 30–50%. Замедление коронарного кровотока (ЗКК) зарегистрировано у 11 (78,6%) пациентов (TIMI 2), из них у 8 (57,1%) человек ЗКК и интактные КА. По данным иКАГ, спазм КА с сужением просвета на 75%, а также мышечный мостик выявлены у 1 (7,1%) пациента в группе с ОКСнST.

Согласно данным МСКТ, доля больных с интактными КА уменьшилась 7 (50%) против 5 (35,7%), а доля пациентов с нестенозирующим атеросклерозом увеличилась – 7 (50%) против 9 (64,3%).

При анализе сегментов КА было определено 26 атеросклеротических бляшек, 76% из них были расположены эксцентрически, 11,5% – циркулярно, 11,5% – полуциркулярно. По морфологической структуре 59,5% бляшек были кальцинированными, 3,8% – преимущественно кальцинированными, 7,7% – преимущественно мягкоткаными, 29% – мягкоткаными. Наличие стенозов сопровождалось положительным индексом ремоделирования сосудистой стенки у всех пациентов. Среднее значение Segment Involvement Score составило 2,1 (0; 5), Segment Stenosis Score 2,4 (1; 3).

При анализе томосцинтиграмм было определено нарушение миокардиальной перфузии у 12 (85,7%), нормальная миокардиальная перфузия (SSS и SRS <4) у 2 (14,3%), переходящие

дефекты перфузии у 12 (85,7%), стабильный дефект перфузии у 1 (7,1%) пациента. Медианные значения SSS составили 7,7 (4; 13), SRS 4,7 (0; 6,0), SDS 4,5 (3,0; 7,0). По результатам инстру-

ментальных методов исследования группы пациентов с ОКС-пST и ОКСбпST статистически значимо не различались ($p>0,05$, табл. 3).

Таблица 2. Характеристика пациентов с ОКС
Table 2. Characteristics of patients with acute coronary syndrome

Показатели	ОКСпST	ОКСбпST	Всего
Шкала GRACE			
Высокий риск, n (%)	3 (21,4)	2 (14,2)	5 (35,7)
Средний риск, n (%)	6 (42,9)	2 (14,2)	8 (57,1)
Низкий риск, n (%)	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Время поступления в стационар от начала симптомов			
До 6 ч от начала симптомов, n (%)	7 (50)	5 (35,7)	12 (85,7)
6–24 ч, n (%)	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Более 24 ч, n (%)	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе			
Проведена/эффективная	3/2 (21,4/14,3)	-	3/2 (21,4/14,3)
Кардиоспецифические ферменты			
Повышение ферментов при поступлении, n (%)	7 (50)	4 (28,6)	11 (78,6)
Нет повышения ферментов при поступлении, n (%)	2 (14,3)	1 (7,1)	3 (21,4)
КФК–МВ при поступлении, Me (Q_1 ; Q_3)	28,3 (17; 27)	28 (14; 29)	28,2 (17; 29)
КФК–МВ через 24 ч Me (Q_1 ; Q_3)	28,2 (18; 38)	18 (12; 24)	24,6 (16; 30)
Уровень тропонина I при поступлении Me (Q_1 ; Q_3)	0,5 (0,06; 0,50)	0,3 (0,20; 0,50)	0,5 (0,1; 0,5)
Уровень тропонина I через 24 ч Me (Q_1 ; Q_3)	0,69 (0,010; 0,89)	0,25 (0,10; 0,24)	0,5 (0,05; 0,60)

Таблица 3. Результаты инструментальных методов исследования
Table 3. The results of instrumental methods of diagnosis

Показатели	ОКСпST	ОКСбпST	Всего
Инвазивная коронарная ангиография			
икаГ в течение 24 ч, n (%)	8 (57,1)	4 (28,6)	12 (85,7)
икаГ в течение 72 ч, n (%)	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (14,3)
Тип кровоснабжения:			
Левый, n (%)	3 (21,4)	1 (7,1)	4 (28,6)
Правый, n (%)	5 (35,7)	4 (28,6)	9 (64,2)
Смешанный, n (%)	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Интактные КА, n (%)	5 (35,7)	3 (21,4)	7 (50)
Стенозы до 30%, n (%)	4 (28,6)	1 (7,1)	5 (35,7)
Стенозы до 50%, n (%)	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (14,3)
Замедленный коронарный кровоток, n (%)	7 (50)	4 (28,6)	11 (78,6)
Вазоспазм, n (%)	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Мышечный мостик/интрамуральный ход артерии, n (%)	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Мультиспиральная компьютерная томография			
Тип кровоснабжения:			
Левый, n (%)	4 (28,6)	3 (21,4)	7 (50)
Правый, n (%)	3 (21,4)	1 (7,1)	4 (28,6)
Смешанный, n (%)	1 (7,1)	-	1 (7,1)
Интактные КА, n (%)	4 (28,6)	1 (7,1)	5 (35,7)
Стенозы до 30%, n (%)	1 (7,1)	3 (21,4)	4 (28,6)
Стенозы до 50%, n (%)	4 (28,6)	1 (7,1)	5 (35,7)

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатели	ОКСнСТ	ОКСбнСТ	Всего
Мышечный мостик/интрамуральный ход артерии, <i>n</i> (%)	1 (7,1)	–	1 (7,1)
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография			
SRS, <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃)	3,2 (0; 4)	2,3 (0; 4,5)	4,7 (0; 6,0)
SSS, <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃)	7 (4; 12)	9,5 (5; 14)	7,7 (4; 13)
SDS, <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃)	3,6 (3; 4)	6,5 (5; 8)	4,5 (3,0; 7,0)

При выписке из стационара у 3 (21,4%) пациентов диагностирована нестабильная стенокардия, у 10 (71,4%) ОИМ, у 1 (7,1%) больного с помощью МРТ сердца были выявлены критерии острого миокардита, что в последующем было подтверждено эндомиокардиальной биопсией. В стационаре все пациенты получали терапию ОКС, согласно национальным рекомендациям: бета-адреноблокаторы, статины, иАПФ или сартаны, двойную дезагрегантную терапию (кардиомагнил; клопидогрель/тикагрелор), низкомолекулярные гепарины.

Обсуждение

Средний возраст пациентов, принимавших участие в нашем исследовании, составлял 61±14 лет, что выше, чем в данных мета-анализов, проведенных S. Pasupaty и соавт. и P. Tornvall и соавт., в которых средний возраст пациентов колебался от 52 до 60 лет [13, 14]. Однако в отличие от системного обзора, в котором сообщалось о распределении мужчин и женщин (60 и 40% соответственно) [13], в нашей группе больных женщины составляют 78,6%, что согласуется с другими исследованиями данной группы пациентов [14].

При изучении факторов риска было выявлено, что пациенты с MINOCA реже имели дислипидемии (21%) в сравнении с пациентами со стенозирующим атеросклерозом, но не отличались по таким факторам риска, как отягощенный семейный анамнез, артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет [13, 14].

В настоящее время среди инвазивных исследований, применяемых для визуализации КА, иКАГ занимает ведущее место, однако возможности метода при оценке состояния микрососудистого коронарного русла ограничены, а понятие «ангиографически неизмененные коронарные артерии» свидетельствует только об отсутствии суживающих просвет сосудов атеросклеротических бляшек [15]. Анатомические особенности мелких КА остаются «ангиографически невидимыми», что подтверждается результатами нашего исследования, так как отсутствие стенозов по иКАГ не исключает появления нестабильных мягкотканых бляшек, выявленных по данным МСКТ.

Возможность использования МСКТ в оценке стенозов КА и характеристик бляшек была хорошо подтверждена в исследованиях в сравнении с внутрисосудистым ультразвуком и оптической когерентной томографией, где были идентифицированы бляшки с признаками нестабильности, склонные к разрыву, независимо от тяжести стеноза КА [16]. В нашем исследовании, по данным МСКТ, были выявлены как кальцинированные (59,5%), так и мягкотканые бляшки (мягкотканые 7,7%, преимущественно мягкотканые 29%), которые могли стать потенциальной причиной ОКС, что согласуется с данно-

ми литературы [17]. Таким образом, этим пациентам требуется назначение двойной антитромбоцитарной терапии в течение 12 мес. и длительной гиполипидемической терапии статинами [18].

Во время проведения иКАГ помимо определения наличия или отсутствия стенозов также проводилась и оценка кровотока. Согласно данным иКАГ, у исследуемой группы пациентов ЗКК определялось у 11 (78,6%) пациентов, из них 8 (57,1%) пациентов имели ЗКК и интактные КА. Поскольку у пациентов с ЗКК и без него были разные патогенетические механизмы развития ОИМ, вероятно, данным подгруппам необходимо назначение различного медикаментозного лечения [19].

Известно, что значение миокардиальной перфузии может быть сопряжено с прогнозом и риском повторных ишемических событий. Так, R. Goldkorn и соавт. исследовали прогностическую значимость ОЭКТ у пациентов с ОКС в стационаре и через 50 мес. от индексного события. Было выявлено, что у пациентов с нормальной перфузией миокарда реже отмечались повторные события инфаркта миокарда, чем у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением миокардиальной перфузии [20, 21]. Согласно данным проведенного нами исследования, при анализе томосцинтиграмм нормальная миокардиальная перфузия (SSS и SRS<4) была выявлена у 2 пациентов (14,3%), что может быть сопряжено с низким риском повторных ишемических событий, если принимать во внимание тот факт, что индексное событие возникло в результате нестабильной бляшки, а не каких-либо других причин. Медианное значение SSS составило 7,7 (4; 13), что следует расценивать как легкое нарушение миокардиальной перфузии миокарда, которое говорит, вероятно, о проявлении ишемии и функциональной значимости нестенозирующего атеросклероза для пациентов, у которых имеется атеросклероз КА, и о проявлении ишемии при замедленном коронарном кровотоке для пациентов, у которых атеросклероза нет. Медианное значение SRS 4,7 (0; 6,0) также расценивается как легкое нарушение миокардиальной перфузии и обусловлено постинфарктным кардиосклерозом у 4 (28,6%) пациентов.

Выводы

Таким образом, внедрение в алгоритм обследования МСКТ КА и ОЭКТ у пациентов с MINOCA является безопасным при дополнительном использовании во время индексной госпитализации, способствует получению новой информации о структуре и функции КА. Это позволяет продолжить исследования на большей группе больных для определения прогностической значимости выявления бляшек с признаками нестабильности у этой категории пациентов.

Литература

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018 Jan. 7;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А., Баев А.Е., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных неструктивным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;12(152):47–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-47-54.
3. Терновой С.К., Шабанова М.С., Гаман С.А., Меркулова И.Н., Шария М.А. Роль компьютерной томографии в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий: сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2016;6(3):68–79. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-68-79.
4. Thomsen C., Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016/ Feb.;17(2):120–129. DOI: 10.1093/ehjci/jev325.
5. Voros S., Rinehart S., Qian Z., Joshi P., Vazquez G., Fischer C., et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2011;4(5):537–548. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.006.
6. Ito T., Terashima M., Kaneda H., Nasu K., Matsuo H., Ehara M., et al. Comparison of in vivo assessment of vulnerable plaque by 64-slice multislice computed tomography versus optical coherence tomography. *Am. J. Cardiol.* 2011 May 1;107(9):1270–1277. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.036.
7. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010;3:10–14.
8. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J. Nucl. Cardiol.* 2016;23(3):606–639. DOI: 10.1007/s12350-015-0387-x.
9. Xiu J., Cui K., Wang Y., Zheng H., Chen G., Feng Q., Bin J., et al. Prognostic value of myocardial perfusion analysis in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017 Mar.;30(3):270–281. DOI: 10.1016/j.echo.2016.11.015.
10. Peix A., Macides Y., Rodríguez L., Cabrera L.O., Padrón K., Heres F., et al. Stress-rest myocardial perfusion scintigraphy and adverse cardiac events in heart failure patients. *MEDICC Review*. 2015 Apr.;17(2):33–38.
11. Sharif-Yakan A., Divchev D., Trautwein U., Nienaber Ch.A. The coronary slow flow phenomena or «cardiac syndrome Y». *Reviews in Vascular Medicine*. 2014 Dec.;2(4):118–122. DOI: 10.1016/j.rvm.2014.07.001.
12. Завадовский К.В., Гуля М.О., Саушкин В.В., Саушкина Ю.В., Лишманов Ю.Б. Совмещенная однофотонная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография сердца: методические аспекты. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(4): 235–242.
13. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R., Beltrame J.F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861–870.
14. Tornvall P., Gerbaud E., Behaghel A., Chopard R., Collste O., Laradogoi-tia E., et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease. *Atherosclerosis*. 2015 Jul.;241(1):87–91. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816.
15. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013 Oct.;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
16. Obaid D.R., Calvert P.A., Gopalan D., Parker R.A., Hoole S.P., West N.E., et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013 Sep.;6(5):655–664. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000250.
17. Puchner S.B., Lu M.T., Mayrhofer T., Liu T., Pursnani A., Ghoshhajra B.B., et al. High-risk plaque detected on coronary ct angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II Trial. *JACC*. 2014 Aug. 19;64(7):684–692. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.039.
18. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziosmanovic N., Nordenskjöld A., Gard A., Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2017 Apr. 18;135(16):1481–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
19. Wang X., Nie S.P. The coronary slow flow phenomenon: Characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2011 Dec.; 1(1):37–43. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2011.10.01.
20. Goldkorn R., Naimushin A., Beigel R., Naimushin E., Narodetski M., Matetzky S. Evaluation of patients with acute chest pain using SPECT myocardial perfusion imaging: prognostic implications of mildly abnormal scans. *Israel Medical Association Journal*. 2017 Jun.;19(6):368–371.
21. Завадовский К.В., Саушкин В.В., Гракова Е.В., Гуля М.О., Мочула А.В. Состояние миокардиальной перфузии у пациентов с ангиографически незначимыми, пограничными и значимыми стенозами коронарных артерий. *REJR*. 2017; 7(4): 39–54. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-39-54.

References

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018 Jan. 7;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Ryabov V.V., Gomboeva S.B., Shelkovnikova T.A., Baev A.E., Rebenkova M.S., Rogovskaya Y.V., Usov V.Y. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2017;12(12):47–54 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-47-54.
3. Ternovoy S.K., Shabanova M.S., Gaman S.A., Merkulova I.N., Shariya M.A. Role of computed tomography in detection of vulnerable coronary plaques in comparison with intravascular ultrasound. *Rossiiskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki=Russian Electronic Journal of Radiology*. 2016;6(3):68–79 (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-68-79.
4. Thomsen C., Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016/ Feb.;17(2):120–129. DOI: 10.1093/ehjci/jev325.
5. Voros S., Rinehart S., Qian Z., Joshi P., Vazquez G., Fischer C., et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2011;4(5):537–548. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.006.
6. Ito T., Terashima M., Kaneda H., Nasu K., Matsuo H., Ehara M., et al. Comparison of in vivo assessment of vulnerable plaque by 64-slice multislice computed tomography versus optical coherence tomography. 2011. May 1;107(9):1270–1277. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.036.
7. Sergienko V.B., Ansheles A.A. Tomographic methods in the assessment of myocardial perfusion. *Vestnik rentgenologii i radiologii=Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2010;3:10–14 (In Russ.).

8. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J. Nucl. Cardiol.* 2016;23(3):606–639. DOI: 10.1007/s12350-015-0387-x.
9. Xiu J., Cui K., Wang Y., Zheng H., Chen G., Feng Q., Bin J., et al. Prognostic value of myocardial perfusion analysis in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017 Mar.;30(3):270–281. DOI: 10.1016/j.echo.2016.11.015.
10. Peix A., Macides Y., Rodríguez L., Cabrera L.O., Padrón K., Heres F., et al. Stress-rest myocardial perfusion scintigraphy and adverse cardiac events in heart failure patients. *MEDICC Review.* 2015 Apr.;17(2):33–38.
11. Sharif-Yakan A., Divchev D., Trautwein U., Nienaber Ch.A. The coronary slow flow phenomena or «cardiac syndrome Y». *Reviews in Vascular Medicine.* 2014 Dec.;2(4):118–122. DOI: 10.1016/j.rvm.2014.07.001
12. Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Saushkin V.V., Saushkina Y.V., Lishmanov Y.B. Superimposed single-photon emission computed tomography and X-ray computed tomography of the heart: Methodical aspects. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2016;97(4):235–242 (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-4-8-15.
13. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R., Beltrame J.F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;131:861–870.
14. Tornvall P., Gerbaud E., Behaghel A., Chopard R., Collste O., Laradogoi-tia E., et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease. *Atherosclerosis.* 2015 Jul.;241(1):87–91. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816.
15. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013 Oct.;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296.
16. Obaid D.R., Calvert P.A., Gopalan D., Parker R.A., Hoole S.P., West N.E., et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. *Cardiovascular Imaging.* 2013 Sep.;6(5):655–664. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000250.
17. Puchner S.B., Lu M.T., Mayrhofer T., Liu T., Pursnani A., Ghoshhajra B.B., et al. High-risk plaque detected on coronary ct angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II Trial. *JACC.* 2014 Aug. 19;64(7):684–692. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.039.
18. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziosmanovic N., Nordenskjöld A., Gard A., Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017 Apr. 18;135(16):1481–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
19. Wang X., Nie S.P. The coronary slow flow phenomenon: Characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2011 Dec.;1(1):37–43. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2011.10.01.
20. Goldkorn R., Naimushin A., Beigel R., Naimushin E., Narodetski M., Matetzky S. Evaluation of patients with acute chest pain using SPECT myocardial perfusion imaging: prognostic implications of mildly abnormal scans. *Israel Medical Association Journal.* 2017 Jun.;19(6): 368–371.
21. Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Grakova E.V., Gulya M.O., Mochula A.V. Myocardial perfusion pattern in patients with different degrees of coronary artery stenosis. *REJR.* 2017; 7(4): 39–54 (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-4-39-54.

Сведения об авторах

Воробьева Дарья Алексеевна*, аспирант отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6425-8949.

E-mail: <mailto:darya.lipnyagova@yandex.ru>

Мочула Андрей Викторович, канд. мед. наук, врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

ORCID 0000-0003-0883-466X.

E-mail: mailto:mochula.andrew@gmail.com.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Darya A. Vorobeveva*, Postgraduate Student, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6425-8949.

E-mail: darya.lipnyagova@yandex.ru.

Andrew V. Mochula, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0883-466X.

E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Andrei E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Advanced Training and Professional Development, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Поступила 17.06.2019
Received June 17, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83>
УДК 616.127-005.8-06:616.12-008.46-036.12:612.062



ВЗАИМОСВЯЗЬ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ СО СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

В.А. Александренко*, Т.Ю. Реброва, С.А. Афанасьев, А.А. Гарганеева

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Цель работы: выявление взаимосвязи бета-адренореактивности (β -АРМ) эритроцитов со стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. У 50 пациентов, имеющих ХСН, спустя год после перенесенного ИМ проведен анализ β -АРМ по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием адреноблокатора с целью определения активности симпатoadреналовой системы.

Результаты. Значения показателя β -АРМ были больше у пациентов с ХСН более высоких градаций, начиная со IIA стадии ХСН [61,8 (47,5;74,8) усл. ед. против 48,7 (39,0;65,2) усл. ед. у пациентов I стадии ХСН, $p=0,037$].

Заключение. Полученные результаты могут указывать на диагностическую ценность показателя адренореактивности и его возможное использование в качестве нового биомаркера в оценке тяжести ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, адренореактивность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адрено-реактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):79–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83

ASSOCIATION OF ADRENOREACTIVITY WITH THE STAGE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH PREVIOUS MYOCARDIAL INFARCTION

Viktoria A. Aleksandrenko*, Tatiana Yu. Rebrova, Sergey A. Afanasiev,
Alla A. Garganeeva

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Objective. To identify associations of beta-adrenoreactivity with stage of chronic heart failure (CHF) in patient with previous myocardial infarction (MI).

Material and Methods. A total of 50 patients with CHF underwent an analysis of adrenoreactivity based on the changes in red blood cell osmoresistance in the presence of adrenergic blocker to determine the activity of the sympathoadrenal system a year after MI.

Results. Higher levels of beta-adrenoreactivity (β -ARM) were characteristic of patients with CHF of higher gradations: 61.8 (47.5;74.8) c.u. in patients with stage IIA CHF versus 48.7 (39;65.2) c.u. in patients with stage I CHF, $p=0.037$.

Conclusion. These results may suggest the diagnostic value of the indicator of adrenoreactivity and its possible use as a new biomarker for assessing the severity of CHF in patients with previous myocardial infarction.

Keywords:	chronic heart failure, myocardial infarction, adrenoreactivity.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Aleksandrenko V.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A. Association of Adrenoreactivity with the Stage of Chronic Heart Failure in Patients with Previous Myocardial Infarction. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):79–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83

Введение

В настоящее время показатели заболеваемости и смертности от хронической сердечной недостаточности (ХСН) по-прежнему остаются на высоком уровне, приводя к тому, что ХСН является тяжелым бременем для российского и мирового здравоохранения [1–3].

Симптоадренальная система (САС) имеет важнейшее значение в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистого континуума и играет ключевую роль в развитии ХСН, что было доказано многочисленными исследованиями [4, 5–7]. В последние годы одной из основных причин формирования ХСН стал инфаркт миокарда (ИМ), большое значение в отношении которого придается гиперсимпатикотонии [5, 8, 9]. Учитывая отсутствие единого подхода к определению активности САС, изучение методов ее оценки остается актуальным и в настоящее время.

По данным литературы, установлено, что от состояния эритроцитов в организме зависят изменения жизненно важных функций клеток, что отражается на их функциональной и качественной характеристиках, что, в свою очередь, указывает на возможное наличие глубокой двусторонней связи морфологических изменений эритроцитов с состоянием организма [10]. В начале XXI века отечественными учеными Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской был открыт метод исследования функционального состояния САС – экспресс-метод определения adrenoreактивности, в основу которого положена оценка степени десенситизации adrenoreцепторов к длительному или регулярному воздействию катехоламинов в высоких концентрациях [11]. Данный метод заключается в оценке деструктурирующего влияния высоких концентраций катехоламинов на мембранные структуры клеток. При этом на процесс ингибирования осмолиза эритроцитов воздействует количество функционально активных бета-adrenoreцепторов на мембране клеток, что указывает на их adrenoreактивность. Данный метод лег в основу многочисленных исследований по изучению adrenoreактивности при различных патологических состояниях, в том числе сердечно-сосудистых заболеваниях [12–16]. Тем не менее, количество работ, посвященных изучению бета-adrenoreактивности (β -АРМ) у пациентов с ХСН, сравнительно невелико, а проспективные исследования по анализу данного показателя при ХСН у пациентов с перенесенным ИМ практически отсутствуют, что послужило основой для проведения настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 50 пациентов с ХСН спустя год после перенесенного ИМ: 40 мужчин (средний возраст – $57,0 \pm 11,5$ лет) и 10 женщин (средний возраст – $72,1 \pm 10,2$ года). Сбор информации о пациентах, включенных в исследование, проводился с использованием программы Всемирной организации здравоохранения «Регистр острого инфаркта миокарда»,

действующей в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ). В ходе исследования также анализировались амбулаторные карты пациентов, истории болезни и выписки из них.

Диагноз ХСН у всех пациентов, включенных в исследование, соответствовал критериям постановки диагноза ХСН Российских и Европейских рекомендаций по диагностике и лечению сердечной недостаточности [1, 2]. При этом критерием включения пациентов в исследование было наличие ХСН I–IIA стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (1935) спустя год после перенесенного индексного ИМ. Критериями исключения являлись фоновые и сопутствующие заболевания, которые могли бы самостоятельно оказывать влияние на прогноз, такие как онкологическая патология, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, терминальная стадия почечной и печеночной недостаточности, тиреотоксикоз, декомпенсация сахарного диабета, пороки клапанов сердца и наличие острых или обострение хронических инфекционных заболеваний.

Спустя год после перенесенного индексного ИМ пациенты приглашались на контрольное обследование. Всем включенным в исследование пациентам проводился анализ β -АРМ по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием adrenobлокатора с целью определения активности САС (набор реагентов БЕТА-АРМ АГАТ), сущность которого заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии бета-adrenobлокатора.

Нормальными значениями β -АРМ считались установленные авторами данного метода Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской (2003) показатели от 2 до 20 усл. ед. При уровне β -АРМ > 20 усл. ед. adrenoreактивность считалась сниженной, что отражало уменьшение числа adrenoreцепторов на мембране эритроцитов.

Данная работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрена локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ STATISTICS 10 и демоверсии SPSS STATISTICA 20.0. Качественные данные описывались путем построения таблиц сопряженности и представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Номинативные данные были проанализированы с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения был проведен с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные, которые соответствовали нормальному закону распределения, были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. В случае нормального распределения изучаемых величин и равенстве

дисперсий использовался критерий Стьюдента. Количественные данные, которые не соответствовали нормальному закону распределения, были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. При сравнении количественных данных в двух независимых выборках при распределении, отличном от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считался уровень, равный 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

Результаты и обсуждение

При оценке состояния пациента по «Шкале оценки клинического состояния больного ХСН» (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева) в когорте пациентов с ХСН IIA стадии количество баллов – 6 (3;7,5) в 3 раза ($p<0,001$) превышало аналогичный показатель среди пациентов с ХСН I стадии 2 (2; 4) балла, отражая частоту встречаемости и выраженность основных симптомов и признаков сердечной недостаточности (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от стадии ХСН
Table 1. Clinical and anamnetic characteristics of patients depending on the stage of chronic heart failure

Показатели	ХСН I стадии (n=33)	ХСН IIA стадии (n=17)	p
Возраст, M±SD, лет	55,7±10,3	68,5±12,9	<0,001
Муж./жен., n (%)	29 (87,9)/4 (12,1)	11 (64,7)/6 (35,3)	0,052
Величина показателя β-APM, Me ($Q_{25}; Q_{75}$), усл. ед.	48,7 (39,0;65,2)	61,8 (47,5;74,8)	0,037
Оценка по ШОКС, Me ($Q_{25}; Q_{75}$), баллы	2 (2;4)	6 (3;7,5)	<0,001
Оценка по EQ-5D-3L, Me ($Q_{25}; Q_{75}$), баллы	3 (2;4)	3,5 (3;5)	0,125
Стаж ИБС>5 лет, n (%)	6 (18,2)	6 (35,3)	0,157
Курение в анамнезе, n (%)	9 (27,3)	3 (17,6)	0,450
Характеристика индексного ИМ:			
ИМ с зубцом Q, n (%)	24 (72,7)	12 (70,6)	1,000
ИМ с подъемом ST, n (%)	31 (93,9)	13 (76,5)	0,065
Осложненное течение ИМ, n (%)	17 (51,5)	14 (82,4)	0,033
ОЛЖН, n (%)	2 (6,1)	9 (52,9)	<0,001
ОНРС, n (%)	12 (36,4)	10 (58,8)	0,101
Острая аневризма ЛЖ, n (%)	4 (12,1)	1 (5,9)	0,652
Данные КАГ на момент индексного ИМ:			
Стеноз≥50% в двух и более коронарных артериях, n (%)	18 (54,5)	8 (47,1)	0,616
Фоновая патология:			
Гипертоническая болезнь, n (%)	25 (75,8)	17 (100)	0,027
Достигнуто целевое АД, n (%)	22 (66,7)	15 (88,2)	0,100
Ожирение, n (%)	7 (21,2)	8 (47,1)	0,059
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	3 (9,1)	3 (17,6)	0,378
Атеросклероз СА, n (%)	22 (66,7)	14 (82,4)	0,121
Атеросклероз БА, n (%)	21 (63,6)	13 (76,5)	0,210
Общий холестерин >4 ммоль/л, n (%)	20 (60,6)	12 (70,6)	0,946
Холестерин ЛПНП>1,8 ммоль/л, n (%)	20 (60,6)	14 (82,4)	0,534

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; β-APM – показатель адренореактивности эритроцитов; ШОКС – шкала оценки клинического состояния больного ХСН; EQ-5D-3L – европейский опросник оценки качества жизни; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ОНРС – острые нарушения ритма сердца; ЛЖ – левый желудочек; КАГ – коронароангиография; АД – артериальное давление; СА – сонные артерии; БА – бедренные артерии; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; p – достигнутый уровень значимости различий.

Note: ХСН – chronic heart failure; β-APM – indicator of adrenoreactivity; ШОКС – scale for assessment of a clinical condition of a patient with chronic heart failure; EQ-5D-3L – European Quality of Life Five Dimension Three Level Scale; ИМ – myocardial infarction; ИБС – coronary heart disease; ОЛЖН – acute left ventricular heart failure; ОНРС – acute cardiac rhythm disturbances; ЛЖ – left ventricle; КАГ – coronary angiography; АД – blood pressure; СА – carotid arteries; БА – femoral arteries; ЛПНП – low-density lipoproteins; p-value – achieved level of significance of differences.

Из табл. 1 видно, что среди пациентов с ХСН IIA стадии чаще, чем у пациентов с ХСН I стадии наблюдалось осложненное течение индексного ИМ (82,4 против 51,5% соответственно, $p=0,033$), а также чаще развивалась острая левожелудочковая недостаточность (52,9 против 6,1% соответственно, $p<0,001$). При этом не было выявлено статистически значимых отличий по степени выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с различной стадией ХСН ($p=0,467$). Анализ наличия фоновой патологии показал, что гипертоническая болезнь (ГБ) чаще диагностировалась в когорте больных с ХСН IIA стадии ($p=0,027$). Несмотря на это, у пациентов с

ХСН IIA стадии целевой уровень артериального давления (АД<140/90 мм рт. ст.) был достигнут в 88,2% случаев, в то время как в когорте пациентов с ХСН I стадии целевое АД отмечено в 66,7% ($p=0,100$). Среди пациентов с ХСН I и IIA стадий статистически значимых различий по частоте встречаемости другой фоновой патологии (ожирение, сахарный диабет, атеросклеротическое поражение сонных и бедренных артерий) не выявлено.

Всем пациентам определялся показатель β-APM. С помощью данного анализа показано, что более высокие уровни β-APM характерны для пациентов с ХСН IIA стадии в сравне-

нии с больными ХСН I стадии (61,8 (47,5;74,8) усл. ед. против 48,7 (39,0;65,2) усл. ед., $p=0,037$).

С целью более детальной оценки состояния адренореактивности пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня показателя β -АРМ. Группа А была представлена 11 пациентами с нормальной или умеренно сниженной адренореактивностью (β -АРМ ≤ 40 усл. ед.). В группу Б вошли 39 пациентов с низкой адренореактивностью (β -АРМ >40 усл. ед., табл. 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов по группам в зависимости от величины показателя β -АРМ

Table 2. Characteristics of groups depending on the value of beta-adrenoreactivity (β -ARM) index

Показатели	Группа А (β -АРМ ≤ 40 усл. ед.), $n=11$	Группа Б (β -АРМ >40 усл. ед.), $n=39$	p
Величина показателя β -АРМ, Me (Q_{25} ; Q_{75}), усл. ед.	28,7 (25,1;37,5)	56,4 (48,2;72,2)	$<0,001$
Стадия ХСН			
I стадия, n (%)	10 (90,9)	23 (59)	$0,073$
IIA стадия, n (%)	1 (9,1)	16 (41)	

Примечание: β -АРМ – показатель адренореактивности эритроцитов, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, p – достигнутый уровень значимости различий.

Note: β -ARM — the indicator of adrenoreactivity; XCH — chronic heart failure; p -value — achieved level of significance of differences.

При межгрупповом сравнении была установлена тенденция к более высокой частоте выявления ХСН IIA стадии среди пациентов группы Б ($p=0,073$, табл. 2).

Установленная в исследовании ассоциация показателя β -АРМ со стадией ХСН может указывать на возможное наличие диагностической значимости данного показателя как нового маркера тяжести ХСН у пациентов после перенесенного ИМ.

Результаты ранее опубликованных исследований, в которых проводилась оценка уровня β -АРМ в зависимости от наличия

или отсутствия ХСН, показали превышение средних значений уровня β -АРМ у пациентов с наличием ХСН [12, 13]. Был отмечен важный факт: у пациентов с более тяжелым течением ХСН наблюдается характерное превышение величины показателя адренореактивности. Авторы некоторых исследований указывали на то, что адренореактивность может иметь диагностическое значение в оценке тяжести ХСН [14]. Данные работы, включая наше исследование (в которое, в отличие от ранее опубликованных, вошли пациенты с перенесенным ИМ), позволяют предполагать, что β -АРМ эритроцитов, косвенно отражающая активность САС конкретного больного, может вносить определенный вклад в клиническую картину ХСН, проявляющуюся увеличением степени выраженности сердечной недостаточности у пациентов с высокими значениями показателя β -АРМ.

Учитывая тот факт, что в последние годы одной из основных причин формирования ХСН стал ИМ, а также то, что в литературе практически отсутствуют работы по изучению адренореактивности у пациентов с ХСН и ИМ в анамнезе, важным было рассмотрение адренореактивности именно у данной категории больных. В нашем исследовании на примере пациентов с ХСН и перенесенным ИМ было показано, что более тяжелое течение ХСН сопровождается повышением величины показателя β -АРМ, которое в литературе описывается как сниженная адренореактивность [11].

Выводы

Для пациентов с ХСН более высоких градаций после перенесенного ИМ характерны более высокие значения показателя β -АРМ.

Полученные результаты могут указывать на наличие диагностической ценности показателя адренореактивности и рассмотрение его в качестве нового биомаркера в оценке тяжести ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

Учитывая экономическую выгоду описанного метода, его применение в качестве дополнительного диагностического критерия тяжести ХСН у пациентов с перенесенным ИМ в условиях практической медицины, возможно, позволит оптимизировать тактику лечения и улучшить прогноз для данной категории больных.

Литература

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Грганеева А.А., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(65):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
2. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;141(1):7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
3. Грганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность - бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):8–12. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
4. Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):180–188. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188.
5. Zhang D.Y., Anderson A.S. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol. Clin.* 2014;32(1):33–45. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.010.
6. De Lucia C., Piedepalumbo M., Paolisso G., Koch W.J. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2019;108:29–33. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.01.004.
7. Johnson J.O. Autonomic nervous system: physiology. In: Pharmacology and physiology for anesthesia (2nd ed.). 2019:270–281.
8. Brahmbhatt Darshan H., Cowie Martin R. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*. 2018;46(10):587–593. DOI: 10.1016/j.mpmed.2018.07.004.
9. Antoine S., Vaidya G., Imam H., Villarreal D. pathophysiologic mechanisms in heart failure: role of the sympathetic nervous system. *Am. J. Med. Sci.* 2017;353(1):27–30. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.06.016.
10. Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина*. 2013;3(13):20–23.
11. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина; 2003:160.
12. Булашова О.В., Ослопов В.Н., Хазова Е.В., Кирилова Ю.А. Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2011;4(52):72–74.
13. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Кравцова О.А. Значение определения адренореактивности организма и полиморфизмов гена β_2 -адренорецептора в развитии ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(1):34–39.
14. Газизянова В.М., Булашова О.В., Насыбуллина А.А., Шайхутдинова З.А., Подольская А.А. Кардиопульмональный синдром и адре-

нореактивность организма. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(6):864–869. DOI: 10.17750/KMJ2016-864.

15. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Муслимова Э.Ф. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):10–13. DOI: 10.17116/

terarkh201688810-13.

16. 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 соталолола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):35–39. DOI: 10.17116/terarkh201688135-39.

References

1. Mareev V.Ju., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Ju.L., Vasjuk Ju.A., Garganeeva A.A., et al. Clinical recommendations SSHF-RSC-RSMST. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(65):8–158 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
2. Working Group on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
3. Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. Epidemiology (literature review). *Sibirskiy medicinskiy zhurnal=The Siberian Medical Journal*. 2014;29(3):8–12 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
4. Osadchii O.E. Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional changes in heart failure. *Kubanskii nauchnyi meditsinskiy vestnik=Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):180–188 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188.
5. Zhang D.Y., Anderson A.S. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol. Clin*. 2014;32(1):33–45. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.010.
6. De Lucia C., Piedepalumbo M., Paolisso G., Koch W.J. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2019;108:29–33. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.01.004.
7. Johnson J.O. Autonomic nervous system: physiology. In: Pharmacology and physiology for anesthesia (2nd ed.). 2019:270–281.
8. Brahmabhatt Darshan H., Cowie Martin R. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*. 2018;46(10):587–593. DOI: 10.1016/j.mpmed.2018.07.004.

Сведения об авторах

Александренко Виктория Анатольевна*, аспирант отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6717-5898.

E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

9. Antoine S., Vaidya G., Imam H., Villarreal D. Pathophysiologic mechanisms in heart failure: role of the sympathetic nervous system. *Am. J. Med. Sci*. 2017;353(1):27–30. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.06.016.
10. Malkova M.I., Bulashova O.V., Khazova E.V. Specification of adreno-reactivity of an organism with adrenoreception of cell membrane in cardiovascular pathology. *Prakticheskaja medicina=Practical Medicine*. 2013;3(13):20–23 (In Russ.).
11. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and cardiovascular system. Moscow: Medicina; 2003:160 (In Russ.).
12. Bulashova O.V., Oslopov V.N., Khazova E.V., Kirilova Y.A. Adrenoreactivity in patients with chronic heart failure. *Prakticheskaja medicina=Practical Medicine*. 2011;4(52):72–74 (In Russ.).
13. Hazova E.V., Bulashova O.V., Oslopov V.N., Kravcova O.A. The value of determining the adrenoreactivity of the organism and polymorphisms of the β_2 -adrenoreceptor gene in the development of myocardial remodeling in patients with chronic heart failure. *Serdechnaja nedostatochnost'=Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(1):34–39 (In Russ.).
14. Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Nasybullina A.A., Shaykhutdinova Z.A., Podol'skaya A.A. Cardiopulmonary syndrome and adrenoreactivity of an organism. *Kazanskij medicinskiy zhurnal=Kazan Medical Journal*. 2016;97(6):864–869 (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2016-864.
15. Rebrova T.Yu., Ripp T.M., Afanasiev S.A., Mordovin V.F., Muslimova E.F. Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation. *Terapevticheskiy arkhiv=Therapeutic Archive*. 2016;88(8):10–13 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688810-13.
16. Borisova E.V., Afanasyev S.A., Rebrova T.Yu., Kisteneva I.V., Batalov R.E., Popov S.V. A change in adrenal responsiveness in sotalol-treated patients with paroxysmal atrial fibrillation depending on autonomic nervous system tone. *Terapevticheskiy arkhiv=Therapeutic Archive*. 2016;88(1):35–39 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688135-39.

Information about the authors

Viktoria A. Aleksandrenko*, Postgraduate Student, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6717-5898.

E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru.

Tatiana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Поступила 13.05.2019
Received May 13, 2019

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ: РАННЕЕ ВЫПОЛНЕНИЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГОЛОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ СТЕНТОВ

А.В. Бочаров^{1*}, Л.В. Попов²

¹ Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева, 156013, Российская Федерация, Кострома, пр. Мира, 114

² Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Цель: сравнить отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования (АКШ), проведенного в ранние сроки после стентирования по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) клинко-зависимой артерии (КЗА) голометаллическими стентами, с результатами АКШ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Проанализированы результаты 24-месячного наблюдения пошагового лечения пациентов с ОКС и многососудистым поражением, которым первым шагом выполнено стентирование КЗА голометаллическими стентами, а затем в срок до 90 дней проведена функциональная реваскуляризация миокарда методом АКШ. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, медианой с интерквартильным размахом в виде 25- и 75-го перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивался по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Эффективность и безопасность оценивались с применением критериев non-inferiority в сравнении с литературными данными по реваскуляризации миокарда методом стентирования. Различия определялись с использованием значения двустороннего 95%-го доверительного интервала разницы полученных неблагоприятных событий, исходя из выбранного дизайна non-inferiority.

Результаты. Хирургическая реваскуляризация коронарного русла в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами у больных с ОКС и многососудистым поражением эквивалентна АКШ, за исключением показателя повторной реваскуляризации.

Ключевые слова:	острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, голометаллический коронарный стент.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Бочаров А.В., Попов Л.В. Результаты пошаговой реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением: раннее выполнение аортокоронарного шунтирования после стентирования с использованием голометаллических стентов. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):84–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-84-88

THE RESULTS OF STEP-BY-STEP MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE: EARLY PERFORMING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY AFTER STENTING USING BARE-METAL STENTS

Aleksandr V. Bocharov¹, Leonid V. Popov²

¹ Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev, 114, Mira ave., Kostroma, 156013, Russian Federation

² National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 70, Nizhnaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation

Objective: To compare the long-term results of coronary artery bypass grafting performed in the early period after stenting for acute coronary syndrome by bare-metal stents with the results of coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease.

Material and Methods. The results of 24-month follow-up of step-by-step treatment of patients with acute coronary syndrome and multivessel lesion who received stenting of clinical-dependent artery with bare-metal stents as the first step and, then, underwent functional myocardial revascularization by aortocoronary bypass surgery within 90 days were analyzed. Results are presented as mean value and standard deviation ($M \pm SD$) in case of normal distribution and median with interquartile range in the form of 25 and 75 percentiles in case of non-normal distribution. The type of distribution of quantitative variables was assessed by the Lilliefors-corrected Kolmogorov–Smirnov test. Efficacy and safety assessments were carried out according to the criteria of non-inferiority in comparison with the literature data of myocardial revascularization by stenting. The differences were estimated using a two-way 95% confidence interval of the difference in adverse events based on the selected non-inferiority design.

Results. Surgical revascularization of the coronary bed in the early period after stenting of the clinically dependent artery using bare-metal stents in patients with acute coronary syndrome and multivessel lesion was equivalent to coronary artery bypass grafting, except for the rate of repeated revascularization.

Keywords:	acute coronary syndrome, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, bare-metal coronary stent.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Bocharov A.V., Popov L.V. The Results of Step-by-Step Myocardial Revascularization in Patients with Acute Coronary Syndrome and Multivessel Coronary Artery Disease: Early Performing Coronary Artery Bypass Surgery after Stenting Using Bare-Metal Stents. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):84–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-84-88

Сегодня невозможно себе представить лечение ишемической болезни сердца (ИБС) без использования современных инвазивных технологий – хирургических или эндоваскулярных [1–3]. Согласно результатам рандомизированных исследований, выполнение реваскуляризации миокарда любым методом улучшает среднесрочный и долгосрочный прогнозы у пациентов всех групп, независимо от анатомо-морфологических особенностей поражения коронарного русла [4]. В настоящее время не возникает дискуссий о необходимости проведения экстренной эндоваскулярной реваскуляризации клинко-зависимой артерии (КЗА) методом стентирования коронарных артерий (чрескожные коронарные вмешательства ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [5, 6]. Однако остаются

вопросы относительно предпочтительного метода полной реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование АКШ или ЧКВ) у вышеуказанной группы пациентов. Главной проблемой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда является более высокая частота повторных реваскуляризаций в отдаленном периоде по сравнению с АКШ [7, 8]. Их ведущими причинами являются рестеноз и поздний тромбоз коронарных стентов, частота которых зависит от типа и поколения используемых стентов [9, 10]. Несмотря на рекомендации Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, регламентирующие применение только коронарных стентов с лекарственным покрытием [11], в Российской Федерации все

еще достаточно часто устанавливаются голометаллические коронарные стенты. Именно поэтому проблема эффективности хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов после ЧКВ с применением голометаллических стентов остается актуальной.

Основной задачей исследования стало сравнение отдаленных результатов АКШ, проведенного в ранние сроки после стентирования по поводу ОКС КЗА голометаллическими стентами, с результатами АКШ у больных ИБС, основанными на данных мета-анализа.

Материал и методы

Оценены долгосрочные результаты двухлетнего наблюдения пошагового лечения 97 больных с ОКС и многососудистым поражением, которым на первом этапе выполнено ЧКВ КЗА по экстренным показаниям, а затем в срок до 90 суток АКШ.

Первым этапом проведена неполная реваскуляризация с использованием голометаллических стентов («Синус», Ангилон, Россия) по причине ОКС, вторым этапом – полная функциональная реваскуляризация миокарда методом АКШ в срок до 90 дней после ЧКВ. Критериями исключения являлись: возраст менее 18 и более 80 лет, ранее имплантированные коронарные стенты, отсутствие приверженности или наличие противопоказаний к приему антикоагулянтов и/или дезагрегантов, онкологические заболевания, заболевания системы крови, хроническая почечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка ($>30\%$), наличие сопутствующей патологии, требующей оперативного лечения, невозможность выполнения АКШ, тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax менее 22 баллов и более 33 баллов. По данным холтеровского мониторирования, у всех пациентов после ЧКВ КЗА имелись ишемические изменения миокарда.

Наблюдение за пациентами после АКШ осуществлялось на госпитальном и амбулаторном приемах каждые 3 мес. в течение 2 лет. Проводился мониторинг для оценки комбинированных конечных точек MACE (Major Adverse Cardiovascular Events – сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events – сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация).

Средний возраст пациентов ($n=97$) составлял $59,8\pm 6,5$ лет, 86% пациентов были мужчинами. Сорока четырем больным (45,4%) основной группы проведено ЧКВ КЗА по поводу ОКС с подъемом сегмента ST, 53 (54,6%) – без подъема сегмента ST. В группе пациентов была выявлена следующая распространенность сопутствующих заболеваний: 92 (95%) пациента страдали гиперлипидемией, 94 (97%) – артериальной гипертензией, 93 (96%) – стенокардией напряжения III–IV функционального класса по классификации стенокардии Канадского кардиологического общества, 18 (19%) – сахарным диабетом, 46 (47%) – генерализованным атеросклерозом, 30 (31%) – инфарктом миокарда в анамнезе, у 29 (30%) пациентов определена приверженность табакокурению. Фракция выброса левого желудочка после ЧКВ КЗА равнялась $56\pm 8\%$.

У всех больных отмечалось трехсосудистое поражение коронарного русла, тяжесть которого составляла 25 [24; 29] баллов по шкале SYNTAX. Передняя нисходящая артерия являлась КЗА у 33 (34%), огибающая артерия – у 31 (32%), правая коронарная артерия – у 33 (34%) пациентов. Для реваскуляризации КЗА требовалось $1,15\pm 0,5$ стентов; длина стентированного участка – $26\pm 7,5$ мм, диаметр стентов – $3,1\pm 0,5$ мм. Критерии

успешности ЧКВ: резидуальный стеноз не более 10%, исчезновение объективных и субъективных симптомов острой ишемии миокарда после интервенции. Время до выполнения полной реваскуляризации от момента ЧКВ КЗА составляло 64 ± 17 дней. Пациенты перед выполнением ЧКВ получали нагрузочную дозу клопидогреля, им назначались бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Клинико-демографические показатели основной группы были статистически сопоставимы с группой сравнения (усредненные данные на основе мета-анализа S.N. Hoffman) [12].

Статистическая обработка проводилась в программе STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm SD$) при нормальном распределении, медианой с интерквартильным размахом в виде 25- и 75-го процентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Данные сравнивались с использованием оценки значения двустороннего 95%-го доверительного интервала разницы полученных неблагоприятных событий, исходя из выбранного дизайна non-inferiority. Граница не меньшей эффективности $[\delta] = 0,1$ [13, 14]. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения зафиксировано два события сердечно-сосудистой смертности из-за острого инфаркта миокарда, которые произошли в интервале от 9 до 12 мес. после полной реваскуляризации. Возврат клиники стенокардии у 14 пациентов (14,4%) потребовал повторной реваскуляризации. Частота событий MACE (сердечно-сосудистая смертность, нелетальные острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения) равнялась 0,0206 [95%-й доверительный интервал: 0,0057; 0,0721], частота MACCE (сердечно-сосудистая смертность, нелетальные острый инфаркт миокарда или острое нарушение реваскуляризации) – 0,1443 [95%-й доверительный интервал: 0,0880; 0,2278]. Клиническая неэффективность АКШ в группе сравнения по показателям MACE и MACCE равнялись 0,019 и 0,24 соответственно [12].

Согласно критериям non-inferiority, при статистическом анализе частот событий MACE и MACCE по стратегии пошагового лечения хирургическая реваскуляризация коронарного русла в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами у больных с ОКС и многососудистым поражением эквивалентна АКШ по критерию MACE и уступает АКШ по критерию MACCE.

Вышеприведенные данные демонстрируют, что АКШ, выполненное в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами по поводу ОКС, по отдаленным результатам сопоставимо стратегии классической хирургической реваскуляризации с учетом основных критериев безопасности (сердечно-сосудистая смерть, большие сосудистые события), однако значимо уступает по критерию эффективности (повторные реваскуляризации).

Ведущей причиной высокой частоты повторных реваскуляризаций явился рестеноз в зоне стентирования КЗА, что связано с применением голометаллических коронарных стентов. Согласно исследованиям, проведенным ранее [15, 16], и мета-анализам [17, 18], уровень повторных реваскуляризаций при использовании голометаллических стентов достигает 25%. В плане обсуждения данной проблемы большой интерес пред-

ставляют результаты Norwegian Coronary Stent Trial (NORSTENT) [19] – крупнейшего исследования, сравнивающего результаты ЧКВ с имплантацией голометаллических и стентов с лекарственным покрытием. Сходные данные по частотам повторных реваскуляризаций были получены и в проводимом нами исследовании – 14,4 и 14,5% соответственно. Следовательно, неудовлетворительные результаты пошаговой стратегии объясняются неудовлетворительными результатами первого этапа (ЧКВ), которые обусловлены использованием голометаллических коронарных стентов. Применение современных стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием, вероятно, явилось бы решением этой проблемы. Согласно результатам исследований, даже установка стентов 2-го поколения с лекарственным покрытием статистически значимо уменьшала необходимость повторных реваскуляризаций [19–21]. Другим решением

проблемы может быть обязательное наложение анастомоза с имплантацией голометаллических стентов дистальнее стентированного участка коронарного русла во время выполнения АКШ, что, вероятно, также улучшит показатели, приблизив их к результату АКШ.

Выводы

Хирургическая реваскуляризация коронарного русла в ранние сроки после стентирования КЗА голометаллическими стентами у больных с ОКС и многососудистым поражением эквивалентна АКШ по критерию МАСЕ и уступает АКШ по критерию МАССЕ из-за высокой частоты повторной реваскуляризации.

Литература / References

- Koskinas K.C., Siontis G.C., Piccolo R., Franzone A., Haynes A., Rat-Wirtzler J., et al. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016 Feb.;9(2):e003255. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
- Bundhun P.K., Wu Z.J., Chen M.H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016 Jan.;15:2. DOI: 10.1186/s12933-015-0323-z.
- Holzmann M.J., Rathmann B., Eliasson B., Kuhl J., Svensson A.M., Nyström T., et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015 Apr.;65(16):1644–1652. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.052.
- Deb S., Wijesundera H.C., Ko D.T., Tsubota H., Hill S., Fremes S.E. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA.* 2013 Nov.;310(19):2086–2095. DOI: 10.1001/jama.2013.281718.
- Stefanini G.G., Holmes J.R. Drug-eluting coronary-artery stents. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:254–265.
- Prasad A., Herrman J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:453–464.
- Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006;27:2784–2814.
- Camenzind E., Steg P.G., Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2007;115:1440–1455.
- Jensen L.O., Thayssen P., Christiansen E.H., Maeng M., Ravkilde J., Hansen K.N., et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from Sort OUT IV. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 Feb.;67(7):751–762. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.051.
- Sarno G., Lagerqvist B., Frobert O., Nilsson J., Olivecrona G., Omerovic E., et al. Lower risk of stents thrombosis and restenosis with unrestricted use of new-generation drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur. Heart J.* 2012 Mar.;33(5):606–613. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr479.
- Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019 Jan. 7;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Hoffman S.N., TenBrook J.A., Wolf M.P., Wong J.B., Pauker S.G., Salem D.N. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one to eight year outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 Apr.;41(8):1293–1304. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00157-8.
- Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2004). Points to consider on the choice of non-inferiority margin. http://home.att.ne.jp/red/akihiro/emea/215899en_ptc.pdf. (18.10.2018).
- Food and Drug Administration (FDA) (2016) Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf> (20.11.2018).
- Sabate M., Brugaletta S., Cequier A., Iñiguez A., Serra A., Jiménez-Quevedo P., et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomized trial. *Lancet.* 2016 Jan. 23;387(10016):357–366. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00548-6.
- Kaiser C., Galatius S., Erne P., Eberli F., Alber H., Rickli H., et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2310–2319. DOI: 10.1056/NEJMoa1009406.
- Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Stettler C., Sangiorgi D., D'Ascenzo F., et al. Stent Thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet.* 2012 Mar.;379(9824):1393–1402. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60324-9.
- Bangalore S., Kumar S., Fusaro M., Amoroso N., Attubato M.J., Feit F., et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation.* 2012 Jun.;125(23):2873–2891. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014.
- Bonaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R., Aaberge L., Myreng Y., Nygård O., et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016 Sept. 29;375(13):1242–1252. DOI: 10.1056/NEJMoa1607991.
- Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Mariani A., Sabaté M., Valgimigli M., et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 Aug. 6;62(6):496–504. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.022.
- Venkitachalam L., Lei Y., Magnuson E.A., Chan P.S., Stolker J.M., Kennedy K.F., et al. Survival benefit with drug-eluting stents in observational studies: fact or artifact? *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2011 Nov. 1;4(6):587–594. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.960971.



Сведения об авторах

Бочаров Александр Владимирович*, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Региональный сосудистый центр, Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева. ORCID 0000-0002-6027-2898.

E-mail: bocharovav@mail.ru.

Попов Леонид Валентинович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0530-3268.

E-mail: popovcardio@mail.ru.

Information about the authors

Aleksandr V. Bocharov*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Regional Vascular Center, Kostroma Regional Clinical Hospital n. a. E.I. Korolev. ORCID 0000-0002-6027-2898.

E-mail: bocharovav@mail.ru.

Leonid V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, National Medical and Surgical Center n. a. N.I. Pirogov. ORCID 0000-0002-0530-3268.

E-mail: popovcardio@mail.ru.

Поступила 19.02.2019
Received February 19, 2019

СРАВНЕНИЕ ГИБКИХ И ЖЕСТКИХ КОЛЕЦ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТРИКУСПИДАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ДВЕ РАЗНЫЕ МОДЕЛИ ОБРАТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

М.А. Овчаров*, А.В. Богачев-Прокофьев, Д.А. Астапов, А.Н. Пивкин,
К.С. Малоземов, Т.Н. Подсосникова, О.Ю. Малахова, А.М. Караськов

Национальный медицинский исследовательский Центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Цель: сравнение моделей обратного ремоделирования правых отделов сердца после пластики трикуспидального клапана (ТрК) жесткими и гибкими кольцами.

Материал и методы. В период с сентября 2016 г. по февраль 2018 г. 308 пациентов без существенных различий в клиническом статусе, имеющих показания к вмешательству на митральном клапане (МК) и сопутствующую трикуспидальную недостаточность (ТрН), были рандомизированы на две группы. Пациентам обеих групп выполнено вмешательство на МК с одномоментной коррекцией ТрН жестким кольцом (Rigid группа, $n=154$) или гибким кольцом (Flex группа, $n=154$)

Результаты. Периоперационная летальность составила 2,0% в Rigid группе и 2,5% в Flex группе ($p=0,504$). Не было обнаружено разницы в частоте имплантации кардиостимулятора (5,1 против 2,6%, $p=0,238$). Свобода от возвратной ТрН за период наблюдения 12 мес. была сопоставима (96,7% в Rigid группе vs 96,1% в Flex группе; $p=0,521$). При оценке глобальной систолической функции правого желудочка (ПЖ) фракционного изменения площади (ФИП); фракции выброса (ФВ) у пациентов обеих групп отмечен статистически значимый рост ($p<0,001$ для обоих показателей). Межгрупповые различия по этим показателям были не значимы ($p=0,231$ для ФИП; $p=0,156$ для ФВ). При межгрупповом сравнении пациенты из Flex группы при оценке региональной систолической функции (систолической экскурсии фиброзного кольца ТрК TAPSE; продольной скорости систолической экскурсии фиброзного кольца ТрК S') показали значимо более высокий рост ($p<0,001$ для TAPSE; $p=0,002$ для S').

Заключение. Оба типа колец имеют низкий уровень возвратной ТрН в среднесрочном периоде, способствуют восстановлению глобальной систолической функции ПЖ, однако жесткие кольца ввиду дизайна прочно фиксируют фиброзное кольцо ТрК, что неизбежно сказывается на региональной систолической функции. Гибкие кольца могут в перспективе не препятствовать восстановлению естественной формы кольца ТрК и его равномерному сокращению во время сердечного цикла, обеспечивая тем самым значимый рост региональной систолической функции.

Ключевые слова:	эхокардиография, пластика трикуспидального клапана, обратное ремоделирование, трикуспидальная недостаточность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных результатах.
Для цитирования:	Овчаров М.А., Богачев-Прокофьев А.В., Астапов Д.А., Пивкин А.Н., Малоземов К.С., Подсосникова Т.Н., Малахова О.Ю., Караськов А.М. Сравнение гибких и жестких колец для коррекции функциональной трикуспидальной недостаточности: две разные модели обратного ремоделирования правых отделов сердца. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):89–98. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-89-98

FLEXIBLE RINGS IN COMPARISON WITH RIGID RINGS IN THE TREATMENT OF FUNCTIONAL TRICUSPID INSUFFICIENCY: TWO DIFFERENT MODELS OF REVERSE REMODELING OF THE RIGHT HEART

Mikhail A. Ovcharov*, Alexander V. Bogachev-Prokofiev, Dmitry A. Astapov,
Alexey N. Pivkin, Kirill S. Malozemov, Tatyana N. Podsosnikova, Oksana Yu.
Malakhova, Alexander M. Karaskov

Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Objective. To compare the models of reverse remodeling of the right heart after the tricuspid valve repair with rigid or flexible rings.
Material and Methods. During the period from September, 2016 to February, 2018, 308 patients who had indications for intervention on the mitral valve and concomitant tricuspid insufficiency without significant differences in clinical status were randomized into two groups. Patients of both groups underwent intervention on the mitral valve with concomitant tricuspid valve repair by a rigid ring (Rigid group, $n=154$) or a flexible ring (Flex group, $n=154$)

Results. The perioperative mortality rates were 2.0% in the Rigid group and 2.5% in the Flex group ($p=0.504$). There was no difference in the pacemaker implantation rate (5.1% vs. 2.6%, $p=0.238$). Freedom from tricuspid insufficiency recurrence at 12 months follow-up was comparable (96.7% in the Rigid group vs 96.1% in the Flex group, $p=0.521$). The global systolic function of the right ventricle (fractional change in area, FAC; ejection fraction, EF) significantly increased in both groups ($p<0.001$ for both group) without significant intergroup differences ($p=0.231$ for FAC; $p=0.156$ for EF). Intergroup comparison of the regional systolic function (systolic excursion tricuspid valve, TAPSE; longitudinal velocity of the tricuspid valve, S') showed that patients of the Flex group had significantly higher increases in the parameters ($p<0.001$ for TAPSE; $p=0.002$ for S').

Conclusion. Both types of the devices had low rates of recurrence of tricuspid insufficiency at the midterm follow-up and contributed to the restoration of the global systolic function of the right ventricle. However, the rigid rings due to their design fix the tricuspid valve annulus, which inevitably affects the regional systolic function.

In perspective, the flexible rings can function without interfering with the restoration of the natural shape of the tricuspid valve annulus and its uniform contraction during the cardiac cycle, thus ensuring a significant increase in regional systolic function.

Keywords:	echocardiography, tricuspid valve annuloplasty, reverse remodeling, tricuspid insufficiency.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial interest in the presented results.
For citation:	Ovcharov M.A., Bogachev-Prokofiev A.V., Astapov D.A., Pivkin A.N., Malozemov K.S., Podsosnikova T.N., Malakhova O.Yu., Karaskov A.M. Flexible Rings in Comparison with Rigid Rings in the Treatment of Functional Tricuspid Insufficiency: Two Different Models of Reverse Remodeling of the Right Heart. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):89–98. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-89-98

Введение

Умеренная и выраженная трикуспидальная недостаточность (ТрН) часто встречается у пациентов с заболеваниями клапанов левых отделов сердца [1]. ТрН, как правило, связана с дилатацией фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТрК), возникающей как результат дилатации/дисфункции правых отделов сердца при отсутствии патологии створок ТрК и его подклапанного аппарата [2]. Согласно текущим рекомендациям, пациентам, которые подвергаются операциям на аортальном или митральном клапане (МК) [3], вмешательство на ТрК показано в случае умеренной либо выраженной ТрН. Однако поскольку кольцо ТрК имеет сложную геометрию [4], анатомические параметры, прежде всего дилатация фиброзного кольца ТрК (диаметр более 21 мм/м² или диаметр более 70 мм), является показателем, при котором можно выполнять профи-

лактическую аннулопластику ТрК, в том числе у пациентов без выраженной ТрН. Некорригированная умеренная ТрН после операции является фактором прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) [5]. Повторные вмешательства по поводу возвратной ТрН увеличивают смертность [6]. Аннулопластика ТрК традиционно выполнялась с использованием шовных методик (De Vega). За последние 20 лет появилось большое количество устройств (жесткие кольца различной конструкции и формы, гибкие кольца), которые применяются все шире. К тому же прямое сравнение шовной пластики с устройствами для аннулопластики говорит об однозначно большей эффективности последних [7]. Если же учитывать сложную форму и физиологию ТрК, то вопрос о влиянии того или иного устройства на такие результаты, как свобода от возвратной ТрН и ремоделирование правых отделов сердца остается открытым [8].

Цель исследования: оценка свободы от возвратной ТрН (умеренной и выраженной), ремоделирования правых отделов сердца после пластики ТрК двумя разными устройствами.

Материал и методы

Исследование включало анализ данных взрослых пациентов, оперированных по поводу порока МК и сопутствующей ТрН в период с сентября 2016 г. по февраль 2018 г. Пациенты были рандомизированы в соответствии с простой процедурой рандомизации согласно компьютерным случайным числам за день до операции. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального медицинского

исследовательского Центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. До включения в исследование все участники предоставили письменное информированное согласие.

Включенные в исследование пациенты случайным образом распределялись на две группы. В первой группе (Rigid группа) пациентам выполнена операция на МК с пластикой ТрН путем имплантации жесткого кольца (МедИнж АТ 11 ЗАО НПП МедИнж, Пенза, Россия); во второй группе операция путем имплантации гибкого кольца (МедИнж АТ 13 ЗАО НПП МедИнж, Пенза, Россия).

Конечные точки включали оценку свободы от возвратной ТрН (умеренной и выраженной) и ремоделирования правого желудочка (ПЖ) через 12 мес. после операции. По основным антропометрическим данным не выявлено различий между группами (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов до операции
Table 1. Characteristics of patients before surgery

Характеристики	Группа Rigid	Группа Flex	p
Пол, мужчины, n (%)	97 (63,2)	95 (61,4)	0.814
Возраст (M±SD), лет	56,5±9,5	57,18±9,2	0.088
Рост (M±SD), см	167±6,3	169±7,1	0.067
ИМТ (M±SD), кг/м²	26,7±4,1	25,8±4,3	0.564
Степень ТрН до операции:			
0 (отсутствует), n (%)	—	—	—
I (невыраженная), n (%)	—	—	—
II (умеренная), n (%)	96 (62,5)	94 (61,1)	0,814
III/IV (выраженная), n (%)	58 (37,5)	60 (38,9)	0,814
NYHA, n (%):			
I	9 (5,4)	6 (3,6)	0,427
II	40 (25,9)	36 (21,9)	0,597
III	113 (68,9)	119 (72,5)	0,427
IV	3 (1,82)	4 (1,82)	0,702
ФП, n (%)	115 (74,6)	106 (68,5)	0,254
Форма ФП, n (%):			
Пароксизмальная	14 (12,1)	11 (10,4)	0,531
Персистирующая	39 (33,9)	44 (41,5)	0,521
Длительно персистирующая	62 (54,0)	51 (48,1)	0,193
Этиология поражения МК, n (%):			
Ревматизм			
Дегенеративный порок	52 (33,7)	46 (29,9)	0,462
Дисплазия	36 (23,4)	39 (25,3)	0,690
Эндокардит	59 (38,3)	64 (41,6)	0,560
	7 (4,6)	5 (3,2)	0,555
Гемодинамические проявления поражения МК, n (%):			
Стеноз	46 (29,8)	40 (26,0)	0,446
Недостаточность	66 (42,9)	71 (46,1)	0,566
Сочетанный порок	42 (27,3)	43 (27,9)	0,898
АГ, n (%)	79 (51,6)	76 (49,3)	0,732
ИБС, n (%)	18 (11,6)	20 (13)	0,729
Пациенты с ЛГ, n (%)	44 (28,6)	39 (25,3)	0,521
ФВ ЛЖ (M±SD), %	55,6±8,2	58,0±7,1	0,698
КДО ЛЖ (M±SD), мл	172,5±44,0	169,5±37,0	0,594

Примечание: данные представлены как среднее стандартное отклонение (M±SD) или n (%); ИМТ – индекс массы тела; ТрН – трикуспидальная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ФП – фибрилляция предсердий; МК – митральный клапан; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; Rigid – вмешательство на митральном клапане с пластикой трикуспидального клапана жестким кольцом; Flex – вмешательство на митральном клапане с пластикой трикуспидального клапана гибким кольцом. ЛГ – легочная гипертензия.

Note: data are presented as mean±standard deviation (M±SD) or n (%). ИМТ – body mass index; ТрН – tricuspid insufficiency; NYHA – New York Heart Association; ФП – atrial fibrillation; МК – mitral valve; АГ – arterial hypertension; ИБС – coronary artery disease; ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction; КДО ЛЖ – end diastolic volume of the left ventricle; Rigid – intervention on the mitral valve with tricuspid valve repair with a rigid ring; Flex – intervention on the mitral valve with tricuspid valve repair with a flexible ring. ЛГ – pulmonary hypertension.

Детальное описание критериев включения, а также использованных в настоящем исследовании хирургических технологий на МК, ТрК и особенностей выполнения сочетанных процедур было представлено в ранее опубликованной работе [9].

Двухмерная эхокардиография

Размер ПЖ оценивался путем измерения конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ПЖ из апикальной 4-камерной позиции, ориентированной на ПЖ. Размеры правого предсердия (ПП) также определялись из этой позиции.

Оценка функции ПЖ с помощью двухмерной эхокардиографии (2DЭхоКГ) включала вычисление фракционного изменения площади ПЖ (ФИП; FAC), систолической экскурсии кольца ТрК (TAPSE). Данные получены из 4-камерной позиции в М-режиме [10]. Из этой же позиции с использованием пульсового тканевого доплеровского режима производилось определение продольной скорости систолической экскурсии фиброзного кольца ТрК (DTI; S'). Пиковая скорость ТрН, давление в ПП, а также степень коллабирования нижней полой вены (НПВ) использовались для расчета систолического давления в легочной артерии.

Трехмерная эхокардиография

Данные были получены за 4–6 последовательных циклов сердечных сокращений с частотой кадров от 18 до 36 Гц из апикальной 4-камерной позиции, адаптированной для улучшения визуализации правых отделов сердца. Показатели были сохранены в цифровом виде и затем перенесены на рабочую станцию для автономного анализа после обработки и трехмерной реконструкции. Количественное определение объемов ПЖ и геометрии кольца ТрК осуществлялось через коммерчески доступную специализированную систему

Оценка объемов и функции ПЖ

Программное обеспечение для трехмерного анализа ПЖ использовалось для анализа наборов данных для реконструкции и вычисления 3ДФВПЖ в соответствии со стандартизированным методом [11]. Объемы ПЖ были полуавтоматически рассчитаны на протяжении всего сердечного цикла, из которого был получен конечно-диастолический объем (КДО ПЖ) и рассчитана 3ДФВПЖ.

Эхокардиографическая оценка трикуспидального клапана

Оценку производили с применением как 2DЭхоКГ, так и трехмерной ЭхоКГ (3DЭхоКГ). Диаметр ТрК измеряли с помощью 2DЭхоКГ как расстояние между точками прикрепления септальной и задней створок к атриовентрикулярному соединению через апикальную 4-камерную позицию в диастолу во время максимального раскрытия ТрК.

3DЭхоКГ в режиме реального времени использовали с целью получения диаметра кольца ТрК и его площади. Трехмерные данные были собраны в течение приблизительно 5–10 с после задержки дыхания из апикального окна.

Степень ТрН оценивалась следующим образом: степень 0 ноль или тривиальная; степень 1 слабая (площадь струи регургитации $<5 \text{ см}^2$; ширина вены контракты $<3 \text{ мм}$); степень 2 умеренная (площадь струи регургитации $\geq 5 \text{ см}^2$, но $<10 \text{ см}^2$;

ширина вены контракты $\geq 3 \text{ мм}$, но $<7 \text{ мм}$); степень 3 тяжелая (площадь струи регургитации $>10 \text{ см}^2$; ширина вены контракты $\geq 7 \text{ мм}$ [12].

ЭхоКГ параметры были получены до операции. Сразу после оперативного лечения с помощью чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) оценивался результат оперативного лечения. Перед выпиской проводился стандартный протокол трансторакального ультразвукового исследования. После выписки пациентам выполнялась ЭхоКГ через 3, 6 и 9 мес. для выявления возвратной ТрН; в конце периода наблюдения через 12 мес. всем выжившим пациентам трансторакальная ЭхоКГ с обязательной оценкой функции и ремоделирования ПЖ и ПП.

Статистический анализ

Анализ данных проводился с использованием программы STATISTICA для Windows, версия 10.0 (Statsoft, Inc, USA). Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Условие равенства дисперсии проверялось с помощью критерия Левена. Для описания количественных нормально распределенных признаков применялись средние значения и стандартные отклонения. Для описания количественных признаков с распределением, отличным от нормального, и качественных порядковых признаков использовались медиана и соответствующий интервал между 25- и 75-м процентиллями ($Q_1:Q_3$); для качественных номинальных признаков – относительные частоты в процентах.

Для определения статистической значимости межгрупповых сравнений в группах номинальных данных применялся критерий хи-квадрат; в группах порядковых данных – непараметрический U-критерий Манна–Уитни; в группах непрерывных данных – критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрический U-критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Уровень значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$. Анализ выживаемости, свободы от ТрН проводился методом Каплана–Мейера.

Результаты

Между группами не наблюдалось отличий по времени искусственного кровообращения, длительности окклюзии аорты и спектру выполненных вмешательств (табл. 2).

Периоперационная смертность составила 1,94 и 2,5% в Rigid и Flex группах соответственно ($p=0,504$). Сердечная недостаточность (CH), острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), внутригрудное кровотечение, имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) были наиболее частыми осложнениями после операции. Рестернотомия в первые сутки после операции с целью гемостаза выполнялась у 6 пациентов Rigid группы и 5 пациентов Flex группы ($p=0,508$). Частота имплантации постоянного ЭКС также не различалась (0,434).

В отдаленном периоде при анализе выживаемости и свободы от тромбоэмболических событий методом Каплана–Мейера через 12 мес. (рис. 1) между двумя группами не наблюдалось значительных различий ($p=0,562$ и $0,484$ соответственно).

В обеих группах отмечалось значимое уменьшение симптомов СН по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$ в обеих группах в отношении NYHA III/IV, межгрупповой разницы при этом не регистрировалось ($p=0,491$; табл. 3).

Таблица 2. Интраоперационные результаты

Table 2. Perioperative results

Параметры	Rigid группа (n=154)	Flex группа (n=154)	p
Время пережатия аорты (M±SD), мин	86±17,52	84±13,1	0,816
Время искусственного кровообращения (M±SD), мин	112,8±15,7	106,8±16,9	0,354
Размер кольца для пластики ТрК:			
28 мм	95	19	<0,0001
30 мм	36	72	<0,0001
32 мм	23	63	<0,0001
ПрМК, n (%)	83 (53,8)	78 (51,8)	0,568
ПлМК, n (%)	71 (46,2)	76 (49,2)	0,568
Тромбоз ЛП, n (%)	8 (5,2)	11 (7,4)	0,474
Maze IV, n (%)	115 (74,6)	106 (68,5)	0,254

Примечание: данные представлены как среднее±стандартное отклонение (M±SD) или n (%); ТрК – трикуспидальный клапан; ПрМК – протезирование митрального клапана; ПлМК – пластика митрального клапана; MAZE IV – хирургическое лечение фибрилляции предсердий согласно схеме MAZE IV; Rigid – вмешательство на митральном клапане с пластикой трикуспидального клапана жестким кольцом; Flex – вмешательство на митральном клапане с пластикой трикуспидального клапана гибким кольцом.

Note: data are presented as mean±standard deviation (M±SD) or n (%). ТрК – tricuspid valve; ПрМК – mitral valve replacement; ПлМК – mitral valve repair; MAZE IV – surgical treatment of atrial fibrillation according to the MAZE IV; Rigid – intervention on the mitral valve with tricuspid valve repair by a rigid ring; Flex – intervention on the mitral valve with tricuspid valve repair by a flexible ring.

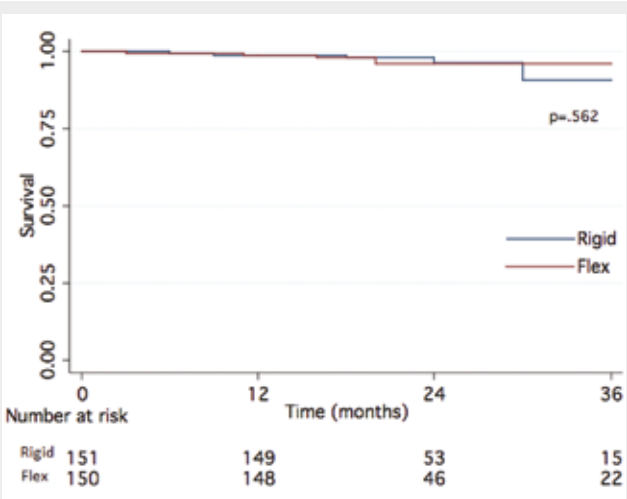


Рис. 1. Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера в Rigid и Flex группах
Fig. 1. Kaplan–Meier Survival Analysis in the Rigid and Flex groups

Таблица 3. NYHA, класс сердечной недостаточности

Table 3. NYHA heart failure class

NYHA, n (%)	Rigid группа	Flex группа	p
I	127 (85,1)	129 (87,3)	0,895
II	17 (11,2)	16 (10,6)	0,883
III/IV	5 (3,7)	3 (2,1)	0,491

Примечание: NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; Rigid – вмешательство на митральном клапане с пластикой трикуспидального клапана жестким кольцом; Flex – вмешательство на митральном клапане с пластикой трикуспидального клапана гибким кольцом.

Note: NYHA – New York Heart Association; Rigid – intervention on the mitral valve with tricuspid valve repair by a rigid ring; Flex – intervention on the mitral valve with tricuspid valve repair by a flexible ring.

Ремоделирование правых отделов сердца

Результаты ЭхоКГ исследования представлены в табл. 4. В раннем послеоперационном периоде у нас не было пациентов с ТрН2. При наблюдении за пациентами в обеих группах отмечалось значимое устранение ТрН по сравнению с дооперационным уровнем ($p<0,0001$ для обеих групп). Пациентам из обеих групп с возвратной ТрН (ТрН 2-й и 3-й степени нами определялась как возвратная). За весь период наблюдения не выполнялось повторных операций на ТрК. Фактическая частота рецидивов ТрН у пациентов Rigid и Flex групп составила 3,24 и 3,89% соответственно ($p=0,521$). Не было выявлено значимого различия между двумя группами при анализе свободы от ТрН $\geq 2+$ методом Kaplan–Meier (рис. 2).

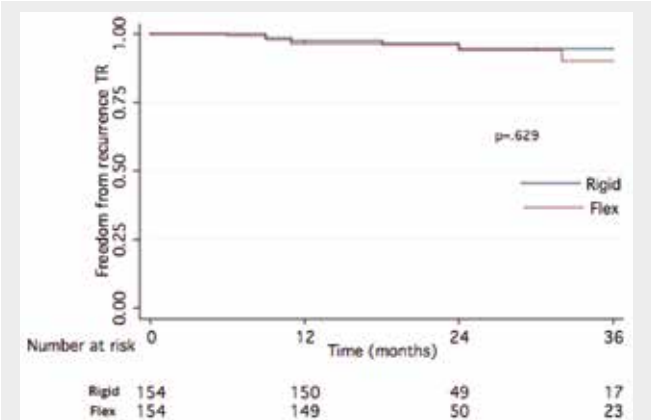


Рис. 2. Анализ свободы от возвратной ТрН в Rigid и Flex группах по методу Каплана–Мейера. ТрН – трикуспидальная недостаточность; Rigid – группа пациентов с пластикой трикуспидального клапана жестким кольцом; Flex – группа пациентов с пластикой трикуспидального клапана гибким кольцом
Fig. 2. Kaplan–Meier analysis of freedom from recurrence TR in Rigid and Flex groups. TR – tricuspid insufficiency; Rigid – a group of patients with tricuspid repair with a rigid ring; Flex – a group of patients with tricuspid repair with a flexible ring

У пациентов обеих групп отмечалось статистически значимое снижение расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по сравнению с исходным уровнем ($<0,001$ для пациентов обеих групп), при этом межгрупповая разница отсутствовала ($p=0,618$). Зарегистрировано значимое снижение

линейных размеров ПП в обеих группах без межгруппового различия (табл. 4).

При оценке линейных размеров ПЖ статистически значимая межгрупповая разница была зафиксирована только для базального конечно-диастолического размера (КДР), $p<0,005$.

Таблица 4. Эхокардиографические параметры

Table 4. Echocardiographic parameters

Параметры	Жесткие кольца			Мягкие кольца			Меж- групповое <i>p</i> исходное	Меж- групповое <i>p</i> после операции
	До операции	12 мес. после операции	<i>p</i>	До операции	12 мес. после операции	<i>p</i>		
Левые отделы сердца								
ЛП (<i>M±SD</i>), см	5,46±0,49	4,8±0,23	<0,001	5,65±0,65	4,92±0,18	<0,001	0,635	0,567
ЛЖ КДР (<i>M±SD</i>), см	5,67±0,89	4,7±1,1	<0,001	5,77±0,76	4,8±0,92	<0,001	0,243	0,678
ЛЖ КДО (<i>M±SD</i>), мл	165,5±44,0	116,3±30,6	<0,001	169,5±37,0	117,3±31,8	<0,001	0,594	0,656
ЛЖ ФВ (<i>M±SD</i>), %	63,5±8,89	59,2±5,2	<0,001	61,17±9,3	58±4,36	<0,001	0,589	0,453
Правые отделы сердца								
ПП короткая ось (<i>M±SD</i>), см	4,7±0,76	4,1±0,41	<0,001	4,6±0,75	4,2±0,52	<0,001	0,898	0,678
ПП длинная ось (<i>M±SD</i>), см	5,9±0,8	4,8±0,62	<0,001	5,6±0,78	4,9±0,63	<0,001	0,263	0,785
ПЖ КДО (<i>M±SD</i>), мл	90,3±13,2	68,8±12,6	<0,002	89,65±16,4	63,84±9,04	<0,0002	0,754	0,325
КДР базальный, (<i>M±SD</i>) (см)	4.4±0,9	3,7±0,7	<0,005	4,23±0,89	3,2±0,68	<0,003	0,876	<0,005
КДР средний (<i>M±SD</i>), см	3,23±0,76	2,7±0,51	<0,004	3,3±0,76	2,5±0,54	<0,005	0,695	0,456
КДР длинная ось (<i>M±SD</i>), см	6,8±0,9	5,8±0,3	<0,001	6,7±0,7	5,6±0,2	<0,001	0,736	0,529
Конечно-диастолическая площадь (<i>M±SD</i>), см²	30,5±15,5	25,2±8,21	<0,005	26,3±13,7	23,4±7,06	<0,005	0,867	0,238
Толщина стенки ПЖ (<i>M±SD</i>), см	0,81±0,05	0,57±0,06	0,394	0,76±0,054	0,51±0,045	0,405	0,678	0,342
Систолическая функция правого желудочка								
FAC (<i>M±SD</i>), %	40,07±3,03	46,05±4,0	<0,001	40,01±4,2	47,3±7,6	<0,001	0,865	0,231
3D ФВПЖ (<i>M±SD</i>), %	42,8±3,8	50,37±3,5	<0,001	43,25±3,8	50.8±4.0	<0,001	0,125	0,156
TAPSE (<i>M±SD</i>), мм	11,69±1,96	15,8±3,42	<0,001	11,53±2,1	17,5±2,5	<0,001	0,486	<0,001
DTI (<i>S'</i>) (<i>M±SD</i>), см/с	8,2±2,5	9,3±1,2	0,009	8,4±2,6	13,2±1,8	0,003	0,743	0,002
Трикуспидальный клапан								
Диаметр в диастолу ТрК 2D-AP4CH (<i>M±SD</i>), мм	46,6±7,5	29,1±2,1	<0,001	47,3±8,1	30,1±2,6	<0,001	0,781	0,668
Диаметр в диастолу ТрК 3D (<i>M±SD</i>), мм	50,4±6,9	31,4±2,4	<0,001	49,1±7,3	33,5±2,9	<0,001	0,801	0,004
S TO 3D в диастолу (<i>M±SD</i>), мм²	207,4±64,6	105,8±67,5	<0,001	211,6±70,1	107,6±68,9	<0,001	0,882	0,002
Площадь смещения створок ТрК (<i>M±SD</i>), см²	2,55±1,66	1,01±0,33	<0,001	2,62±1,154	0,98±0,41	<0,001	0,673	0,489
Длина смещения створок ТрК (<i>M±SD</i>), см	1,1±0,48	0,50±0,168	<0,001	1,09±0,48	0,54±0,166	<0,001	0,786	0,466
Средний диастолический градиент (<i>M±SD</i>), мм рт. ст.	—	2,5±1,49	—	—	2,1±0,99	—	—	0,007
Пиковый диастолический градиент (<i>M±SD</i>), мм рт. ст.	—	4,23±1,95	—	—	2,1±0,99	—	—	0,276
P (ЛА) систолическое (<i>M±SD</i>), мм рт. ст.	51,4±13,9	34,7±6,2	<0,001	53,5±11,9	33,1±6,64	<0,001	0,731	0,618
Трикуспидальная недостаточность								
II (умеренная), <i>n</i> (%)	96 (62,5)	3 (1,94)	<0,001	94 (61,1)	2 (1,29)	<0,001	0,814	0,653
III/IV (выраженная), <i>n</i> (%)	58 (37,5)	1 (0,64)	<0,001	60 (38,9)	3 (1,94)	<0,001	0,814	0,315

Примечание: данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M\pm SD$) или n (%); ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечно-диастолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; FAC – фракционное изменение площади; 3D – трехмерная эхокардиография; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; S' – продольная скорость систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана; ТрК – трикуспидальный клапан; 2D-AP4CH – двухмерная эхокардиография, четырехкамерная апикальная позиция; S TO – площадь трикуспидального клапана; P – систолическое давление в легочной артерии.

Note: data are presented as mean $\pm$ standard deviation ($M\pm SD$) or n (%). ЛП – left atrium; ЛЖ – left ventricle; КДР – end diastolic size; КДО – end diastolic volume; ФВ – ejection fraction; ПП – right atrium; ПЖ – right ventricle; FAC – fractional area change; 3D – three-dimensional echocardiography; TAPSE – systolic excursion tricuspid valve; S' – longitudinal velocity of the tricuspid valve; ТрК – tricuspid valve; 2D-AP4CH – two-dimensional echocardiography, four-chamber apical position; S TO – tricuspid valve area; P – systolic pressure in the pulmonary artery.

Тем не менее, оба типа устройств обеспечили статистически значимое ремоделирование по этому показателю до нормальных значений (табл. 4) При оценке объемных показателей в Flex группе отмечалось большее уменьшения КДО и конечно-диастолической площади (КДП), однако межгрупповая разница была не значима ($p=0,325$ и $0,238$ соответственно). Толщина стенки ПЖ также была сопоставима ($p=0,342$).

При внутригрупповом сравнении фракционное изменение площади (ФИП), как и 3ДФВПЖ, значимо возросли по сравнению с исходными данными (для обоих показателей $p<0,001$). Межгрупповые различия по этим показателям были не значимы ($p=0,845$ и $0,648$ соответственно).

При внутригрупповом сравнении по таким показателям, как систолическая экскурсия кольца ТрК (TAPSE), продольная скорость систолической экскурсии фиброзного кольца ТрК (S'), пациенты обеих группы показали значимое улучшение ($p<0,001$ для обоих параметров). При межгрупповом сравнении пациенты из Flex группы по всем приведенным параметрам демонстрировали значимо более высокий рост. Также стоит отметить, что у пациентов из Rigid группы эти показатели оставались достаточно низкими.

Внутригрупповое сравнение с использованием методик 2DЭхоКГ и 3DЭхоКГ показало, что жесткие и гибкие кольца значимо уменьшают как площадь, так и диаметр фиброзного кольца ТрК ($p<0,001$ для обоих параметров). При межгрупповом сравнении с использованием 2DЭхоКГ значимых различий в диаметре кольца ТрК после операции не выявлено ($p=0,668$). При анализе 3DЭхоКГ пациенты из Rigid группы имели значимо меньший диаметр кольца и меньшую площадь ТрК по сравнению с пациентами из Flex группы ($p=0,004$ и $0,002$ соответственно).

При оценке пикового и среднего диастолических градиентов не наблюдалось значимой межгрупповой разницы ($p=0,007$ и $0,376$ соответственно). Длина натяжения и площадь натяжения створок также не отличались между группами ($p=0,466$ и $0,489$ соответственно).

Обсуждение

До недавнего времени хирургическая коррекция ТрН выполнялась с использованием шовных методик. Неудовлетворительные результаты (высокий уровень возвратной ТрН, прорезывание швов) в отдаленном периоде заставили постепенно отказаться от широкого применения методов швной пластики в пользу имплантируемых устройств [13]. К основному достоинству данных устройств стоит отнести низкий уровень возвратной ТрН по сравнению с шовными методиками [14].

На сегодняшний день существует две концепции, которые включают использование жестких колец, обеспечивающих ремоделирование кольца ТрК, либо гибких колец, обеспечивающих редукцию кольца ТрК. Опыт применения обоих типов устройств был отражен во многих работах [8, 15]. Однако анализ результатов имел ретроспективный характер, некоторые из них не включали группу сравнения. Наше проспективное рандомизированное исследование показало, что в краткосрочном периоде жесткие и гибкие кольца с одинаковой эффективностью обеспечивают поддержание низкого уровня возвратной ТрН, не увеличивают количество периоперационных осложнений, тромботических событий и риск имплантации постоянного ЭКС. Кроме того, выявлены две различные модели обратного ремоделирования ПЖ.

Как известно, кольцо ТрК имеет седловидную форму. Характерной особенностью является и равномерная экскурсия кольца ТрК в течение сердечного цикла. После появления и

последующего увеличения ТрН кольцо ТрК приобретает более плоскую форму, теряя при этом равномерность сокращения [16], что приводит к увеличению площади смещения створок и длины смещения створок ТрК [17]. Прогрессирующая ТрН вызывает дилатацию ПЖ и увеличивает натяжение хорд, что также увеличивает площадь и длину смещения створок ТрК [18].

Гибкие кольца обладают несомненными преимуществами, что обусловлено их гибкостью. Это свойство определяет более простую технику имплантации, снижая тем самым риск повреждения проводящих путей и коронарных артерий во время операции. Особенно это важно, если имплантация, как в нашем исследовании, производится на работающем сердце. Кроме того, при имплантации во время окклюзии аорты до восстановления сердечной деятельности данный тип колец позволяет уменьшить риск развития стеноза в случае имплантации устройства меньшего размера [19]. В. Pfannmuller и соавт. [20] в своем исследовании пришли к выводу, что гибкие кольца имеют минимальный риск отрыва от фиброзного кольца ТрК. Это свойство связано с меньшим напряжением швов, так как гибкое кольцо может более эффективно следовать естественному движению кольца ТрК во время сердечного цикла. Гибкие кольца могут в большей степени способствовать восстановлению функции ПЖ после операции, о чем сообщалось в некоторых исследованиях [15, 21]. Данные, приведенные авторами, согласуются с результатами наших исследований. Однако стоит отметить, что эти исследования имеют ретроспективный характер, часть из них не имеет групп сравнения, зачастую ЭхоКГ оценка включает только линейные размеры ПЖ.

С другой стороны, гибкие кольца при движении кольца ТрК во время сердечного цикла могут не поддерживать оптимальную седловидную форму клапана [19]. Это привело к развитию концепции устройств с заранее заданной формой, близкой к физиологичной седловидной (3D кольца, ремоделирующая аннулопластика).

Жесткие кольца имеют низкие показатели возвратной ТрН по сравнению с гибкими кольцами [13]. Кроме того, существующие исследования показали, что уровень ТрН после коррекции жесткими кольцами относительно стабилен во времени по сравнению с медленно увеличивающимся уровнем ТрН после пластики гибкими кольцами [23]. Однако стоит отметить ретроспективный характер исследований, различные клинические данные у пациентов разных групп, различную технику имплантации устройств. Согласно нашим результатам, в среднесрочном периоде наблюдения оба устройства имеют сопоставимую эффективность в коррекции ТрН.

G. Gatti и соавт. [23] в своей работе показали, что имплантация жесткого кольца в отдаленном периоде положительно сказалась на ремоделировании ПЖ, ПП и ТрК. Так, в группе пациентов, которым имплантировались жесткие кольца, авторы отметили значимое снижение СДЛА ($p=0,0011$) и увеличение FAC ($p=0,0017$), тогда как в группе с использованием гибких колец наблюдалось снижение СДЛА ($p=0,0011$). При анализе линейных размеров авторы указали на положительное влияние имплантации жестких колец на линейные размеры ПЖ ($p<0,045$) и ПП ($p=0,0002$), отметив также эффективную редукцию расширенного кольца ТрК жесткими кольцами ($p<0,0001$). Однако анализ приведенных данных был несколько затруднен для интерпретации в связи с тем, что авторы не предоставили межгруппового сравнения. При анализе графиков по таким показателям, как диаметр кольца ТрК, длина и площадь смещения створок, пациенты с пластикой ТрК гибкими кольцами имели значимое снижение этих показателей до целевых значений (длина смещения не более чем $0,76$ см; площадь смещения не более чем $1,6$ см²), а также значимую редукцию кольца ТрК

($p < 0,0001$) что может свидетельствовать о положительном влиянии пластики на объемные показатели ПЖ. Стоит отметить, что в исследование включены пациенты, которым пластика ТрК выполнялась как 3D кольцами, так и стандартными жесткими кольцами, поэтому сложно сделать вывод о преимуществе конструкции того или иного жесткого кольца.

В нашем исследовании в Rigid группе пациентам имплантировались стандартные жесткие кольца. Для исследования диаметра ТрК нами использовался метод 2DЭхоКГ и 3DЭхоКГ. При оценке с помощью 3DЭхоКГ выявлена статистически значимая межгрупповая разница в отношении диаметра кольца ТрК ($p = 0,004$), хотя результаты, полученные при 2DЭхоКГ, значимо не различаются ($p = 0,668$). Наши данные согласуются с результатами исследования А.М. Anwar и соавт. [24], согласно которому размеры, полученные при 3DЭхоКГ, имеют значимо большие значения по сравнению с 2DЭхоКГ ($p < 0,001$). С учетом сложной формы кольца ТрК его измерение наиболее корректно осуществлять с помощью 3DЭхоКГ.

Оценка глобальной систолической функции ПЖ производилась путем измерения ФИП и 3ДФВПЖ. Межгрупповой разницы по данным параметрам получено не было ($p = 0,231$ и $0,156$ соответственно). Однако при оценке показателей региональной систолической функции (TAPSE, S') у пациентов из Flex группы показатели оказались значимо лучше. Стоит отметить, что при имплантации ригидных колец, несмотря на статистически значимый рост при внутригрупповом сравнении, показатели остались на достаточно низком уровне, что свидетельствует о неполном восстановлении региональной систолической функции.

На полученные результаты, по нашему мнению, мог повлиять тип имплантированного устройства. Стандартное жесткое кольцо прочно фиксирует кольцо ТрК, уменьшает его диаметр до нормальных размеров, придавая ему более плоскую форму, ограничивает при этом его равномерное сокращение во время сердечного цикла. Однако за счет нивелирования ТрН уменьшается объемная перегрузка ПЖ, что приводит к восстановлению его объемных показателей. Этим можно объяснить полученные нами данные касательно длины и площади смещения створок, которые, согласно исследованию S. Fukuda и соавт., являются независимыми предикторами возвратной ТрН [25].

С другой стороны, гибкие кольца обеспечивают эффективную редукцию кольца ТрК, устраняя ТрН, что в отдаленном периоде также приводит к ремоделированию ПЖ [26]. Подобные выводы подтверждаются нашими результатами. После пластики ТрК с использованием гибких колец было отмечено уменьшение объемных показателей ПЖ до нормальных значений, эффективное снижение площади смещения и длины смещения створок ТрК.

Таким образом, оба типа колец имеют низкий уровень возвратной ТрН в среднесрочном периоде, способствуют восстановлению глобальной систолической функции ПЖ, однако жесткие кольца ввиду дизайна прочно фиксируют фиброзное кольцо ТрК, что неизбежно сказывается на региональной систолической функции. Гибкие кольца могут в перспективе не препятствовать

восстановлению естественной формы кольца и его равномерному сокращению во время сердечного цикла. Данные выводы подтверждаются тем, что региональная систолическая функция при имплантации гибких колец восстанавливается лучше.

Ограничения

Наше исследование имело проспективный рандомизированный дизайн, однако оно было ограничено одним центром. Одним из основных ограничений исследования является относительно короткий период наблюдения. Необходим более долгосрочный период наблюдения, а также многоцентровый дизайн исследования.

Выводы

1. Выполнение аннулопластики ТрК с использованием как жестких, так и мягких колец показывает сопоставимые результаты по свободе от возвратной ТрН в среднесрочном периоде наблюдения.
2. Статистически значимыми предикторами возвратной ТрН в среднесрочном периоде наблюдения являются постоянная форма ФП/ТП (ОШ 1,6 с 95% ДИ 0,88–3,2; $p = 0,001$) и остаточная ЛГ (ОШ 1,3 с 95% ДИ 0,91–2,4; $p = 0,001$).
3. Выполнение аннулопластики ТрК с использованием обоих типов устройств имеет сопоставимый уровень больших кардиоваскулярных осложнений на этапе среднесрочного наблюдения.
4. Использование обоих типов колец в среднесрочном периоде наблюдения способствует обратному ремоделированию ПЖ и восстановлению глобальной систолической функции.
5. Имплантация мягких колец в трикуспидальную позицию показывает значимое преимущество в восстановлении региональной систолической функции ПЖ (TAPSE и S') на этапе 12-месячного наблюдения в сравнении с ригидными аннулопластическими имплантатами.

Практические рекомендации

1. С целью определения четких показаний для аннулопластики ТрК необходимо использовать данные дооперационной трансторакальной ЭхоКГ (объем регургитации, диаметр фиброзного кольца), а не данные интраоперационной ЧПЭхоКГ после вводной анестезии.
2. С целью уменьшения времени окклюзии аорты и более точного подбора размера имплантируемого кольца аннулопластику ТрК рекомендуется выполнять в условиях параллельного искусственного кровообращения.
3. Интраоперационный ЧПЭхоКГ контроль для оценки резидуальной регургитации на ТрК необходимо выполнять всем пациентам и на фоне максимальной объемной нагрузки ПЖ.

Литература / References

1. Varadarajan P., Pai R.G. Tricuspid regurgitation in patients with severe mitral regurgitation and normal left ventricular ejection fraction: risk factors and prognostic implications in a cohort of 895 patients. *J. Heart Valve Dis.* 2010;19(4):412–419.
2. Goldstone A.B., Howard J.L., Cohen J.E., MacArthur Jr J.W., Atluri P., Kirkpatrick J.N., et al. Natural history of coexistent tricuspid regurgitation in patients with degenerative mitral valve disease: implications for future guidelines. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148(6):2802–2810. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.001.
3. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Jun. 10;129(23):2440–2492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000029.
4. Topilsky Y., Tribouilloy C., Michelena H.I., Pislaru S., Mahoney D.W., Enriquez-Sarano M. Pathophysiology of tricuspid regurgitation: quan-

- titative Doppler echocardiographic assessment of respiratory dependence. *Circulation*. 2010;122(15):1505–1513. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.941310.
5. Koelling T.M., Aaronson K.D., Cody R.J., Bach D.S., Armstrong W.F. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am. Heart J.* 2002;144(3):524–529.
 6. Nath J., Foster E., Heidenreich P.A. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Feb. 1;43(3):405–409. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.036.
 7. Huang X., Gu C., Men X., Zhang J., You B., Zhang, H., et al. Repair of functional tricuspid regurgitation: comparison between suture annuloplasty and rings annuloplasty. *Ann. Thorac. Surg.* 2014 Apr.;97(4):1286–1292. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2013.10.037.
 8. Wang N., Phan S., Tian D.H., Yan T.D., Phan K. Flexible band versus rigid ring annuloplasty for tricuspid regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017;6(3):194–203.
 9. Овчаров М.А., Богачев-Прокофьев А.В., Пивкин А.Н., Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., и др. Сравнение жестких колец и гибких бэндов в коррекции сопутствующей недостаточности трикуспидального клапана у пациентов, перенесших операцию на митральном клапана. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(2):122–131 [Ovcharov M.A., Bogachev-Prokophiev A.V., Pivkin A.N., Budagayev S.A., Afanasyev A.V., Sharifulin R.M., et al. Comparison of rigid rings and flexible bands in the correction of concomitant tricuspid valve insufficiency in patients undergoing mitral valve surgery. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya=Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(2):122–131] [In Russ.].
 10. Miller D., Farah M.G., Liner A., Fox K., Schluchter M., Hoit B.D. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004;17(5):443–447. DOI: 10.1016/j.echo.2004.01.010.
 11. Maffessanti F., Muraru D., Esposito R., Gripari P., Ermacora D., Santoro C., et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013 Jun.;6(5):700–710. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000706.
 12. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A., Agricola E., Popescu B.A., Tribouilloy C.; European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(4):307–332. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jeq031.
 13. McCarthy P.M., Bhudia S.K., Rajeswaran J., Hoercher K.J., Lytle B.W., Cosgrove D.M., et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004;127(3):674–685. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.019.
 14. Tang G.H., David T.E., Singh S.K., Maganti M.D., Armstrong S., Borger M.A. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl.):577–581. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001263.
 15. Gatti G., Marciano F., Antonini-Canterin F., Pinamonti B., Benussi B., Pappalardo A., et al. Tricuspid valve annuloplasty with a flexible prosthetic band. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2007;6(6):731–735. DOI: 10.1510/icvts.2007.156786.
 16. Izutani H., Nakamura T., Kawachi K. Flexible band versus rigid ring annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *Heart International*. 2010 Dec. 31;5(2):e13. DOI: 10.4081/hi.2010.e13.
 17. Sagie A., Schwammenthal E., Padial L.R., de Prada J.A.V., Weyman A.E., Levine R. A determinants of functional tricuspid regurgitation in incomplete tricuspid valve closure: Doppler color flow study of 109 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994;24(2):446–453.
 18. Fukuda S., Song J.M., Gillinov A.M., McCarthy P.M., Daimon M., Kongsarepong V. et al. Tricuspid valve tethering predicts residual tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation*. 2005 Feb. 14;111(8):975–979. DOI: 10.1161/01.CIR.0000156449.49998.51.
 19. Wang H., Liu X., Wang X., Lv Z., Liu X., Xu P. Comparison of outcomes of tricuspid annuloplasty with 3D-rigid versus flexible prosthetic ring for functional tricuspid regurgitation secondary to rheumatic mitral valve disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(11):3087–3095. DOI: 10.21037/jtd.2016.11.97.
 20. Pfannmüller B., Doenst T., Eberhardt K., Seeburger J., Borger M.A., Mohr F.W. Increased risk of dehiscence after tricuspid valve repair with rigid annuloplasty rings. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012;143(5):1050–1055. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.06.019.
 21. Zhu T.Y., Wang J.G., Meng X. Is a rigid tricuspid annuloplasty ring superior to a flexible band when correcting secondary tricuspid regurgitation? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013;17(6):1009–1014.
 22. Navia J.L., Nowicki E.R., Blackstone E.H., Brozzi N.A., Nento D.E., Atik F.A., et al. Surgical management of secondary tricuspid valve regurgitation: annulus, commissure, or leaflet procedure? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;139(6):1473–1482. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.046.
 23. Gatti G., Dell'Angela L., Morosin M., Maschietto L., Pinamonti B., Benussi B. et al. Flexible band versus rigid ring annuloplasty for functional tricuspid regurgitation: two different patterns of right heart reverse remodelling. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016 Jul.;23(1):79–89. DOI: 10.1093/icvts/ivw047.
 24. Anwar A.M., Geleijnse M.L., ten Cate F.J., Meijboom F.J. Assessment of tricuspid valve annulus size, shape and function using real-time three-dimensional echocardiography. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2006 Dec. 1;5(6):683–687. DOI: 10.1510/icvts.2006.132381.
 25. Fukuda S., Gillinov A.M., Song J.M., Daimon M., Kongsarepong V., Thomas J.D., et al. Echocardiographic insights into atrial and ventricular mechanisms of functional tricuspid regurgitation. *Am. Heart J.* 2006;152(6):1208–1214. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.07.027.
 26. Benedetto U., Melina G., Angeloni E., Refice S., Roscitano A., Comito C., et al. Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012 Mar.;143(3):632–638. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.006.

Информация о вкладе авторов

Овчаров М.А. — концепция, дизайн исследования, написание текста, оформление, подготовка к печати.

Богачев-Прокофьев А.В. — концепция, редактирование статьи, организация проведения исследования.

Астапов Д.А. — организация проведения исследования, организация обследования пациентов в отдаленном периоде.

Пивкин А.Н. — обследование пациентов в отдаленном периоде.

Малоземов К.С. — оформление раздела статьи, обследование пациентов на госпитальном и в отдаленном периодах.

Подсосникова Т.Н. — оформление раздела статьи, обследование пациентов на госпитальном и в отдаленном периодах.

Малахова О.Ю. — оформление раздела статьи, обследование пациентов на госпитальном и в отдаленном периодах.

Караськов А.М. — концепция, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта текста, организация проведения исследования.

Сведения об авторах

Овчаров Михаил Александрович*, врач сердечно-сосудистой хирург отделения приобретенных пороков сердца, стажер-исследователь Центра новых хирургических технологий, Национальный медицинский

Information about the authors

Mikhail A. Ovcharov*, Cardiovascular Surgeon, Department of Acquired Heart Diseases; Intern Researcher, Center of New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0003-4134-796X.



исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4134-796X.

E-mail: m_ovcharov@meshalkin.ru.

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4625-4631.

E-mail: a_bogachev@meshalkin.ru.

Астапов Дмитрий Александрович, д-р мед. наук, заведующий отделением приобретенных пороков сердца, заместитель директора, руководитель организационно-методической службы, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1130-7772.

E-mail: d_astapov@meshalkin.ru.

Пивкин Алексей Николаевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5752-7474.

E-mail: a_pivkin@meshalkin.ru.

Малоземов Кирилл Сергеевич, врач функциональной диагностики, Консультативно-диагностический центр № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: k_malozemov@meshalkin.ru.

Подсосникова Татьяна Николаевна, врач функциональной диагностики, Консультативно-диагностический центр № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: t_podsosnikova@meshalkin.ru.

Малахова Оксана Юрьевна, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, Консультативно-диагностический центр № 1, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: o_malakhova@meshalkin.ru.

Караськов Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8900-8524.

E-mail: kam@meshalkin.ru.

E-mail: m_ovcharov@meshalkin.ru.

Alexander V. Bogachev-Prokofiev, M.D., Dr. Sci. (Med.), Chief of the Center for New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0003-4625-4631.

E-mail: a_bogachev@meshalkin.ru.

Dmitry A. Astapov, M.D., Dr. Sci. (Med.), Chief of the Department of Acquired Heart Diseases, Deputy Director – Head of Organizational and Methodological Services, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0003-1130-7772.

E-mail: d_astapov@meshalkin.ru.

Alexey N. Pivkin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Acquired Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-5752-7474.

E-mail: a_pivkin@meshalkin.ru.

Kirill S. Malozemov, M.D., Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: k_malozemov@meshalkin.ru.

Tatyana N. Podsosnikova, M.D., Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: t_podsosnikova@meshalkin.ru.

Oksana Yu. Malakhova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Functional Diagnostics Physician, Consultative-Diagnostic Center No. 1, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: o_malakhova@meshalkin.ru.

Alexander M. Karaskov, M.D, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-8900-8524.

E-mail: kam@meshalkin.ru.

Поступила 04.04.2019
Received April 04, 2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-99-105>
УДК 616.12-008.313.2-073.7-035.7



ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДЕФЕКТЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Н.Ю. Хорькова*, В.Е. Харац, Т.П. Гизатулина, О.А. Хрущева

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Статья посвящена дефектам диагностики фибрилляции предсердий (ФП) в реальной клинической практике. Представлена серия клинических наблюдений, свидетельствующих об электрокардиографической (ЭКГ) гипердиагностике ФП и связанной с нею необоснованной терапии оральными антикоагулянтами.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, гипердиагностика, суточное мониторирование ЭКГ, антикоагулянтная терапия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Хорькова Н.Ю., Харац В.Е., Гизатулина Т.П., Хрущева О.А. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: дефекты интерпретации электрокардиограммы. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):99–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-99-105

ATRIAL FIBRILLATION IN CLINICAL PRACTICE: DEFECTS OF ECG INTERPRETATION

Natalya Yu. Khorkova*, Vsevolod E. Kharats,
Tatiana P. Gizatulina, Olga A. Khrushcheva

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

The article focuses on the defects of diagnosing atrial fibrillation in clinical practice. A series of clinical cases suggesting ECG-based overdiagnosis of atrial fibrillation and associated unreasonable therapy with oral anticoagulants is presented.

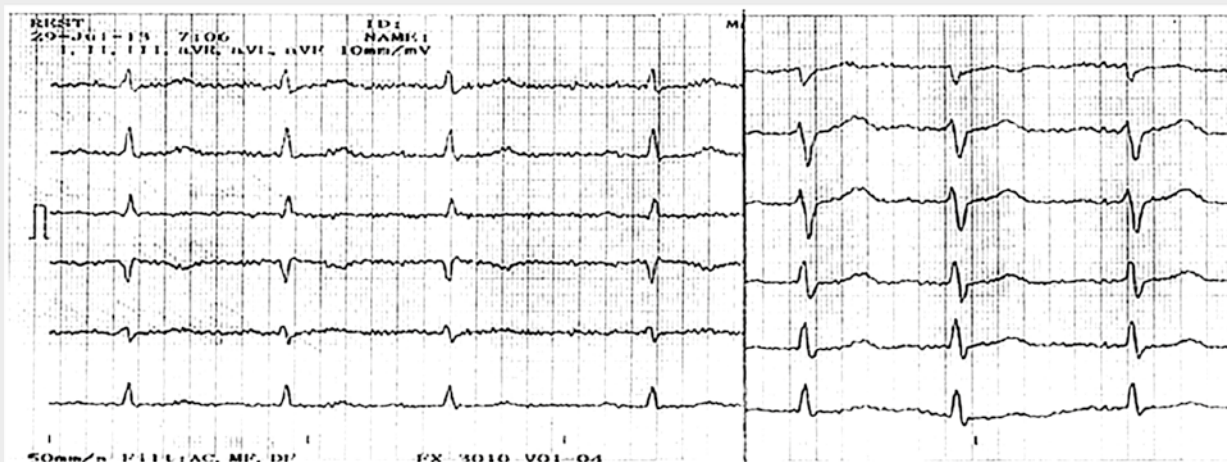
Keywords:	atrial fibrillation, overdiagnosis, 24-hour Holter monitoring, anticoagulant therapy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Khorkova N.Yu., Kharats V.E., Gizatulina T.P., Khrushcheva O.A. Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Defects of ECG Interpretation. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):99–105. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-99-105

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной тахикардией, в основе которой лежат несогласованность электрической активности и неэффективность сокращения предсердий [1]. При этом ФП характеризуется типичной электрокардиографической (ЭКГ) картиной: нерегулярностью интервалов RR, отсутствием отчетливых зубцов P, продолжи-

тельностью интервала между f-волнами <200 мс [2]. В современных рекомендациях большое внимание уделяется скринингу ФП, так как примерно в трети случаев ФП протекает мало- или бессимптомно [3]. Для объективизации диагноза ФП необходима запись стандартной ЭКГ в момент пароксизма или регистрация эпизода аритмии длительностью не менее 30 с при прове-

дении холтеровского мониторирования ЭКГ (СУ-ЭКГ ХМ) [2]. Тем не менее, некоторые наджелудочковые тахикардии, такие как трепетание предсердий (ТП), предсердная тахикардия (ПТ), а частую и наджелудочковую экстрасистолию, могут имитировать ФП [2, 46]. При этом неправильная интерпретация ЭКГ, особенно при использовании алгоритмов автоматической ЭКГ-дискри-

минации [7, 8], может стать причиной дефектов диагностики и дальнейшего лечения пациентов [9–11]. Так, зафиксированная на ЭКГ частая предсердная экстрасистолия (рис. 1) или короткий пароксизм ПТ (рис. 2) при проведении СУ-ЭКГ ХМ часто являются поводом для постановки некорректного диагноза ФП и необоснованной терапии антикоагулянтными препаратами [12].



Заключение: ритм – фибрилляция предсердий, ЧСС для желудочков 80–109 в мин, QRS~ 0,09 мс.

Рис. 1. Пример описания ЭКГ: парная предсердная экстрасистолия на фоне синусового ритма расценена как фибрилляция предсердий
Fig. 1. An example of ECG description: paired premature atrial beats with sinus rhythm were regarded as atrial fibrillation

Значимые дефекты лечения пациентов с ФП, ассоциированные с гипердиагностикой сочетанной кардиоваскулярной патологии, были представлены в поликлиническом регистре «РЕКВАЗА» [13].

Об этом свидетельствует и ряд других работ, где также наблюдается большой процент гипердиагностики ишемической болезни сердца (ИБС) при анализе нозологической аффилиро-

ванности ФП в реальной клинической практике [14]. По данным единичных зарубежных работ, до 10% пациентов получают антикоагулянты вследствие ошибочного заключения о наличии ФП [15]. Однако отечественных публикаций, связанных с дефектами диагностики ФП, нам практически не встречалось.

Приводим серию собственных клинических наблюдений.

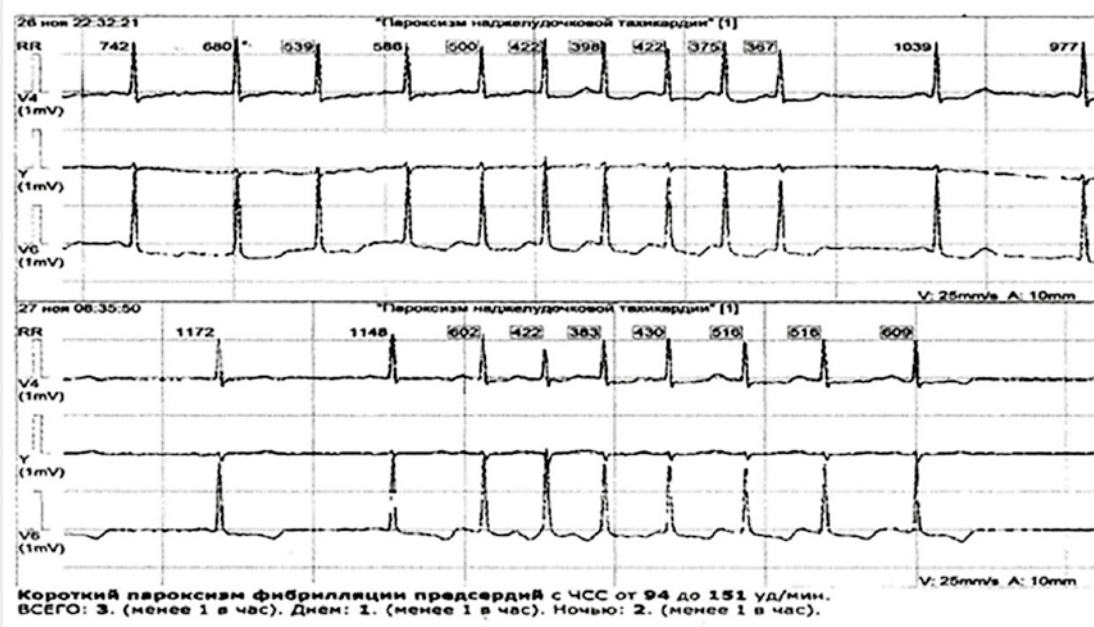
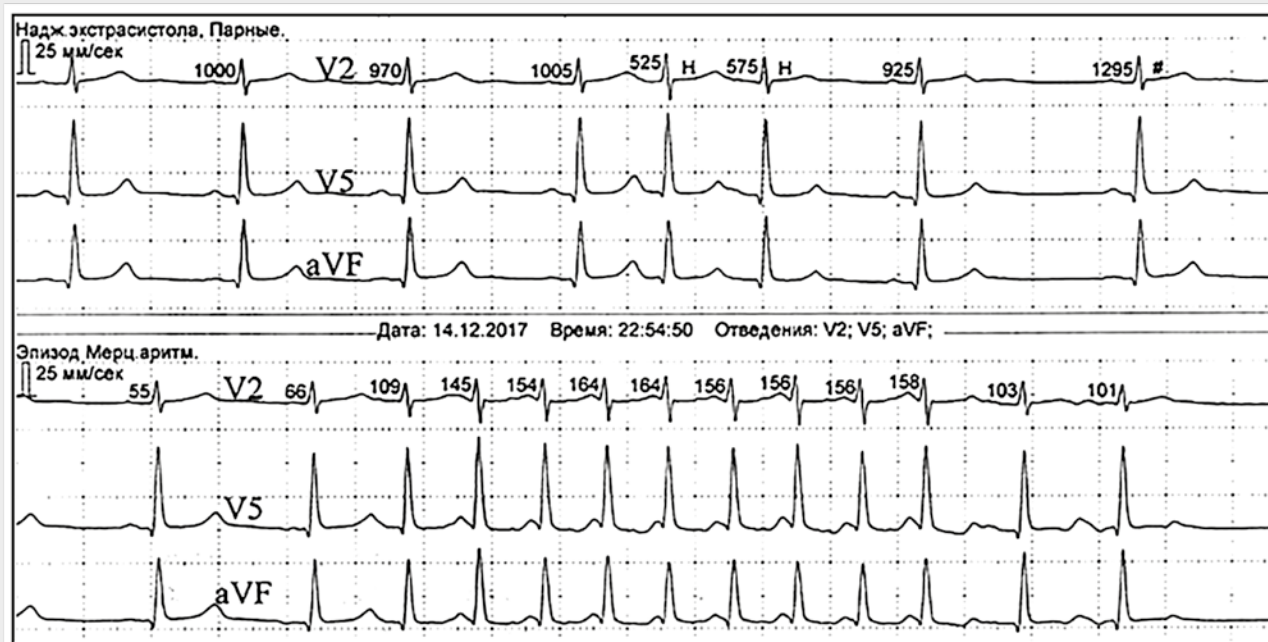


Рис. 2. Пример неточной трактовки пароксизма неустойчивой предсердной тахикардии при описании результатов СУ-ЭКГ ХМ как пароксизма фибрилляции предсердий с ЧСС 94–151 в мин

Fig. 2. An example of inaccurate interpretation of nonsustained atrial tachycardia paroxysm when describing the results of the Holter ECG-monitoring as atrial fibrillation paroxysm with heart rate of 94 to 151 per min

Клиническое наблюдение № 1. Пациентка Б., 57 лет, поступила в клинику с жалобами на кратковременные приступы учащенного ритмичного сердцебиения, длительные давящие боли в левой половине грудной клетки без связи с физической нагрузкой, нестабильные цифры артериального давления (АД) с повышением до 180/100 мм рт. ст., одышку при подъеме на 4-й этаж. Анамнез артериальной гипертензии (АГ) в течение

10 лет, более года назад стала отмечать появление приступов сердцебиений. При обследовании, по данным СУ-ЭКГ ХМ, зарегистрированы неустойчивые (продолжительностью до 30 с) пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ), которые были расценены как эпизоды ФП (рис. 3). По месту жительства назначалась терапия соталолом 160 мг/сутки и ривароксабаном 20 мг/сутки.



Заключение: на фоне основного синусового ритма с эпизодами тахикардии с ЧСС до 158 в мин во время бодрствования (10:20–22:20, 05:30–08:46), особенно на фоне физической нагрузки, урежением ритма сердца с ЧСС до 43 в мин во время сна (22:20–05:30) зарегистрированы редкие суправентрикулярные экстрасистолы, парные суправентрикулярные экстрасистолы, редкие одиночные политопные желудочковые (в том числе интерполированные) экстрасистолы, парные желудочковые экстрасистолы, неустойчивые пароксизмы ФП с ЧСС 61–149 в мин.

Рис. 3. СУ-ЭКГ ХМ пациентки Б. Зарегистрирован неустойчивый пароксизм суправентрикулярной (предсердной) тахикардии, интерпретированный в заключении как короткий пароксизм фибрилляции предсердий

Fig. 3. Holter ECG-monitoring in patient B. Nonsustained paroxysm of supraventricular (atrial) tachycardia was recorded and eventually interpreted as a short paroxysm of atrial fibrillation

Ухудшение самочувствия отмечено 4 мес. назад, когда снизилась толерантность к физической нагрузке, появилась резкая слабость, периодически регистрировались ноющие боли в эпигастриальной области. С диагнозом «ИБС. Нестабильная стенокардия» больная была экстренно госпитализирована в дежурный стационар. При обследовании выявлены симптомы желудочно-кишечного кровотечения на фоне обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК), признаки анемии со снижением уровня Hb до 76 г/л, стул по типу мелены (результаты фиброгастродуоденоскопии и приема ривароксабана). В стационаре прием ривароксабана был продолжен (!), выполнялись гемотрансфузии. Во время госпитализации проводилась коронароангиография (КАГ), поражений коронарных артерий не отмечено. Кроме того, по данным ультразвуковой диагностики магистральных артерий головы выявлен значимый стеноз левой внутренней сонной артерии. Спустя 2 мес. пациентке проводилась ангиография сонных артерий с последующим стентированием левой внутренней сонной артерии (стеноз до 90%). При выписке рекомендована двойная антитромботическая терапия – ривароксабан 20 мг/сутки, клопидогрел 75 мг/сутки с гастропротекцией (пантопразол 20 мг/сутки).

В течение последнего полугодия дважды выполнялось СУ-ЭКГ ХМ: на фоне сохраняющихся жалоб на перебои в работе сердца; устойчивые пароксизмы тахикардии (более 30 с) не регистрировались. Нагрузочные пробы для верификации ИБС за весь период наблюдения не проводились. Через 2 мес. после последней госпитализации, связанной с каротидным стентированием, пациентка обратилась в клинику Тюменского кардиологического научного центра (ТКНЦ). При поступлении принимала телмисартан 80 мг/сутки, амлодипин 5 мг/сутки, соталол 160 мг/сутки, ривароксабан 20 мг/сутки, клопидогрел 75 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки, пантопразол 20 мг/сутки. Перенесенные заболевания: язвенная болезнь ДПК в стадии ремиссии, диффузно-узловой зоб, эутиреоз. На момент поступления общее состояние удовлетворительное: тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 64 в мин, АД 130/80 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный, стул и диурез в норме. В стационаре проведен необходимый объем обследований. Тредмил-тест отрицательный, толерантность к физической нагрузке высокая, во время нагрузки регистрировались нечастые одиночные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы. При выполнении чреспищеводного электро-

физиологического исследования (ЧПЭФИ) асинхронной частой электрокардиостимуляцией (ЭКС) индуцирован неустойчивый пароксизм ПТ с ЧСС 140–180 в мин, купирующийся спонтанно. По данным СУ-ЭКГ ХМ, зарегистрировано 122 одиночные полиморфные (3 формы) желудочковые экстрасистолы, 74 одиночные наджелудочковые экстрасистолы, 8 парных и 3 групповые наджелудочковые экстрасистолы, один эпизод наджелудочкового ускоренного ритма с ЧСС 104 в мин. В связи с отсутствием устойчивых (более 30 с) пароксизмальных нарушений ритма (в том числе пароксизмов ФП) диагноз ФП был снят. С учетом клинических показателей результатов нагрузочной пробы данных в пользу ИБС не выявлено. Отменен ривароксабан, а соталол заменен на бисопролол.

Клиническое наблюдение № 2. Пациент К., 66 лет, госпитализирован в клинику ТКНЦ с жалобами на частые (до нескольких раз в месяц) приступы учащенного ритмичного сердцебиения, сопровождающиеся давящей болью за грудиной продолжительностью до нескольких минут, купирующиеся рефлексорными вагусными маневрами; нестабильные цифры АД с частым повышением до 180/100 мм рт. ст.; периодически появление кровоизлияний в конъюнктиву глаз. Приступов стенокардии напряжения при физической нагрузке не отмечал (ежедневно

проходил до 5 км без появления болевого синдрома). Анамнестически: в течение 12 лет диагностированы АГ и ИБС. Эпизоды тахикардии стал регистрировать около 3 лет назад. Два месяца назад в связи с очередным приступом сердцебиения, сопровождавшимся ангинозными болями, госпитализирован с диагнозом: «ИБС. Нестабильная стенокардия. Пароксизмальная НЖТ». При проведении КАГ выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, стеноз дистальной трети ствола левой коронарной артерии (до 65%) с рекомендацией выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ), от которого пациент отказался. По результатам СУ-ЭКГ ХМ зарегистрировано 2 пароксизма регулярной НЖТ с ЧСС 150 в мин (рис. 4), описанные в заключении как пароксизмы ТП с трансформацией в ФП. С учетом выставленного диагноза острого коронарного синдрома (ОКС) в сочетании с ФП пациенту рекомендовали прием тройной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки, клопидогрел 75 мг/сутки, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки). На момент поступления в клинику пациент продолжал принимать данный объем антитромботических препаратов, а также пантопразол 20 мг/сутки, соталол 160 мг/сутки, лозартан 100 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки, аторвастатин 40 мг/сутки.



Заключение: синусовый ритм. Ослабление симпатических влияний на сердечный ритм. Редкие одиночные суправентрикулярные экстрасистолы. Пароксизмы трепетания предсердий. Одиночная желудочковая экстрасистола.

Рис. 4. Фрагмент СУ-ЭКГ ХМ пациента К. Пароксизм суправентрикулярной (предсердной тахикардии), интерпретированный как трепетание предсердий

Fig. 4. A fragment of Holter ECG-monitoring in patient K. Paroxysm of supraventricular (atrial) tachycardia, interpreted as atrial flutter

При проведении ЧПЭФИ индуцированы пароксизмы предсердной реципрокной тахикардии с ЧСС 150 в мин, купирующиеся частой чреспищеводной ЭКС (рис. 5).

Дабигатран был отменен, усилена гипотензивная upstream-терапия (моксонидин 0,6 мг/сутки, торасемид 5 мг/сутки). На фоне нормализации уровня АД пациенту была выполнена радиочастотная (РЧ) абляция ПТ с положительным эффектом (рис. 6).

В раннем и отдаленном (в течение 3 мес.) послеоперационном периодах приступы сердцебиений не повторялись, цифры АД стабилизировались на уровне 130–140/80 мм рт. ст., повторных субконъюнктивальных кровоизлияний не отмечалось. При контрольном ЧПЭФИ и по данным СУ-ЭКГ ХМ пароксизмальных нарушений ритма не зарегистрировано.

Обсуждение

Постановка диагноза ФП в настоящее время требует обязательного назначения антикоагулянтной терапии большинству пациентов, что сопровождается увеличением рисков кровотечений [16]. Это заставляет нас более тщательно подходить к верификации диагноза ФП и ассоциированных с ней кардиоваскулярных заболеваний. В первом клиническом наблюдении у пациентки отмечались неустойчивые (до 30 с) пароксизмы НЖТ, некорректно интерпретированные как ФП.

В этом случае необоснованное назначение ривароксабана сопровождалось развитием желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего экстренного проведения гемотранфузии.

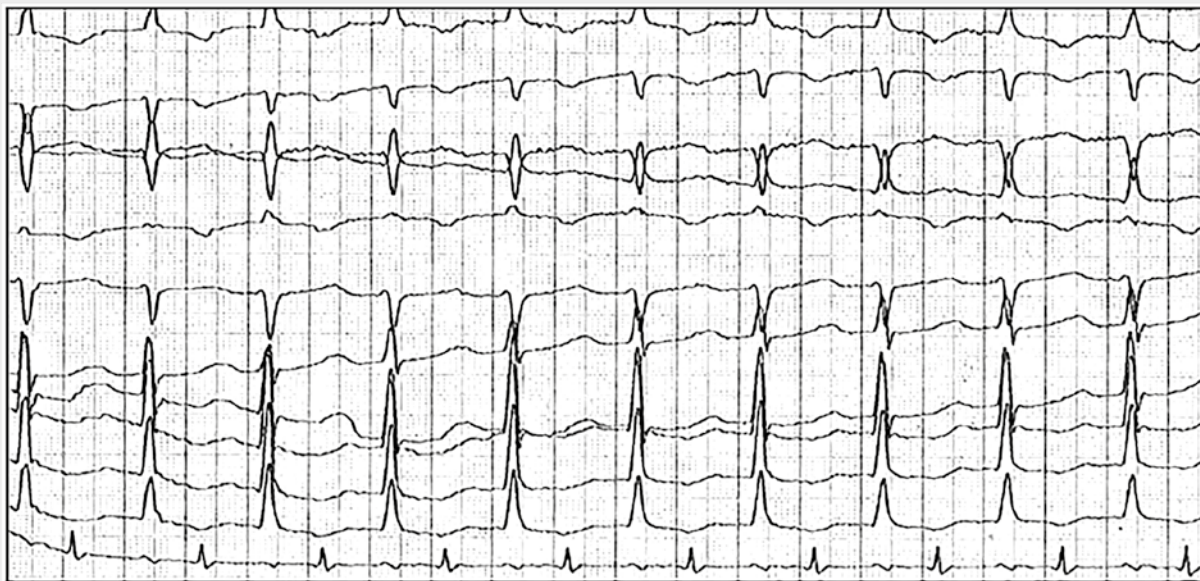


Рис. 5. Фрагмент ЧПЭФИ пациента К. Индукция устойчивого пароксизма реципрокной предсердной тахикардии
Fig. 5. A fragment of transesophageal atrial pacing in patient K. Induction of stable reciprocating atrial tachycardia

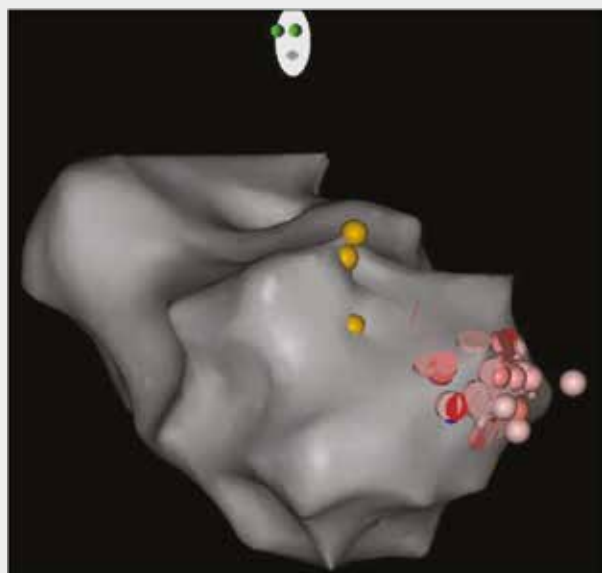


Рис. 6. Успешная РЧ-абляция предсердной тахикардии правой задне-септальной локализации. Фрагмент анатомической карты правого предсердия (CARTO III) с зонами РЧ-воздействия (красный цвет) и локализацией области пучка Гиса (желтый цвет)
Fig. 6. Successful radiofrequency ablation of atrial tachycardia of the right posterior septal localization. Fragment of the anatomical map of the right atrium (CARTO III) with radiofrequency exposure zones (red) and localization of the His bundle area (yellow)

При кровотечении терапия ривароксабаном продолжалась, хотя активное кровотечение является показанием к временной отмене оральных антикоагулянтов. Кроме того, после выполнения каротидного стентирования назначалась двойная антитромботическая терапия (ривароксабан и клопидогрел). При этом, несмотря на наличие в анамнезе недавнего тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, а также добавления в лечение антиагреганта, доза ривароксана оставалась прежней

(20 мг/сутки). Во втором клиническом наблюдении пароксизмы предсердной реципрокной тахикардии (но не ФП) сопровождались приступами стенокардии. Дефект гипердиагностики ФП у пациента с ОКС потребовал назначения тройной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дабигатран), которая осложнилась транзиторными субконъюнктивальными кровоизлияниями. Своевременная верификация диагноза ПТ позволила отменить терапию оральными антикоагулянтами и успешно устранить тахикардию с помощью РЧ-абляции, а подбор гипотензивных препаратов способствовал снижению риска геморрагических осложнений. В данном клиническом примере диагноз правопредсердной тахикардии был верифицирован на основании построения анатомической карты правого предсердия с применением системы CARTO III. Зачастую в реальной клинической практике точный диагноз ПТ сложно поставить только на основании поверхностной ЭКГ, нередко требуется проведение дифференциальной диагностики ПТ с атипичным ТП (ЭКГ, СУ-ЭКГ, ЧПЭФИ, при необходимости внутрисердечное ЭФИ). Кроме того, известно, что ФП и левопредсердная тахикардия имеют во многом сходные этиологические факторы, клинические и ЭКГ-проявления. Часто левопредсердная тахикардия является пусковым фактором развития ФП, в связи с чем при наличии левопредсердной тахикардии в сочетании с ФП и/или ТП требуется назначение антикоагулянтной терапии [16].

Заключение

С учетом современных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ФП значимость корректной интерпретации ЭКГ значительно возрастает. Выявляемые дефекты гипо- и гипердиагностики ФП в реальной клинической практике диктуют новые требования к повышению компетенции врача функциональной диагностики и кардиолога при анализе ЭКГ-критериев ФП [17], необходимость использования возможностей «третьего мнения» [18], более внимательного отношения к автоматическим алгоритмам расшифровки ЭКГ, обязательного архивирования ЭКГ-событий с нарушениями ритма.

Литература

- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C., et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199–267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041.
- Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревিশвили А.Ш., Шубик Ю.В., и др.; комитет экспертов по разработке Рекомендаций. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ААСХ. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(102):5–100. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4s3-5-100.
- Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., Calkins H., Camm A.J., Capraro R., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace*. 2009;11:860–885. DOI: 10.1093/europace/eup124.
- Knight B.P., Michaud G.F., Strickberger S.A., Morady F. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J. Electrocardiol.* 1999;32(4):315–319. DOI: 10.1016/S0022-0736(99)90002-X.
- Ghafoori E., Angel N., Dossdall D.J., MacLeod R.S., Ranjan R. Atrial fibrillation observed on surface ECG can be atrial flutter or atrial tachycardia. *J. Electrocardiol.* 2018;51(6S):S67–S71. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.07.010.
- Shiyovich A., Wolak A., Yacobovich L., Grosbard A., Katz A. Accuracy of diagnosing atrial flutter and atrial fibrillation from a surface electrocardiogram by hospital physicians: analysis of data from internal medicine departments. *Am. J. Med. Sci.* 2010 Oct.;340(4):271–275. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181e73fcf.
- Svennberg E., Stridh M., Engdahl J., Al-Khalili F., Friberg L., Frykman V., et al. Safe automatic one-lead electrocardiogram analysis in screening for atrial fibrillation. *Europace*. 2017 Sept. 1;19(9):1449–1453. DOI: 10.1093/europace/euw286.
- Bae M., Lee J., Yang D., Park H., Cho Y., Chae Sh., et al. Erroneous computer electrocardiogram interpretation of atrial fibrillation and its clinical consequences. *Clin. Cardiol.* 2012;35(6):348–353. DOI: 10.1002/clc.22000.
- Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320(5):478–484. DOI: 10.1001/jama.2018.10321.
- Y-Hassan S., Sylven C. Electrocardiographic artefacts mimicking atrial tachycardia resulted in unnecessary diagnostic and therapeutic measures. *Korean J. Intern. Med.* 2013;28:224–230. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.2.224.
- Аксельрод А.С., Чомахидзе П.Ш., Сыркин А.Л. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки. М.: МИА; 2007:192.
- Шубик Ю.В., Апарина И.В., Медведев М.М., Фельдман А.П. Качество врачебных заключений по данным суточного мониторирования ЭКГ. *Вестник аритмологии*. 2007;49(1):25–34.
- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44–50. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
- Суслов А.С. Оценка нозологической принадлежности фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. *Практическая медицина*. 2014;6:114–117.
- Bogun F., Anh D., Kalahasty G., Wissner E., Bou Serhal C., Bazzi R., et al. Misdiagnosis of atrial fibrillation and its clinical consequences. *Am. J. Med.* 2004;117(9):636–642. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.024.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Casadei B., Castella M., Diener H., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37:2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Salerno S., Alguire P., Waxman H. Competency in interpretation of 12-lead electrocardiograms: A summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2003;138(9):751–760. DOI: 10.7326/0003-4819-138-9-200305060-00013.
- Davidenko J., Snyder L. Causes of errors in the electrocardiographic diagnosis of atrial fibrillation by physicians. *J. Electrocardiol.* 2007;40(5):450–456. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2007.01.003.
- Shiyovich A., Wolak A., Yacobovich L., Grosbard A., Katz A. Accuracy of diagnosing atrial flutter and atrial fibrillation from a surface electrocardiogram by hospital physicians: analysis of data from internal medicine departments. *Am. J. Med. Sci.* 2010 Oct.;340(4):271–275. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181e73fcf.
- Svennberg E., Stridh M., Engdahl J., Al-Khalili F., Friberg L., Frykman V., et al. Safe automatic one-lead electrocardiogram analysis in screening for atrial fibrillation. *Europace*. 2017 Sept. 1;19(9):1449–1453. DOI: 10.1093/europace/euw286.
- Bae M., Lee J., Yang D., Park H., Cho Y., Chae Sh., et al. Erroneous computer electrocardiogram interpretation of atrial fibrillation and its clinical consequences. *Clin. Cardiol.* 2012;35(6):348–353. DOI: 10.1002/clc.22000.
- Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320(5):478–484. DOI: 10.1001/jama.2018.10321.
- Y-Hassan S., Sylven C. Electrocardiographic artefacts mimicking atrial tachycardia resulted in unnecessary diagnostic and therapeutic measures. *Korean J. Intern. Med.* 2013;28:224–230. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.2.224.
- Akserold A.S., Chomakhidze P.Sh., Syркин А.Л. 24-hour ECG monitoring: possibilities, complications, mistakes. Moscow: MIA; 2007:192 (In Russ.).
- Shubik Yu.V., Aparina I.V., Medvedev M.M. Quality of medical reports on 24 hour ECG monitoring. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2007;49:11:25–34 (In Russ.).
- Boytssov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Vorobyov A.N., Zagrebely A.V., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44–50 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.

References

- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C., et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199–267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041.
- Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V., et al. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and CSA. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2013;4(102):5–100 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4s3-5-100.
- Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., Calkins H., Camm A.J., Capraro R., et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace*. 2009;11:860–885. DOI: 10.1093/europace/eup124.
- Knight B.P., Michaud G.F., Strickberger S.A., Morady F. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J. Electrocardiol.* 1999;32(4):315–319. DOI: 10.1016/S0022-0736(99)90002-X.
- Ghafoori E., Angel N., Dossdall D.J., MacLeod R.S., Ranjan R. Atrial fibrillation observed on surface ECG can be atrial flutter or atrial tachycardia. *J. Electrocardiol.* 2018;51(6S):S67–S71. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.07.010.
- Shiyovich A., Wolak A., Yacobovich L., Grosbard A., Katz A. Accuracy of diagnosing atrial flutter and atrial fibrillation from a surface electrocardiogram by hospital physicians: analysis of data from internal medicine departments. *Am. J. Med. Sci.* 2010 Oct.;340(4):271–275. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181e73fcf.
- Svennberg E., Stridh M., Engdahl J., Al-Khalili F., Friberg L., Frykman V., et al. Safe automatic one-lead electrocardiogram analysis in screening for atrial fibrillation. *Europace*. 2017 Sept. 1;19(9):1449–1453. DOI: 10.1093/europace/euw286.
- Bae M., Lee J., Yang D., Park H., Cho Y., Chae Sh., et al. Erroneous computer electrocardiogram interpretation of atrial fibrillation and its clinical consequences. *Clin. Cardiol.* 2012;35(6):348–353. DOI: 10.1002/clc.22000.
- Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320(5):478–484. DOI: 10.1001/jama.2018.10321.
- Y-Hassan S., Sylven C. Electrocardiographic artefacts mimicking atrial tachycardia resulted in unnecessary diagnostic and therapeutic measures. *Korean J. Intern. Med.* 2013;28:224–230. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.2.224.
- Akserold A.S., Chomakhidze P.Sh., Syркин А.Л. 24-hour ECG monitoring: possibilities, complications, mistakes. Moscow: MIA; 2007:192 (In Russ.).
- Shubik Yu.V., Aparina I.V., Medvedev M.M. Quality of medical reports on 24 hour ECG monitoring. *Vestnik aritmologii=Journal of Arrhythmology*. 2007;49:11:25–34 (In Russ.).
- Boytssov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Vorobyov A.N., Zagrebely A.V., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44–50 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.

14. Suslov A.S. Evaluating the nosology of atrial fibrillation in clinical practice. *Prakticheskaja medicina=Practical Medicine*. 2014;6:114–117 (In Russ.).
15. Bogun F., Anh D., Kalahasty G., Wissner E., Bou Serhal C., Bazzi R., et al. Misdiagnosis of atrial fibrillation and its clinical consequences. *Am. J. Med.* 2004;117(9):636–642. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.024.
16. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Casadei B., Castella M., Diener H., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37:2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
17. Salerno S., Alguire P., Waxman H. Competency in Interpretation of 12-Lead Electrocardiograms: A Summary and Appraisal of Published Evidence. *Ann. Intern. Med.* 2003;138(9):751–760. DOI: 10.7326/0003-4819-138-9-200305060-00013.
18. Davidenko J., Snyder L. Causes of errors in the electrocardiographic diagnosis of atrial fibrillation by physicians. *J. Electrocardiol.* 2007;40(5):450–456. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2007.01.003.

Сведения об авторах

Хорькова Наталья Юрьевна*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца Научного отдела инструментальных методов исследования, врач кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: nhorkova@bk.ru.

Харац Всеволод Евсеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца Научного отдела инструментальных методов исследования, врач кардиолог, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6297-7859.

E-mail: kharats@infarkta.net.

Гизатулина Татьяна Прокопьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением нарушений ритма сердца Научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Хрущева Ольга Александровна, младший научный сотрудник отделения нарушений ритма сердца Научного отдела инструментальных методов исследования, врач кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: vmp@infarkta.net.

Information about the authors

Natalya Yu. Khorkova*, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Heart Arrhythmias Department, Research Division of Instrumental Methods of Diagnostics; Cardiologist, Department of Interventional Arrhythmology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7083-3214.

E-mail: nhorkova@bk.ru.

Vsevolod E. Kharats, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Heart Arrhythmias Department, Research Division of Instrumental Methods of Diagnostics; Cardiologist and Head of the Department of Interventional Arrhythmology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6297-7859.

E-mail: kharats@infarkta.net.

Tatiana P. Gizatulina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Heart Arrhythmias Department, Research Division of Instrumental Methods of Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net.

Olga A. Khrushcheva, Junior Researcher, Heart Arrhythmias Department, Research Division of Instrumental Methods of Diagnostics; Cardiologist, Department of Interventional Arrhythmology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: vmp@infarkta.net.

Поступила 15.03.2019
Received March 15, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-106-112>
УДК 618.3-06:616.12-008.318-08-035.4



СЛОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ. СЛУЧАЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ПРЕДСЕРДНОЙ ТАХИКАРДИИ У БЕРЕМЕННОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ТРЕХМЕРНОЙ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОЙ НАВИГАЦИИ

М.А. Киргизова*, А.А. Дедкова, И.В. Кистенева, С.Н. Криволапов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Введение. В связи с происходящими в организме физиологическими изменениями беременные женщины более подвержены появлению нарушений ритма сердца (НРС), частота которых составляет от 5 до 18%. Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (НЖТ) встречаются у 14% беременных с НРС. В лечении НЖТ в настоящее время предпочтение отдается радиочастотной абляции (РЧА), а не антиаритмическим препаратам, однако проведение РЧА сопряжено с лучевой нагрузкой на мать и плод. Современный уровень развития аритмологии предоставляет уникальную возможность устранять НРС без использования флюороскопических технологий, что полностью исключает лучевое воздействие.

Клинический случай. В статье представлен клинический случай успешного лечения в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского НИМЦ пациентки 17 лет, поступившей с диагнозом: идиопатические нарушения ритма сердца (ИНРС): пароксизмальная предсердная тахикардия. Пациентка находилась на 31-й неделе беременности.

Заключение. Описываемый случай показывает возможность и необходимость использования нефлюороскопических навигационных систем при выполнении РЧА у беременных. РЧА с применением электроанатомического картирования позволяет снять бремя приема антиаритмической терапии у беременных без использования рентгеновского излучения.

Ключевые слова:	нарушения ритма сердца, беременность, радиочастотная абляция, нефлюороскопическая навигационная система.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Киргизова М.А., Дедкова А.А., Кистенева И.В., Криволапов С.Н. Сложности лечения нарушений ритма сердца у беременных. случай радиочастотной абляции предсердной тахикардии у беременной с использованием системы трехмерной нефлюороскопической навигации. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):106–112. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-106-112

THE COMPLEXITY OF THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PREGNANT WOMEN. CASE OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF ATRIAL TACHYCARDIA IN A PREGNANT WOMAN USING A THREE-DIMENSIONAL NONFLUOROSCOPIC NAVIGATION SYSTEM

Marina A. Kirgizova*, Anna A. Dedkova, Irina V. Kisteneva, Sergey N. Krivolapov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Purpose. Pregnant women, due to physiological changes in the body, are more prone to cardiac arrhythmias, the frequency of which ranges from 5 to 18%. Paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) occurs in 14% of pregnant women with cardiac

arrhythmias. In the treatment of cardiac arrhythmias, radiofrequency ablation (RFA) is currently preferred over antiarrhythmic drugs. However, RFA is associated with radiation exposure to the mother and fetus. The current level of development of arrhythmology provides a unique opportunity to eliminate cardiac arrhythmias without the use of fluoroscopic technologies, which completely excludes radiation exposure.

Clinical case. The article presents a clinical case of a 17-year-old patient diagnosed with idiopathic paroxysmal atrial tachycardia successfully treated in Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС. When admitted to the hospital, the patient was at 31 weeks of pregnancy.

Conclusion. The described case shows the possibility and necessity of using non-fluoroscopic navigation systems when performing RFA in pregnant women. RFA using electroanatomic mapping allows to remove the burden of receiving antiarrhythmic therapy in pregnant women without the use of X-ray.

Keywords:	cardiac arrhythmias, pregnancy, radiofrequency ablation, non-fluoroscopic navigation system.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kirgizova M.A., Dedkova A.A., Kisteneva I.V., Krivolapov S.N. The Complexity of the Treatment of Cardiac Arrhythmias in Pregnant Women. Case of Radiofrequency Ablation of Atrial Tachycardia in a Pregnant Woman Using a Three-Dimensional Nonfluoroscopic Navigation System. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):106–112. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-106-112

Введение

Последние десятилетия в Российской Федерации наблюдаются негативные тенденции в состоянии соматического и репродуктивного здоровья женского населения, а на фоне снижения рождаемости проблемы ведения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией приобретают актуальное значение [1].

Как известно, во время беременности в организме женщины происходит ряд изменений, в связи с чем она становится более подверженной возникновению нарушений ритма сердца (НРС), которые, по данным разных авторов, встречаются в 5–18% случаев [1–3], при этом около половины из них имеют функциональный генез [4–6].

Диагностика и лечение различных нарушений ритма и проводимости сердца в период беременности представляют определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с проблемой выбора медикаментозных и хирургических методов лечения [1, 2, 7, 8].

Клинический случай

Пациентка С., 17 лет, была госпитализирована в плановом порядке в НИИ кардиологии Томского НИМЦ 4.10.2018 г. с диагнозом: идиопатические нарушения ритма сердца (ИНРС): пароксизмальная предсердная тахикардия. При поступлении в стационар пациентка находилась на 31-й неделе беременности, предъявляла жалобы на приступы учащенного сердцебиения с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 190 уд./мин, возникающие 2–3 раза в неделю как в покое, так и при умеренной физической нагрузке, сопровождающиеся головокружением, слабостью.

Из анамнеза известно, что в 2016 г. впервые в жизни стали возникать приступы учащенного сердцебиения, сопровождающиеся головокружением, слабостью, которые купировались спонтанно. Пациентка обращалась к педиатру, однако на электрокардиограмме (ЭКГ) аритмия не была зарегистрирована,

дальнейшее обследование для выявления аритмии не проводилось. Повторно вышеуказанные симптомы стала отмечать только в июле 2018 г. на 20-й неделе беременности. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи (СМП), внутривенно струйно вводился аденозинтрифосфат (АТФ) 1% – 1,0 мл (без эффекта). Госпитализирована в кардиологическое отделение городской больницы (г. Юрга), где приступ купирован внутривенным введением метопролола (беталока) 2,5 мг (2,5 мл). При выписке для постоянного приема был рекомендован метопролола тартрат (эгилок) 25 мг в сутки, с целью купирования пароксизма – пропafenон (пропанорм) 150 мг – однократно. Несмотря на регулярный прием медикаментозной терапии, до 5–6 раз в неделю, возникали приступы учащенного сердцебиения продолжительностью до 12 ч. Пациентка неоднократно вызывала бригаду СМП, на ЭКГ была документирована наджелудочковая тахикардия (НЖТ) с ЧСС до 190 уд./мин. Приступы купировали внутривенным введением метопролола (беталока), аденозинтрифосфата (АТФ). Для профилактики пароксизмов НРС проводился подбор антиаритмической терапии, исходно назначалась монотерапия биспрололом (конкором) 5 мг в сутки, затем в связи с неэффективностью монотерапии к лечению был добавлен пропafenон (пропанорм) 300 мг в сутки. На фоне приема комбинированной антиаритмической терапии приступы аритмии стали возникать реже (2–3 раза в неделю), однако были длительными (до 5 ч) и сопровождалась выраженной слабостью, головокружением, гипотензией. Синкопальных состояний в анамнезе не было.

Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен, в том числе не было указаний на внезапную сердечную смерть у родственников. Настоящая беременность первая, гинекологические заболевания отрицает.

Проведен анализ сопутствующей патологии, выявленной в результате работы с медицинской документацией, сбора анамнеза и обследования в условиях стационара. На амбулаторном этапе пациентка обследована эндокринологом, диагностирован субклинический гипертиреоз с незначительным снижением уровня тиреотропного гормона, что не потребовало медикаментозной коррекции. С 20-й недели беременности выявлен

гестационный сахарный диабет, корректируемый диетой (достигнуты целевые уровни гликемии), а также железодефицитная анемия легкой степени тяжести (принимала препарат железа – сорбифер дурулес).

При сборе анамнеза исключены факторы, связанные с образом жизни, провоцирующие НРС, такие как курение, прием алкоголя, наркотических препаратов, кофеина, психоэмоциональные перегрузки, вредные производственные условия.

При осмотре: состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски. Рост – 163 см, вес – 73 кг (индекс массы тела – 27,5 кг/м² – соответствует физиологической прибавке веса во время беременности). При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. SatO₂ – 98%. Тоны сердца ясные, ритмич-

ные, ЧСС – 88 уд./мин. Дефицита пульса нет. Артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст. на обеих руках. Пульсация периферических артерий сохранена. Высота стояния дна матки – 30 см, тонус матки в норме. На ЭКГ при поступлении: ритм синусовый правильный с частотой 92 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца, сегмент ST на изолинии. 7.10.2018 г. на ЭКГ зарегистрирован пароксизм НЖТ с ЧСС 173 уд./мин с депрессией сегмента ST до 1,5 мм на фоне тахисистолии (рис. 1).

По данным суточного мониторирования ЭКГ от 04.10.2018 г.: синусовый ритм с ЧСС 68–138 уд./мин. Депрессии сегмента ST не выявлено.

По кардиотокографии от 04.10.2018 г.: нормотип. Активное шевеление плода.

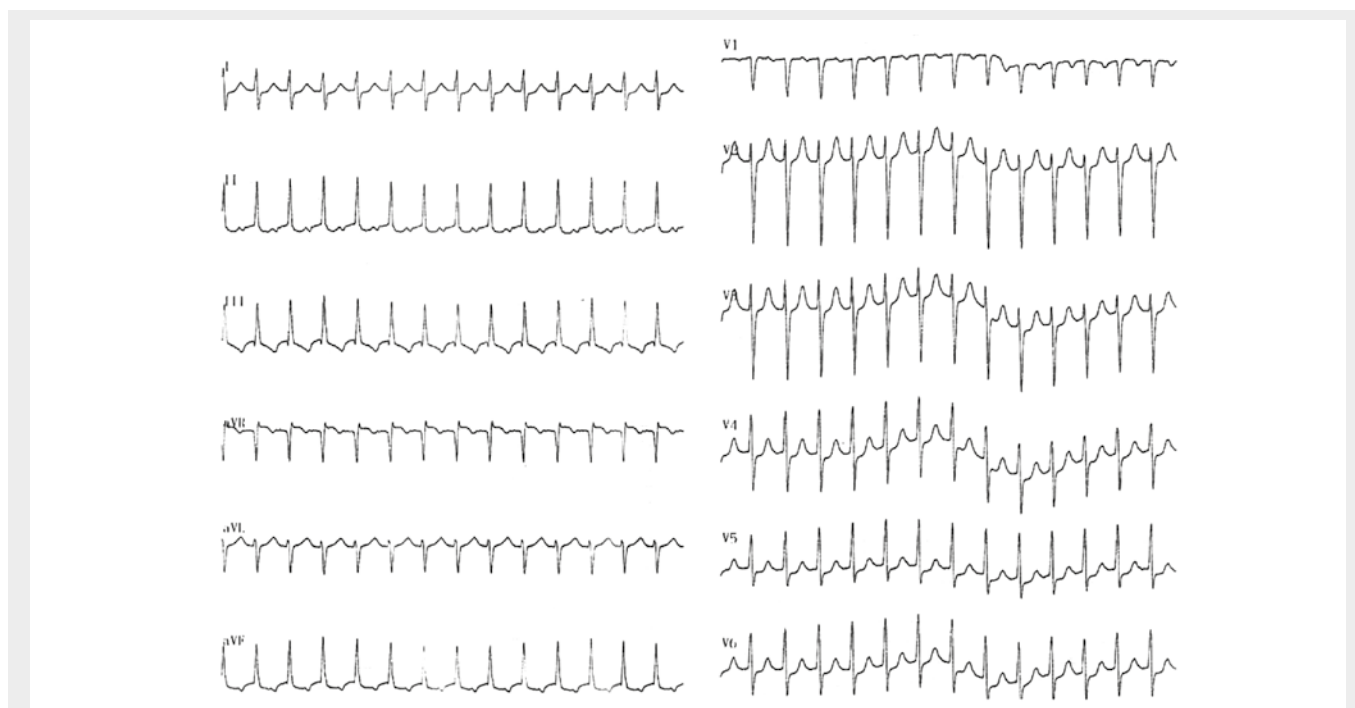


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки С. во время приступа аритмии
Fig. 1. Electrocardiogram of patient S. during an arrhythmia attack

По результатам эхокардиографии значимых структурных и функциональных отклонений от нормы не выявлено.

По данным лабораторных тестов установлена анемия легкой степени (гемоглобин – 117 г/л, эритроциты – $3,67 \times 10^{12}/л$), гиперхолестеринемия (общий холестерин – 6,7 ммоль/л), повышенные концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов – РФМК (10,0 мг%), активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ (37,4 с), что соответствовало физиологическим изменениям на фоне беременности. При серии измерений во время госпитализации уровень тощаковой гликемии составлял 4,7–5,3 ммоль/л, сывороточные концентрации тироксина свободного и тиреотропного гормона были в норме (10,5 пмоль/л и 0,62 мкМЕ/мл соответственно).

Таким образом, возможная причина НРС не установлена, и нарушение было классифицировано как идиопатическое.

5.10.2018 г. состоялся консилиум совместно с акушерами-гинекологами. Заключение консилиума: учитывая наличие симптомных, гемодинамически значимых пароксизмов НЖТ, пациентке показано выполнение РЧА НЖТ. Проведение РЧА

возможно после профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода под контролем кардиотокографии.

С 08.10.2018 г. по 10.10.2018 г. осуществлена профилактика РДС у плода – дексаметазон 6 мг в/м № 4, интервал между инъекциями – 12 ч.

11.10.2018 г. под динамическим контролем параметров жизнедеятельности плода выполнено внутрисердечное электрофизиологическое исследование, а затем РЧА правопредсердной тахикардии с использованием нефлюороскопической навигационной системы (EnSite Velocity). Было проведено активационное картирование правого предсердия на фоне тахикардии, на область наиболее раннего возбуждения (задне-септальная, задняя позиция) нанесена серия РЧА-аппликаций 60 °C – 40 Вт (рис. 2, 3). При контрольной электрокардиостимуляции тахикардия не индуцировалась. Время рентгеноскопии – 0, лучевая нагрузка – 0 мЗв.

Во время операции регистрировалась кардиотокография – нормотип (за весь период проведения оперативного вмешательства), отмечалось активное шевеление плода.

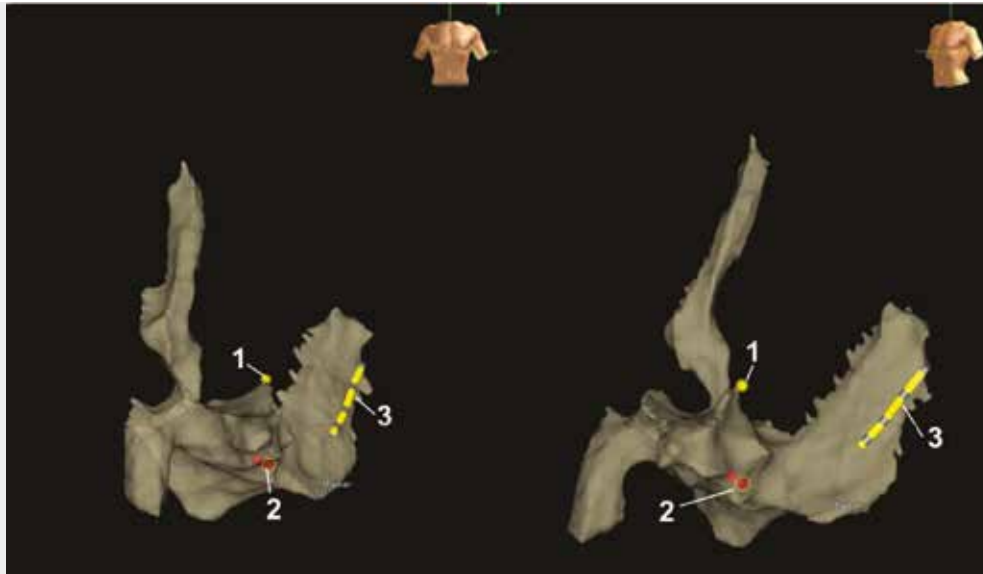


Рис. 2. Реконструкция правого предсердия и коронарного синуса, полученная с использованием навигационной системы и без применения рентгена
Примечание: 1 – спайк Гиса; 2 – места нанесения РЧ аппликаций; 3 – диагностический электрод в коронарном синусе.
Fig. 2. Reconstruction of the right atrium and coronary sinus, obtained using the navigation system and without the use of X-rays
Note: 1 – His; 2 – application sites for RF applications; 3 – diagnostic electrode in the coronary sinus.

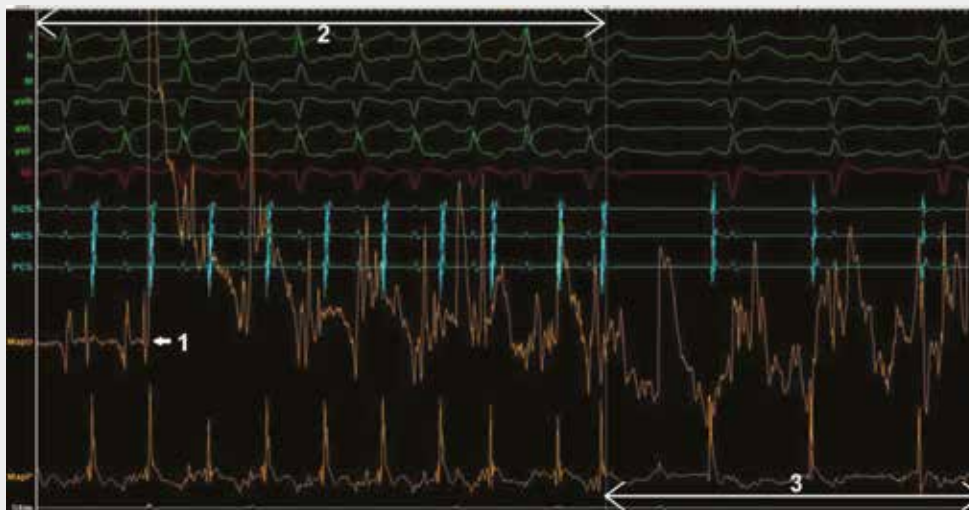


Рис. 3. Фрагмент внутрисердечного электрофизиологического исследования больной С.
Примечание: 1 – начало радиочастотного воздействия; 2 – пароксизм правопредсердной тахикардии; 3 – купирование тахикардии на фоне воздействия с восстановлением синусового ритма.
Fig. 3. Fragment of the intracardiac electrophysiological study of patient С.
Note: 1 – the beginning of radio frequency exposure; 2 – paroxysm of right atrial tachycardia; 3 – relief of tachycardia on the background of exposure with restoration of sinus rhythm.

Послеоперационный период протекал без осложнений, самочувствие пациентки было удовлетворительным, на ЭКГ регистрировался синусовый ритм.

12.10.2018 г. пациентка осмотрена эндокринологом, подтвержден диагноз: гестационный сахарный диабет. Данных за Дисфункцию щитовидной железы не выявлено. Рекомендовано: Фембион 2 – по 1 таблетке 1 раз в день до родов, наблюдение эндокринолога в динамике, контроль гликемии, диета – стол № 9.

13.10.2018 г. пациентка выписана с диагнозом: Основное заболевание: Идиопатическое нарушение ритма сердца:

пароксизмальная правопредсердная тахикардия. Операция (11.10.2018 г.): РЧА правопредсердной тахикардии. Сопутствующие заболевания: Анемия легкой степени. Гестационный сахарный диабет. Беременность 32-я неделя.

Проведено контрольное обследование на 36-й неделе беременности – рецидива предсердной тахикардии не выявлено. На сроке беременности 39 недель произошло естественное родоразрешение, в родах осуществлялось мониторирование ЭКГ и АД, НРС не зарегистрировано. Ребенок родился с 9 баллами по шкале Апгар, без какой-либо патологии.

Обсуждение

НРС клинически чаще протекают бессимптомно и выявляются только при плановой регистрации ЭКГ или суточном мониторингировании ЭКГ [8, 9]. В подавляющем большинстве случаев жалобы на перебои в работе сердца и сердцебиение обусловлены синусовой тахикардией, экстрасистолией или пробежками неустойчивой тахикардии, которые существенно не влияют на прогноз, не являются противопоказанием к естественным родам и не требуют медикаментозного лечения. Однако встречаются и устойчивые НРС у беременных, по данным литературы, с частотой 23:1000, которые, способствуя гемодинамической нестабильности, могут ухудшать состояние плода, в том числе его сердечную деятельность, вызывать задержку внутриутробного развития, приводить к нарушениям центральной нервной системы у новорожденного [1, 3, 6, 9]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о существенном увеличении частоты осложнений беременности (гестозы, угроза прерывания, преждевременная отслойка плаценты, невынашивание, гипоксия плода) и родов (нарушение сократительной деятельности матки, кровотечения) у женщин с НРС [1, 4, 5, 10, 11].

Безусловно, в представленном клиническом случае были сложности диагностики редких эпизодов НРС у пациентки в детском возрасте при их манифестации, однако не весь спектр необходимого обследования был выполнен в начале заболевания, проводилась лишь регистрация ЭКГ вне приступа, тогда как суточное мониторирование ЭКГ и чреспищеводное электрофизиологическое исследование не осуществлялись. Ранняя диагностика заболевания позволила бы безопасно провести хирургическое лечение аритмии еще до беременности.

У данной пациентки наличие часто рецидивирующей предсердной тахикардии при беременности ухудшало течение гестационного периода и могло оказать неблагоприятное влияние на состояние плода и матери.

Подобные случаи прогностически неблагоприятных НРС требуют как минимум решения вопроса о назначении антиаритмической терапии, что сопряжено с немалыми сложностями. На амбулаторном этапе пациентке с первого триместра назначались антиаритмические препараты IC класса (пропафенон) и бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролола тарат).

Как известно, в настоящее время безопасных для плода противоаритмических препаратов не существует, поэтому их применяют при беременности только по строгим клиническим показаниям для лечения симптомных, гемодинамически значимых или потенциально жизнеугрожающих НРС [2, 3, 5]. Большинство известных антиаритмических препаратов токсичны для плода, особенно в первом триместре беременности (тератогенное действие), хотя развитие других побочных эффектов при приеме антиаритмиков сохраняется и в более поздние сроки беременности [1, 2]. Все антиаритмические средства

проникают через плаценту, беременность изменяет их фармакокинетику, поэтому необходимо регулярно, хотя бы косвенно, определять концентрацию препаратов в крови [1, 8, 12–14].

Таким образом, в представленном клиническом случае прием антиаритмических препаратов в средних терапевтических дозировках с первого триместра и продолжение терапии в течение всей беременности были небезопасны для плода и неэффективны в отношении профилактики приступов аритмии.

Учитывая высокую эффективность и незначительное количество осложнений, в настоящее время в лечении НЖТ предпочтение отдается интервенционным методам (РЧА), а не антиаритмическим препаратам [1, 2].

Как известно, проведение РЧА сопряжено с лучевой нагрузкой на мать и плод [15]. Опаснее всего воздействие рентгеновского излучения на плод в первый триместр беременности, так как именно в этот период идет формирование основных органов и систем ребенка [15, 16]. В целом воздействие излучения на плод не должно быть больше, чем 1 мЗв. При облучении плода свыше 100 мЗв ставится вопрос о необходимости прерывания беременности. Согласно национальным рекомендациям, лечение в рентгенооперационной при НЖТ должно быть рекомендовано еще до беременности [1].

Современный уровень развития аритмологии предоставляет уникальную возможность устранять НРС без использования флюороскопических технологий, что полностью исключает риск лучевого воздействия. В описанном примере из реальной клинической практики продемонстрирован успешный опыт лечения НРС во время беременности, что позволило сохранить и пролонгировать беременность, избежать негативных исходов для плода и стабилизировать состояние матери.

Заключение

Данное наблюдение показывает возможность и целесообразность применения навигационной системы при выполнении РЧА у беременных. Катетерная абляция с использованием электроанатомического картирования позволяет визуализировать очаги эктопической активности и эффективно устранить данные аритмии, тем самым снимая бремя приема антиаритмической терапии у беременных, учитывая, что нет противоаритмических препаратов, безопасных для плода.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует, что гемодинамически значимые аритмии, не поддающиеся терапии антиаритмическими препаратами, не являются показанием к прерыванию беременности.

Благодарность

Благодарим акушеров-гинекологов Областного перинатального центра ОГАУЗ г. Томска за совместную работу.

Литература

1. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.Н., Иртюга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е., и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2018;3(155):91–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
2. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J.M., et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European

Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011 Dec.;32:3147–3197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz218.

3. Мангушева М.М., Руднева Т.В., Якупова С.П., Шамсутдинова Н.Г., Шамеева Л.С. Нарушение ритма сердца и проводимости у беременных. Клиническое наблюдение. *Практическая медицина*. 2013;69(1–2):7–13.
4. MacIntyre C., Iwuala C., Parkash R. Cardiac arrhythmias and pregnancy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2018 Jul. 11;20(8):63. DOI: 10.1007/s11936-018-0660-9.
5. Дедкова А.А., Киргизова М.А., Кистенева И.В., Борисова Е.В. Шестилетний опыт ведения беременных с нарушениями сердечного ритма и проводимости. Материалы Всероссийского научно-обра-

зовательного форума «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». Томск; 25-27 апреля 2018:107–110.

6. Canobbio M.M., Warnes C.A., Aboulhosn J., Connolly H.M. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(8):e50–e87. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000458.
7. Ермакова Е.А., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Еремина Н.П. Частота нарушений ритма и проводимости сердца у женщин в третьем триместре беременности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;1:49–52.
8. Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Нарушения ритма сердца у беременных. *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2016;5:331–333.
9. Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., Брыткова Я.В., Борисов И.В., Баркова Е.Л. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ данных регистра беременных “БЕРЕГ”. *Терапевтический архив*. 2018;1(90):9–16. DOI: 10.17116/terarkh20189019-16.

References

1. Stryuk R.I., Bunin Yu.A., Gureva V.N., Irtyuga O.B., Kokov L.S., Kolomatskaya O.E., et al. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in pregnancy. National clinical guidelines 2018. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2018;3(155):91–134 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
2. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J.M., et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011 Dec.;32:3147–3197. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218.
3. Mangusheva M.M., Rudneva T.V., Yakupova S.P., Shamsutdinova N.G., Shameeva L.S. Violation of the rhythm of the heart and conduction in pregnant women. Clinical observation. *Prakticheskaya medicina=Practical Medicine*. 2013;69(1–2):7–13 (In Russ.).
4. MacIntyre C., Iwuala C., Parkash R. Cardiac arrhythmias and pregnancy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2018 Jul. 11;20(8):63. DOI: 10.1007/s11936-018-0660-9.
5. Dedkova A.A., Kirgizova M.A., Kisteneva I.V., Borisova E.V. Six years of experience in managing pregnant women with heart rhythm and conduction disturbances. Materials of the All-Russian scientific and educational forum “Cardiology of the XXI century: alliances and potential”. Tomsk; 2018 Apr. 25–27:107–110 (In Russ.).
6. Canobbio M.M., Warnes C.A., Aboulhosn J., Connolly H.M. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(8):e50–e87. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000458.
7. Ermakova E.A., Matyushin G.V., Gogolashvili N.G., Eremina N.P. The frequency of arrhythmias and cardiac conduction in women in the

10. Рунихина Н.К., Васильева А.В., Новикова И.М., Ткачева О.Н. Нарушения ритма сердца у беременных с дисплазией соединительной ткани. *Акушерство и гинекология*. 2012;3:97–102.
11. Bernal O., Moro C. Cardiac arrhythmias in women. *Rev. Esp. Cardiol*. 2006;59:609–618.
12. Yarnoz M.J., Curtis A.B. More reasons why men and women are not the same (gender differences in electrophysiology and arrhythmias). *Am. J. Cardiol*. 2008;101:1291–1296.
13. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Серия: Профессиональная медицина. М.: Эксмо; 2008:256.
14. Косенко В.В., Глаголев С.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2011;6:31–39.
15. Санитарные правила и нормативы СанПин 2.6.1.1192-03 «Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 14 февраля 2003 г.).
16. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. Руководство для практикующих врачей. М: Медицинское информационное агентство; 2013:1048.

third trimester of pregnancy. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie=Siberian Medical Review*. 2013;1:49–52 (In Russ.).

8. Mogutova P.A., Poteshkina N.G. Cardiac arrhythmias in pregnant women. *Rossiiskij medicinskij zhurnal. Mat' i ditya=Russian Medical Journal. Mother and Child*. 2016;5:331–333 (In Russ.).
9. Stryuk R.I., Berns S.A., Philippova M.P., Brytkova I.V., Borisov I.V., Barikova E.L. et al. Cardiovascular diseases and associated comorbid conditions as factors determining unfavorable perinatal outcomes in pregnancy — analysis of the data from the register of pregnant women BEREГ. *Terapevticheskiy Arkhiv=Therapeutic Archive*. 2018;1(90):9–16 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20189019-16.
10. Runikhina N.K., Vasilyeva A.V., Novikova I.M., Tkachyova O.N. Cardiac arrhythmias in pregnant women with connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetrics and Gynecology*. 2012;3:97–102 (In Russ.).
11. Bernal O., Moro C. Cardiac arrhythmias in women. *Rev. Esp. Cardiol*. 2006;59:609–618.
12. Yarnoz M.J., Curtis A.B. More reasons why men and women are not the same (gender differences in electrophysiology and arrhythmias). *Am. J. Cardiol*. 2008;101:1291–1296.
13. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. Drugs. Adverse adverse reactions and safety monitoring. Series: Professional medicine. М.: Эксмо; 2008:256 (In Russ.).
14. Kosenko V.V., Glagolev S.V. The organization of the system of monitoring the safety of medicines registered in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2011;6:31–39 (In Russ.).
15. Sanitary rules and regulations 2.6.1.1192-03 «Hygienic requirements for the device and operation of x-ray rooms, devices and X-ray examinations» (approved by the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation on February 14, 2003) (In Russ.).
16. Sidorova I.S. Physiology and pathology of labor. A guide for practicing physicians. Moscow: Medical news Agency; 2013:1048 (In Russ.).

Сведения об авторах

Киргизова Марина Александровна*, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7264-9904.

E-mail: kirsay@yandex.ru.

Дедкова Анна Александровна, канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кар-

Information about the authors

Marina A. Kirgizova*, M.D., Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7264-9904

E-mail: kirsay@yandex.ru.

Anna A. Dedkova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9434-0748.

E-mail: afe79@mail.ru.



диологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9434-0748.

E-mail: afe79@mail.ru.

Кистенева Ирина Валерьевна, канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8100-098X.

E-mail: kistenevaiv@rambler.ru.

Криволапов Сергей Николаевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8121-8287.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

Irina V. Kisteneva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8100-098X.

E-mail: kistenevaiv@rambler.ru.

Sergey N. Krivolapov, M.D., Doctor for Endovascular Diagnosis and Treatment. Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8121-8287.

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

Поступила 08.04.2019
Received April 08, 2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-113-117>
УДК 616.13-007.64-08-039.73-036.83



ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ УСПЕШНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ

А.А. Толмачева^{1*}, Н.Г. Ложкина¹, В.А. Козик¹, Е.А. Стафеева¹,
Е.А. Найдена¹, М.Х. Хасанова¹, И. Мукарамов¹,
В.Б. Барбарич^{1,2}, О.М. Пархоменко², А.Д. Куимов¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный пр., 52

² Городская клиническая больница № 1, 630047, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Залесского, 6

Актуальность данной тематики обусловлена трудностями диагностики и ведения пациентов, необходимостью взаимодействия врачей разных специальностей, поскольку в настоящее время нет точного алгоритма с четко установленными сроками проведения хирургического лечения и в целом критериями выбора между консервативной и оперативной тактикой лечения пациента с расслоением аорты (РА). В статье представлены два клинических случая, иллюстрирующие различия клинико-анамнестических параметров, сложности лечения пациентов с РА, организацию командной работы специалистов с целью персонализированного подхода к ведению больных с экстремально высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова:	диссекция аорты, расслаивающая аневризма аорты, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Толмачева А.А., Ложкина Н.Г., Козик В.А., Стафеева Е.А., Найдена Е.А., Хасанова М.Х., Мукарамов И., Барбарич В.Б., Пархоменко О.М., Куимов А.Д. Два клинических случая успешного консервативного лечения расслаивающей аневризмы аорты. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):113–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-113-117

TWO CASE REPORTS OF SUCCESSFUL CONSERVATIVE TREATMENT OF DISSECTING AORTIC ANEURYSM

Anastasia A. Tolmacheva^{1*}, Natalya G. Lozhkina¹, Valentina A. Kozik¹,
Elena A. Stafееva¹, Ekaterina A. Najdena¹, Madina H. Hasanova¹,
Izatillo Mukaramov¹, Vladimir B. Barbarich^{1,2}, Olga M. Parhomenko²,
Andrey D. Kuimov¹

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 1, 6, Zalesky st., Novosibirsk, 630047, Russian Federation

The relevance of this topic is due to the difficulties of diagnosis and management of patients with aortic dissection and the need for the interaction between doctors of different specialties whereas exact algorithm with clearly defined time frame for

surgical treatment and overall criteria for choosing between conservative and surgical tactics of treatment in these patients are not currently available. This article presents two clinical cases illustrating the differences in clinical and anamnestic parameters and complexity of treatment of patients with aortic dissection as well as the organization of team work of specialists for the purpose of personalized approach to management of patients with extremely high cardiovascular risk.

Keywords:	aortic dissection, dissecting aortic aneurysm, coronary heart disease, acute myocardial infarction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Tolmacheva A.A., Lozhkina N.G., Kozik V.A., Stafeeva E.A., Najdena E.A., Hasanova M.H., Mukaramov I., Barbarich V.B., Parhomenko O.M., Kuimov A.D. Two Case Reports of Successful Conservative Treatment of Dissecting Aortic Aneurysm. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):113–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-113-117

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), несмотря на активное развитие инвазивных и неинвазивных методов реваскуляризации миокарда, остается высокой во всем мире [13]. Расслоение, или диссекция, аорты (РА) как частный случай острого аортального синдрома (ОАС) и ССЗ в целом также вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность, поскольку характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью [4]. РА – это разрушение среднего слоя сосудистой стенки, в результате чего происходит разделение слоев стенки аорты и формирование ложного или истинного просвета, с сообщением между ними либо без сообщения. Существует две классификации РА: 1) классификация по DeBakey: I тип – диссекция начинается на уровне восходящей части аорты, вовлекая в процесс дугу и распространяясь на нисходящие отделы аорты; II тип – расслоение ограничивается уровнем восходящей части аорты; IIIA тип – диссекция распространяется на грудной отдел нисходящей части аорты; IIIB тип – диссекция распространяется ниже уровня диафрагмы. Типы I и II по DeBakey соответствуют типу A по классификации Stanford, тип III по DeBakey – типу B по Stanford. 2) Классификация по Stanford: тип A (восходящее расслоение), тип B (нисходящее расслоение) [5]. По разным данным, факторами риска развития РА считаются гипертоническая болезнь (ГБ), системные васкулиты, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), травмы, ятрогенные и химические воздействия. По литературным данным, возраст больных в среднем составляет 63 года. Отмечаются гендерные различия, чаще РА страдают мужчины [6]. Главное место в диагностике РА занимают визуализирующие методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), эхокардиография (ЭхоКГ) и другие [7, 8]. Алгоритма тактики лечения РА на данный момент не существует, в связи с этим план лечения больных полностью зависит от конкретной клинической ситуации. Предпочтение в лечении РА отдается хирургической тактике, использование которой снижает смертность пациентов. Тем не менее четких критериев по выбору хирургической или консервативной тактики ведения пациента, срокам проведения хирургического лечения при его выборе не существует [911]. Таким образом, представленные клинические случаи как нельзя лучше описывают сложности в лечении таких пациентов и пути достижения коллегиального решения по ведению больных с РА с привлечением высококвалифицированных специалистов.

Пациентка А., 59 лет, 17.01.2019 г. была экстренно госпитализирована в Региональный сосудистый центр (РСЦ) № 1 Новосибирска. Жалобы: острая ангинозная боль, одышка при минимальной физической нагрузке. Анамнез заболевания: впервые острая боль в сердце появилась 13.12.2018 г., в поликлинику больная обратилась через 19 дней (02.01.2019 г.). При записи электрокардиограммы (ЭКГ) диагностирована подострая стадия крупноочагового нижнего инфаркта миокарда. От госпитализации и лечения в условиях кардиологического стационара пациентка отказалась. 17.01.2019 г. ухудшение состояние, рецидив острой ангинозной боли, одышка при минимальной физической нагрузке. Бригадой скорой медицинской помощи больная была доставлена в РСЦ № 1 Новосибирска. Анамнез жизни: ГБ с 1995 г., прием гипотензивной терапии постоянный (лозартан 100 мг 1 раз в день, амлодипин 10 мг 1 раз в день), максимальный уровень АД 200/100 мм рт. ст., адаптирована к 140/90 мм рт. ст. Пациентке в экстренном порядке проведена коронароангиография (КАГ). Выявлено многососудистое поражение огибающей артерии (ОА): проксимальная треть – стеноз 90%, средняя треть – стеноз 99%; правая коронарная артерия (ПКА): стеноз проксимальной трети – 80%, окклюзия средней трети – 100%. Проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием окклюзии ПКА. На дистальном конце стента возникло расслоение ПКА. Проведена ЧТКА баллонным катетером, на контрольной КАГ сохраняется линейная диссекция, не лимитирующая кровотоков. Далее внахлест в среднем сегменте ПКА имплантирован стент DES, выполнена аппозиция стентов баллонным катетером. На контрольной КАГ кровоток по ПКА TIMI 3. Определяется расслоение на проксимальном конце стента, распространяется на коронарный синус. В проксимальном сегменте ПКА имплантирован стент DES. Спустя 1 ч у больной появилось чувство дискомфорта за грудиной и боли в межлопаточной области. Выполнена ЭхоКГ: определяется отслоение интимы аорты от правого коронарного синуса до восходящей части аорты (расстояние 5 см), «ложный» канал 12 мм. Установлен диагноз: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Прогрессирующая стенокардия. Постинфарктный кардиосклероз от 13.12.2018 г. (Q-позитивный нижний инфаркт миокарда). КАГ, ЧТКА со стентированием окклюзии ПНА стентами DES от 17.01.2019 г. Расслоение аорты II типа по DeBakey. ГБ III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. ХСН I, ФК II (NYHA). Состояние больной стабильное, тяжелое, ангинозные боли повторно не рецидивировали. Была проведена консультация с кардиохирургами, коллегиально выбрана консервативная тактика лечения больной:

с целью снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) назначены бета-блокаторы (метопролола суцинат), для снижения артериального давления (АД) антагонисты рецепторов ангиотензина АРА (лозартан), блокаторы кальциевых каналов БКК (амлодипин), а также статины (аторвастатин), антитромботические препараты (тикагрелол) и гастропротекторы (омепразол). Результаты лабораторных методов обследования: уровень общего холестерина 6,93 ммоль/л, в остальном без значимых изменений. На 2-е сутки контрольная ЭхоКГ в динамике от 17.01.2019 г. отмечается отсутствие подвижности отслоившейся интимы. Проведена повторная консультация с кардиохирургами. Рекомендовано продолжить консервативную тактику ведения пациента. На 3-и сутки выполнена КТ органов брюшной полости (ОБП) и органов грудной клетки (ОГК) с контрастированием, выявлена интрамуральная гематома аорты до уровня почечных артерий с тромбированным ложным просветом, I тип по DeBakey. Проведен консилиум в составе сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиохирурга, рентгенолога и кардиолога. Коллективно было решено продолжить консервативную тактику ведения пациента. В динамике по КТ ОГК, ЭхоКГ изменений не выявлено. Объективно: состояние стабильное, больная в сознании, контактна, ангинозные боли не рецидивировали. Больную выписали на 21-е сутки в стабильном, удовлетворительном состоянии. Через 1 мес. больной рекомендована консультация кардиохирурга с целью решения вопроса о хирургическом лечении РА.

Больная В., 56 лет, 23.01.2019 г. экстренно госпитализирована в РСЦ № 1. Жалобы: одышка, которая уменьшается в положении лежа на левом боку, боль за грудиной и в межлопаточном пространстве. Из анамнеза: ГБ с 2000 г., прием гипотензивной терапии постоянный, максимальный уровень АД до 175/90 мм рт. ст. Сколиоз IV степени с грубой сколиотической деформацией грудной клетки. Проведено обследование: исследование кардиоспецифических ферментов, биохимический анализ крови, ЭКГ, КАГ, ЭхоКГ, КТ ОГК, КТ грудного и брюшного отделов аорты. За ишемию миокарда данных нет, по КТ обнаружено расслоение торакоабдоминальной аорты по DeBakey, IIIB тип, интрамуральная гематома дуги аорты, выраженная кифосколиотическая деформация ОГК. Проведен консилиум в составе кардиохирурга, сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга, рентгенолога и кардиолога. Коллективно выбрана консервативная тактика лечения больной, с этой целью назначено: БРА (лозартан), бета-блокаторы (метопролола суцинат), БКК (амлодипин), статины (аторвастатин). Установлен диагноз: Расслоение торакоабдоминальной аорты, IIIB тип по DeBakey. Грубая сколиотическая деформация грудной клетки на фоне S-образного сколиоза IV ст. с формированием реберного горба и деформацией грудной клетки. ГБ III ст., артериальная гипертензия 2-й ст., риск 4. Хроническое легочное сердце. ХСН

IIA. Синдром торакалгии. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. В динамике ЭКГ, ЭхоКГ, КТ ОБП и ОГК без ухудшения. Состояние пациентки стабильное, удовлетворительное, одышка значительно уменьшилась, боли не рецидивировали. На 23-й день пациентка выписана из стационара в стабильном, удовлетворительном состоянии. Даны подробные рекомендации, в том числе назначены консультации кардиохирурга и кардиолога через 1 мес. с целью решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

Обсуждение

Трудности ведения пациентов с РА обусловлены сложностью выбора тактики лечения, хирургической либо консервативной, серьезными ограничениями по времени оказания медицинской помощи, поскольку РА – состояние очень высокого риска сердечно-сосудистой смертности, требующее организации работы врачей различных специальностей и разных лечебных учреждений города [12]. Несмотря на то, что предпочтительным методом лечения является хирургический, в обоих случаях была выбрана консервативная тактика ведения пациентов, хирургическое лечение было рекомендовано в плановом порядке. В первом случае это было связано с генезом заболевания – РА возникло вследствие хирургического вмешательства на коронарных сосудах, осложнившегося диссекцией сосуда, распространившегося и на аорту. Хирургическое вмешательство было опасно и в связи с массивной антитромботической терапией у пациентки по поводу инфаркта миокарда и инвазивного лечения, что могло привести к жизнеугрожающему кровотечению и летальному исходу. Во втором случае у пациентки имела сложная деформация грудной клетки, а вместе с этим и внутренних органов, что осложнило бы оперативное лечение, особенно проведенное в экстренном порядке. В обоих случаях «выжидательная» тактика была оправданной и привела к положительному результату. Таким образом, необходим персонализированный подход к оценке пользы/риска консервативных и оперативных методов лечения пациентов с РА.

Заключение

Представленные клинические случаи продемонстрировали сложности ведения пациентов с РА, показали важность мультидисциплинарного подхода к данным пациентам с обязательным привлечением кардиохирургов с целью определения необходимости хирургического лечения и сроков его проведения, возможностей медикаментозной тактики ведения в столь сложных клинических ситуациях.

Литература

- Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в российской федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12–18.
- Gach O., El H.Z., Lancellotti P. Acute coronary syndrome. *Rev. Med. Liege*. 2018;73(5-6):243–250.
- Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):53–59. DOI: 10.17116/terarkh201789953-59.
- Наследуемые аневризмы и расслоения грудной аорты. Наднациональные (международные) рекомендации. Минск: Профессиональные издания; 2016.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014;35:2873–2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
- Прозоров С.А. Современные подходы к профилактике, оценке и лечению осложнений эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Часть II. Диссекция ствола левой коронарной артерии, правой коронарной артерии с переходом диссекции на аорту. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2014;3:16–21.
- Баженова Ю.В., Дрантусова Н.С., Шантуров В.А., Подашев Б.И. Компьютерная томография в диагностике аневризм аорты. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;7:37–41.

8. Valente T., Rossi G., Lassandro F., Rea G., Marino M., Muto M. MDCT evaluation of acute aortic syndrome (AAS). *Br. J. Radiol.* 2016;89(1061):20150825. DOI: 10.1259/bjr.20150825.
9. Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Тарасов Р.С. Лечение пациента с расслоением аорты I типа по DeBakey с распространением на почечные и подвздошные артерии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(2):93–99.
10. Васильев К.Н., Баяндин Н.Л. Хирургическое лечение острого расслоения аорты типа А по Стенфорду. *Кардиология и сердечно-*

сосудистая хирургия. 2018;11(5):90–95.

11. Shah P., Bajaj S., Shamoan F. Aortic dissection caused by percutaneous coronary intervention: 2 new case reports and detailed analysis of 86 previous cases. *Tex. Heart Inst. J.* 2016;43(1):52–60. DOI: 10.14503/THIJ-14-4585.
12. Russian C.F., Mariscalco G., Hills A., Good P., Nicolini F., Miceli A., et al. Italian multicentre study on type A acute aortic dissection: a 33-year follow-up. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;49(1):125–131. DOI: 10.1093/ejcts/ezv048.

References

1. Boytsov S.A., Provatorov S.I. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and prevention. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2018(5):12–18 (In Russ.).
2. Gach O., El H.Z., Lancellotti P. Acute coronary syndrome. *Rev. Med. Liege.* 2018;73(5-6):243–250.
3. Boytsov S.A., Samorodskaja I.V., Nikulina N.N., Jakushin S.S., Andreev E.M., Zarat'janc O.V., et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of coronary heart disease for the fifteen-year period in the Russian Federation and the USA and the factors affecting its formation. *Terapevticheskij arhiv=Therapeutic Archive.* 2017;89(9):53–59. DOI: 10.17116/terarkh201789953-59 (In Russ.).
4. Inherited aneurysm and stratification of the thoracic aorta. Supra-national (international) recommendations. Minsk: Professional'nye izdaniya; 2016 (In Russ.).
5. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur. Heart J.* 2014;35:2873–2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
6. Prozorov S.A. Modern approaches to the prevention, evaluation and treatment of complications of endovascular interventions on the coronary arteries. Part II. Dissection of the trunk of the left coronary artery, right coronary artery with the transition of dissection to the aorta. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaja medicinskaja po-*

moshh'=Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2014;3:16–21 (In Russ.).

7. Bazhenova Ju.V., Drantusova N.S., Shanturov V.A., Podashev B.I. Computed tomography in the diagnosis of aortic aneurysms. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)=Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2014;7:37–41 (In Russ.).
8. Valente T., Rossi G., Lassandro F., Rea G., Marino M., Muto M. MDCT evaluation of acute aortic syndrome (AAS). *Br. J. Radiol.* 2016;89(1061):20150825. DOI: 10.1259/bjr.20150825.
9. Kazancev A.N., Burkov N.N., Anufriev A.I., Tarasov R.S. Treatment of a patient with DeBakey type I aortic dissection with extension to the renal and iliac arteries. *Fundamental'naja i klinicheskaja medicina=Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(2):93–99 (In Russ.).
10. Vasil'ev K.N., Bajandin N.L. Surgical treatment of acute aortic dissection type A at Stanford. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya=Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2018;11(5):90–95 (In Russ.).
11. Shah P., Bajaj S., Shamoan F. Aortic dissection caused by percutaneous coronary intervention: 2 new case reports and detailed analysis of 86 previous cases. *Tex. Heart Inst. J.* 2016;43(1):52–60. DOI: 10.14503/THIJ-14-4585.
12. Russian C.F., Mariscalco G., Hills A., Good P., Nicolini F., Miceli A., et al. Italian multicentre study on type A acute aortic dissection: a 33-year follow-up. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016;49(1):125–131. DOI: 10.1093/ejcts/ezv048.

Информация о вкладе авторов

Толмачева А.А. – получение, анализ и интерпретация данных.
Ложкина Н.Г. – проверка критически важного интеллектуального содержания.
Козик В.А. – получение, анализ и интерпретация данных.
Стафеева Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования.

Найдена Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования.
Хасанова М.Х. – получение, анализ и интерпретация данных.
Мукарамов И. – получение данных.
Барбарич В.Б. – интерпретации данных.
Пархоменко О.М. – получение, анализ и интерпретация данных.
Куимов А.Д. – окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Толмачева Анастасия Александровна*, аспирант кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1687-4100.
E-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru.

Ложкина Наталья Геннадьевна, д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4832-3197.
E-mail: lozhkina.n@mail.ru.

Козик Валентина Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7128-7887.
E-mail: valiyta90@mail.ru.

Стафеева Елена Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский универ-

Information about the authors

Anastasia A. Tolmacheva*, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0003-1687-4100.
E-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru.

Natalya G. Lozhkina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-4832-3197.
E-mail: lozhkina.n@mail.ru.

Valentina A. Kozik, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0001-7128-7887.
E-mail: valiyta90@mail.ru.

Elena A. Stafeeva, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-00033684-5526.
E-mail: glebchenkoalena@gmail.com.

ситет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3684-5526.

E-mail: glebchenkoalena@gmail.com.

Найдена Екатерина Александровна, соискатель кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0927-5962.

E-mail: ekaterina.naydena@gmail.com.

Хасанова Мадина Хусейновна, ассистент кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1610-4069.

E-mail: madina092014@mail.ru.

Мукарамов Изатилло, соискатель кафедры факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: mir2010@list.ru.

Барбарич Владимир Борисович, руководитель Регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница № 1, заведующий отделением неотложной кардиологии в составе Регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница № 1. ORCID 0000-0001-9987-8574.

E-mail: vlad-barbarich@yandex.ru.

Пархоменко Ольга Михайловна, заведующая терапевтической службой, Городская клиническая больница № 1.

Куимов Андрей Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2998-2322.

E-mail: terapia@mail.ru.

Ekaterina A. Najdena, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-0927-5962.

E-mail: ekaterina.naydena@gmail.com.

Madina H. Hasanova, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0003-1610-4069.

E-mail: madina092014@mail.ru.

Izattillo Mukaramov, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University.

E-mail: mir2010@list.ru.

Vladimir B. Barbarich, Head of the Regional Vascular Center 'City Clinical Hospital No. 1, Head of the Department of Emergency Cardiology as Part of the Regional Vascular Center, City Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0001-9987-8574.

E-mail: vlad-barbarich@yandex.ru.

Olga M. Parhomenko, Head of Medical Services, City Clinical Hospital No. 1.

Andrey D. Kuimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University. ORCID 0000-0002-2998-2322.

E-mail: terapia@mail.ru.

Поступила 13.05.2019

Received May 13, 2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-118-128>
УДК 616.12-008.314-089.819.843-78:57.017]-092.9



ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЧЕХЛА ДЛЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОУСТРОЙСТВ, ИМПРЕГНИРОВАННОГО БИОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРУПНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.А. Артюхина¹, В.А. Васковский^{1*}, А.А. Венедиктов², С.В. Евдокимов³,
С.С. Дурманов⁴, И.А. Евтюшкин⁴, В.В. Базылев⁴, А.Ш. Ревিশвили¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

² Общество с ограниченной ответственностью «Кардиоплант», 440004, Российская Федерация, Пенза, ул. Центральная, 1

³ ЗАО Научно-производственное предприятие «МедИнж», 440004, Российская Федерация, Пенза, ул. Центральная, 1

⁴ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 440071, Российская Федерация, Пенза, ул. Стасова, 6

Цель: определить функциональные свойства чехла с импрегнированными на него антибактериальными и гемостатическими препаратами, а также оценить биологическую безопасность и эффективность применения данного медицинского изделия в модели *in vivo* на крупных лабораторных животных (свиньях).

Материал и методы. В статье опубликованы первые результаты экспериментального исследования отечественного биологического чехла на основе внеклеточного коллагенового матрикса марки Bio-NEST для имплантируемых кардиостимуляторов, импрегнированного биоактивными веществами, в эксперименте *in vivo* на крупных лабораторных животных. В исследовании, проведенном в три хронологических этапа, произведены анализ и оценка безопасности, эффективности, гистологической совместимости биологического чехла при имплантации, реимплантации кардиостимуляторов с применением биоактивных веществ (антибактериальных, гемостатических и их комбинаций), а также в условиях созданной модели инфекционного заражения ложе импланта патогенной микрофлорой.

Результаты. Установлено, что использование экспериментального образца чехла безопасно для лабораторного животного, они биосовместимы, не вызывают воспалительной и иммунной реакции. Имплантация кардиостимуляторов в образец чехла позволяет предотвратить миграцию импланта, препятствуя развитию инфекционного воспаления его ложе при импрегнировании экспериментального чехла раствором рифампицина и аминокaproновой кислоты (АКК).

Ключевые слова:	биологический чехол, имплантация электрокардиостимулятора.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Артюхина Е.А., Васковский В.А., Венедиктов А.А., Евдокимов С.В., Дурманов С.С., Евтюшкин И.А., Базылев В.В., Ревিশвили А.Ш. Оценка функциональных свойств биологического чехла для имплантируемых кардиостимуляторов, импрегнированного биоактивными веществами, в эксперименте на крупных лабораторных животных. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2): 118–128. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-118-128

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL PROPERTIES OF A BIOLOGICAL CASE FOR IMPLANTABLE CARDIAC DEVICES, IMPREGNATED WITH BIOACTIVE SUBSTANCES IN AN EXPERIMENT ON LARGE LABORATORY ANIMALS

Elena A. Artukhina¹, Valentin A. Vaskovskiy^{1*}, Aleksey A. Venediktov²,
Sergej V. Evdokimov³, Sergej S. Durmanov⁴, Igor A. Evtjushkin⁴,
Vladlen V. Bazylev⁴, Amiran Sh. Revishvili¹

¹ A.V. Vishnevsky Institute of Surgery,
27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Company “Cardioplant”,
1, Centralnaya str., Penza, 440004, Russian Federation

³ ZAO NPP “MedEng”,
1, Centralnaya str., Penza, 440004, Russian Federation

⁴ Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation,
6, Stasova str., Penza, 440071, Russian Federation

Aim. The purpose of the experimental study was to determine the functional properties of the case with antibacterial and hemostatic preparations impregnated on it, to assess the biological safety and the effectiveness of using this medical device in an *in vivo* model on large laboratory animals (pigs).

Material and Methods. The article presents the first results of an experimental study of a domestic extracellular collagen matrix-based biological case “Bio-NEST” for implantable cardiac devices, impregnated with bioactive substances, in an *in vivo* experiment on large laboratory animals. The experiment was conducted in three chronological stages to analyze and evaluate the safety, efficacy, and histological compatibility of the biological sheath during implantation and reimplantation of cardiac devices using bioactive substances (antibacterial, hemostatic, and their combinations) as well as under the conditions of the established model of infection with pathogenic microflora implant pocket.

Results. Results of the study showed that the use of the experimental cover sample was safe for a laboratory animal. Experimental samples were biocompatible and did not cause inflammatory and immune responses. Implantation of cardiac devices in the sample of the case allowed preventing implant migration and development of infectious inflammation of the implant bed when the experimental cover was impregnated with a solution of rifampicin and aminocaproic acid.

Keywords:	biological cover, implantation of pacemaker.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Artukhina E.A., Vaskovskiy V.A., Venediktov A.A., Evdokimov S.V., Durmanov S.S., Evtjushkin I.A., Bazylev V.V., Revishvili A.Sh. Evaluation of the Functional Properties of a Biological Case for Implantable Cardiac Devices, Impregnated with Bioactive Substances in an Experiment on Large Laboratory Animals. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):118–128. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-118-128

Введение

В последние два десятилетия наблюдается значительный рост числа пациентов с имплантируемыми электронными кардиоустройствами: электрокардиостимуляторами (ЭКС), имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД), системами для ресинхронизирующей терапии (СРТ), устройствами для кардиомодуляции и т. д. [1, 2]. Во многом это связано с расширением показаний к имплантации на ос-

нове технологических усовершенствований и данных, полученных в крупных исследованиях, которые подтверждают эффективность и безопасность устройств и демонстрируют как повышение выживаемости, так и качества жизни у отдельных групп пациентов с тяжелыми структурными заболеваниями сердца [3].

Широкое применение имплантируемых устройств в клинической практике, как и любая хирургическая манипуляция или процедура, сопряжено с развитием серьезных осложне-

ний, угрожающих жизни и безопасности пациента и требующих длительного и дорогостоящего лечения. Одним из них является инфицирование кардиоимпланта и/или электродов в ранних и отдаленных периодах после операции. Так, несмотря на надлежащее лечение, внутрибольничная смертность среди пациентов, госпитализированных из-за инфицирования кардиоустройств, колеблется от 4 до 10%, а годовая смертность находится в пределах 15–20% [46]. По данным Регистра сердечно-сосудистых заболеваний Американского колледжа кардиологов, распространенность инфицирования в течение трех лет

для имплантированных одно-, двухкамерных ЭКС, дефибрилляторов и СРТ составляет 1,7% (частота инфицирования при имплантации однокамерных приборов 1,4%, двухкамерных 1,5%, СРТ 2,0% ($p < 0,001$) [7]. Было продемонстрировано повышение частоты инфицирования при замене кардиоустройств: она была выше, чем при первичной имплантации 1,9 против 1,7% соответственно ($p < 0,0001$) [7]. К факторам, увеличивающим риск инфицирования кардиоимпланта, относят обширный спектр сопутствующих клинических состояний, медикаментозных влияний и хирургических подходов [8, 9] (табл. 1).

Таблица 1. Влияние сопутствующих клинических состояний на риск инфицирования имплантируемой кардиосистемы, регрессионный анализ (отношение шансов)

Table 1. Impact of concomitant clinical conditions on the risk of infection of implantable cardiac devices according to regression analysis (odds ratio)

Факторы, связанные с процедурой	Отношение шансов
Ранняя ревизия имплантированной системы	15,04
СРТ vs ИКД/ЭКС (усложненная техника)	7,57
Более двух электродов в системе кардиоимпланта (продолжительная процедура)	5,41
Отсроченная ревизия импланта/дислокация электродов	3,67
Временная электрокардиостимуляция	2,46
Медицинские препараты	
Глюкокортикостероиды	13,90
Пероральные антикоагулянты	2,82
Сопутствующая патология	
Гемодиализ	13,39
Тяжелая почечная недостаточность	11,97
Почечная недостаточность	5,46
Диабет	3,50
Хроническая сердечная недостаточность	2,57
Мужской пол	2,23

Большинство пациентов с инфекцией имплантируемых кардиоустройств имеют «карманные» и/или эндоваскулярные поражения (рис. 1). Если агрессивная антибактериальная терапия не позволяет контролировать инфекцию, рекомендуется полное удаление кардиоимпланта, что, несомненно, повышает риски развития осложнений, увеличивает продолжительность госпитализации и, как следствие, приводит к экономическим потерям для системы здравоохранения [2, 5]. Сроки повторной имплантации являются еще одним критическим вопросом, так как ранняя реимплантация должна проводиться пациентам, которые зависят исключительно от имплантируемой системы, однако для контроля местных или системных бактериальных инфекций требуется не менее одной недели многокомпонентной терапии [7].

Наряду с хорошо зарекомендовавшей себя ранней антибиотикопрофилактикой инфекционных осложнений, в последнее десятилетие ведется активная разработка элюирующих антибиотиков, антисептических либо гемостатических препаратов и особых изделий из них для непосредственного местного применения в ложе кардиоимпланта.

Среди изделий, появившихся на рынке и получивших разрешение на клиническое использование или находящихся на стадии клинических испытаний, можно выделить два образца: чехол для имплантируемых устройств из полимерного биоабсорбируемого материала с антибактериальным покрытием (миноциклин и рифампицин) TYRX (Medtronic Inc, США, одобрен

FDA) и чехол на основе внеклеточного коллагенового матрикса CorMatrix (CorMatrix Cardiovascular, США, находится на стадии клинических испытаний). Преимущества применения первого образца продемонстрированы в нескольких крупных ретроспективных исследованиях. Так, в когортном исследовании Citadel & Centurion [10], включавшем 1262 пациента с высоким риском развития инфекционных осложнений и имплантированными одно- и двухкамерными ИКД и СРТ, в течение годового наблюдения отмечалось статистически значимое снижение процента инфицирования имплантируемых систем (0,44%) по сравнению с контрольной группой, где процент инфицирования составил 2,2%. Нежелательных и побочных эффектов от применения чехла не зарегистрировано. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном мультицентровом исследовании COMMAND [11], в котором приняли участие 642 пациента с имплантированными кардиовертерами. Процент инфицирования систем в группе с применением чехла составил 0,3%, в контрольной группе – 3,6%, среднее время наблюдения $19 \pm 2,4$ мес. Негативных исходов зафиксировано не было. Положительные результаты использования данных изделий определили дальнейшее развитие технологии и поиск новых моделей реализации указанной методики в нашей стране.

Так, в 2017 г. в Российской Федерации компанией «Кардиоплант» разработан биологический чехол на основе внеклеточного коллагенового матрикса для имплантируемых электронных кардиоустройств Bio-NEST (рис. 1).

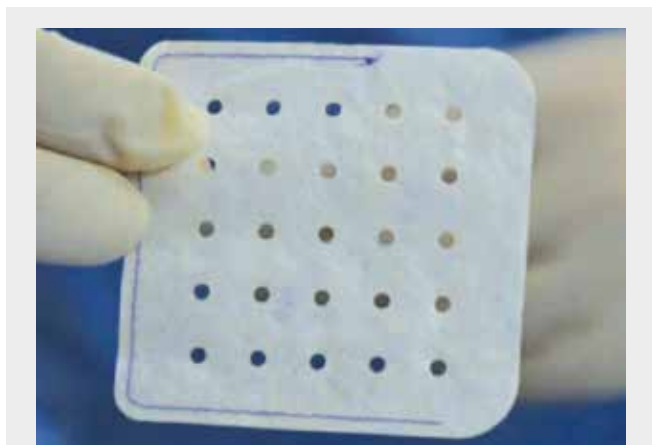


Рис. 1. Экспериментальный образец чехла на основе внеклеточного коллагенового матрикса до предоперационной подготовки

Fig. 1. The experimental sample of the extracellular collagen matrix-based case before preoperative preparation

Целью проведенного экспериментального исследования было определение функциональных свойств чехла с импрегнированными на него антибактериальными и гемостатическими препаратами, а также оценка биологической безопасности и эффективности применения данного медицинского изделия в модели *in vivo* на крупных лабораторных животных (свиньях).

Материал и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на базе ветеринарного исследовательского комплекса ООО «Кардиоплант» и осуществлялось в 3 этапа на одном животном.

На первом этапе проводилась имплантация четырех деимплантированных и перестерилизованных электрокардиостимуляторов (ЭКС) с электродами под подкожно-жировую клетчатку свиньи по следующей схеме: ЭКС без чехла (контроль), ЭКС в чехле, пропитанном физиологическим раствором (опыт 1); ЭКС в чехле, пропитанном раствором кровоостанавливающего препарата в течение 9 мин (5% аминокапроновой кислоты – АКК, опыт 2), ЭКС в чехле, пропитанном раствором кровоостанавливающего препарата в течение 9 мин (5% АКК, повтор, опыт 3, рис. 2).



Рис. 2. Предоперационная подготовка экспериментального образца чехла

Fig. 2. Preoperative preparation of the experimental sample of the case

Срок имплантации 3 мес. Объектом исследования являлся экспериментальный образец чехла (67×65 мм), выполненного из децеллюляризованного внеклеточного коллагенового матрикса. Для соединения деталей чехла использовали рассасывающуюся хирургическую нить Мединж «МедПГА-910» 5.0. Условия содержания животного соответствовали требованиям ГОСТ ИСО 10993-2.

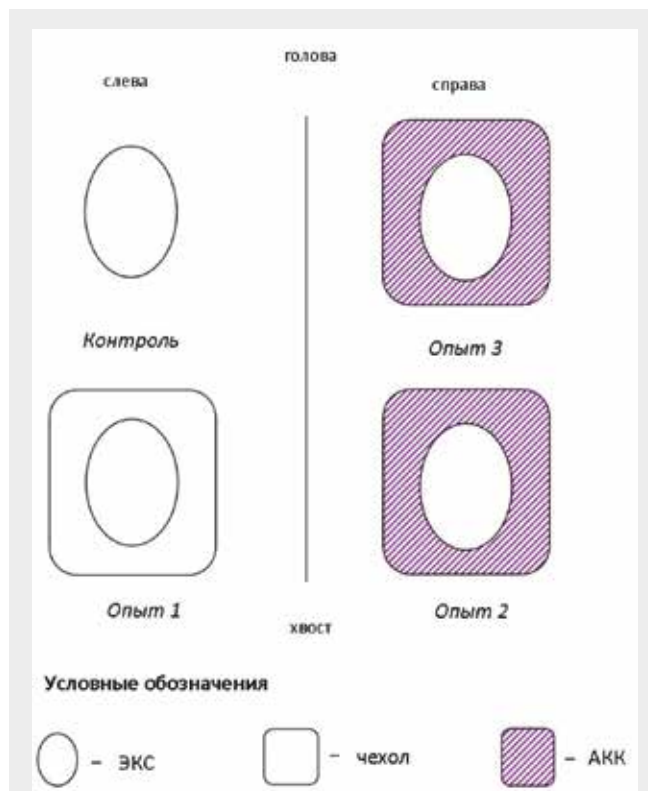


Рис. 3. Схема имплантации экспериментальных образцов (вид сверху со спины). Имплантацию экспериментальных образцов проводили по следующей схеме: контроль – в область грудной клетки сверху справа; опыт 1 – в область грудной клетки снизу справа; опыт 2 – в область грудной клетки сверху слева; опыт 3 – в область грудной клетки снизу слева

Fig. 3. The scheme of implantation of the experimental samples (top view from the back). The experimental samples were implanted according to the following scheme: control – to the chest area from the top right; experiment 1 – to the chest area from the bottom right; experiment 2 – to the chest area from the upper left; experiment 3 – to the chest area from the bottom left

По истечении 3 мес. после имплантации были извлечены все ЭКС, проведена макроскопическая оценка сформированного тканевого ложа вокруг ЭКС, забраны образцы ткани для гистологического исследования.

Задачи второго этапа: создание модели инфекции тканевого ложа вокруг имплантированного ЭКС, проведение реимплантации и имплантации ЭКС без чехла и в чехле, пропитанном раствором антибиотика с кровоостанавливающим препаратом, сравнительная макроскопическая и гистологическая оценка состояния тканевого ложа вокруг ЭКС среди разных экспериментальных групп, а также определение функциональных свойств устойчивости чехла с различными лекарственными препаратами против развития инфекционного воспаления.

Через 3 мес. было выполнено последовательное извлечение имплантированных ранее четырех экспериментальных

образцов ЭКС. На их место имплантировали четыре новых стерильных экспериментальных образца ЭКС в чехле и без чехла по следующей схеме: ЭКС без чехла (контроль) – 2 шт. (первичная и вторичная имплантация); ЭКС в чехле, пропитанном раствором рифампицина с кровоостанавливающим препаратом

(150 мг+5% АКК, пропитка в течение 5 мин, опыт 1) – 2 шт. (вторичная имплантация); ЭКС в чехле, пропитанном раствором диоксида с кровоостанавливающим препаратом (5% диоксидин 20 мл+5% АКК, пропитка в течение 5 мин, опыт 2) – 2 шт. (первичная и вторичная имплантация, рис. 4, 5).

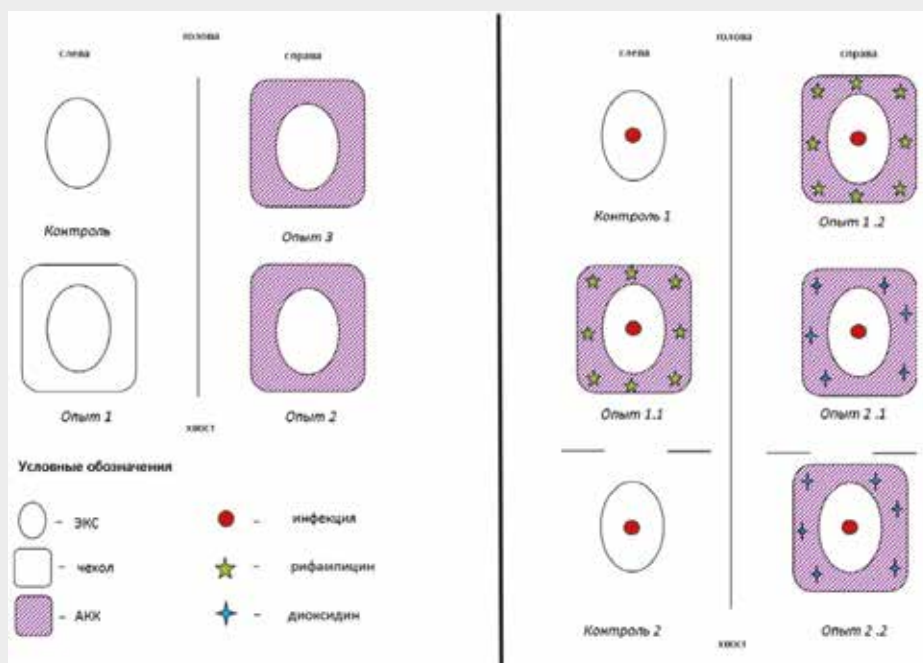


Рис. 4. Схема расположения образцов (вид сверху со спины). Слева – схематическое изображение расположения образцов на первом этапе эксперимента, справа – на втором этапе эксперимента

Fig. 4. The scheme of the samples (top view from the back). On the left: a schematic representation of the location of the samples in the first stage of the experiment; on the right: a schematic representation of the location of the samples in the second stage of the experiment



Рис. 5. ЭКС в экспериментальном образце чехла (опыт 2), пропитанного раствором АКК с диоксидином

Fig. 5. Cardiac pacemaker in the experimental sample cover (experiment 2), impregnated with a solution of aminocaproic acid with dioxidine

После имплантации ЭКС перед ушиванием операционной раны в каждое ложе при помощи стерильного шприца вносили по 1 см³ физиологического раствора с патогенной микрофлорой, полученной ополаскиванием полости рта. Бактериологический анализ, проведенный в бактериологической лаборатории Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, показал присутствие *Streptococcus salivarius* в патогенной микрофлоре.

Тканевые ложа с имплантированными ЭКС были последовательно раскрыты спустя 52 суток после имплантации. Содержимое тканевых лож, пораженных инфекцией, взято на бактериологический посев для определения типа инфекции и устойчивости к антибиотикам. Проведена макроскопическая оценка тканевого ложа, оценена мануальная легкость реимплантации.

Задачи третьего этапа эксперимента: создание модели инфекции тканевого ложа вокруг имплантированного ЭКС, реимплантация ЭКС без чехла и в чехле с пропиткой раствором антибиотика с кровоостанавливающим препаратом, а также в чехле с пропиткой антисептическим раствором с кровоостанавливающим препаратом в условиях инфицированного ложа путем введения чистой культуры *Staphylococcus aureus*, проведение сравнительных макроскопического и гистологического анализов исследуемых образцов, оценка эффективности применения чехла с различными лекарственными препаратами против развития инфекционного воспаления.

В ходе операции последовательно извлекли ранее имплантированные ЭКС. На их место реимплантировали ЭКС без чехла и в чехлах, вымоченных в растворах антибактериальных препаратов. ЭКС без чехла (контроль) – 1 шт.; ЭКС в чехле, пропитанном раствором рифампицина (рифампицин 150 мг+5% АКК, вымачивание 5 мин) с кровоостанавливающим препаратом (опыт 1) – 3 шт., ЭКС в чехле, пропитанном раствором диоксида с кровоостанавливающим препаратом (1% диоксидин, 20 мл+5% АКК, вымачивание 5 мин, опыт 2) – 2 шт.

Инфицирование проводили путем введения через рану шприца с чистой культурой *Staphylococcus aureus* (10⁶/мл) до тех пор, пока игла не уперлась в кардиостимулятор. В каждое ложе вводили по 1 мл культуры инфицирующего агента, за исключением лож для образцов опыта 1.1 и опыта 1.3, так как в их ложах отмечен выраженный воспалительный процесс с гнойным отделяемым.

Имплантацию образцов осуществляли по той же схеме, что и на втором этапе эксперимента, но с некоторыми изменениями. Вместо образца контроля 2 в ложе был помещен ЭКС в чехле, вымоченном в растворе рифампицина (опыт 1.3).

Тканевые ложа с имплантированными ЭКС последовательно были раскрыты спустя шесть недель после имплантации. Содержимое тканевых лож (опыты 1.2, 2.1 и 2.2), пораженных инфекцией, взято на бактериологический посев для определения типа инфекции и устойчивости к антибиотикам (рис. 6).

Результаты

Совокупные сроки проведенного исследования на одном животном составили 7 мес. (с 17.12.2017 г. по 16.06.2018 г.).

Первый этап эксперимента

На первом этапе учитывались субъективные показатели макроскопического анализа, получаемые при деимплантации ЭКС из экспериментального животного, а также результаты, полученные при гистологическом анализе образцов.

При макроскопическом исследовании электроды контрольного образца в большей степени обросли окружающими тканями в сравнении с опытными образцами, вследствие чего ЭКС в чехлах (опыты 1, 2, 3) извлекались (деимплантировались) легче, чем ЭКС без чехла (контроль). Ложе ЭКС контрольного и опытных образцов не имели строго очерченных визуальных различий. Стенка ложа контрольного образца была толще, чем опытных. Образцы чехла (опыты 1, 2, 3) визуально не определялись, произошла полная интеграция с окружающими тканями. Миграция ЭКС отсутствовала во всех образцах.

При гистологическом анализе контрольного и опытных образцов во всех из них отсутствовала воспалительная реакция. Активные процессы неоангиогенеза выявлены в образцах 3 и 4 (ЭКС в чехле, пропитанном АКК) в виде образования групповых новообразованных сосудов (интенсивность образования кровеносных сосудов самая выраженная по сравнению с образцом 3). Во всех образцах отмечались слабые явления инкапсуляции ЭКС. Зарегистрированы активные процессы биоинтеграции собственной соединительной ткани (90–100%) в образцах 3 и 4, 80–90% в образце 2 с расслоением имплантата на отдельные пучки коллагеновых волокон (табл. 2).

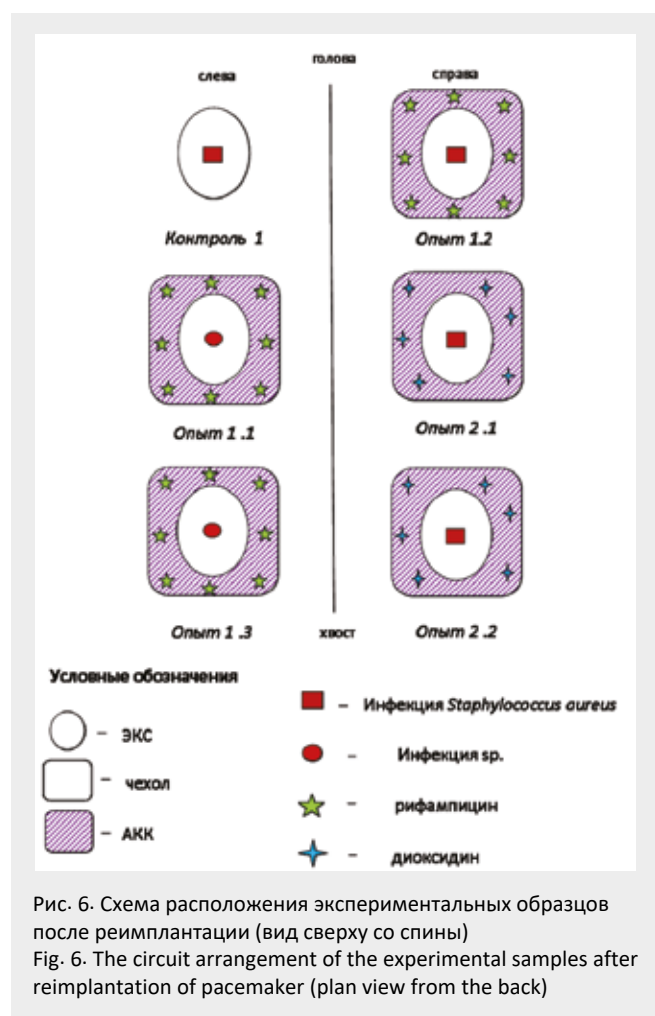


Таблица 2. Обобщенные результаты гистологической оценки экспериментальных образцов первого этапа исследования
Table 2. Generalized results of histological evaluation of experimental samples of the first stage of the study

Критерии гистологической оценки	Контроль 1 (ЭКС без чехла)	Опыт 1.2 (ЭКС+чехол в р-ре NaCl 0,9%)	Опыт 2.3 (ЭКС+чехол в р-ре АКК)	Опыт 3.4 (ЭКС+чехол в р-ре АКК)
Воспалительная реакция	–	–	–	–
Инкапсуляция	Слабо выраженная	Слабо выраженная	Слабо выраженная	Слабо выраженная
Неоангиогенез*	++	+	++++	+++
Биоинтеграция собственными тканями	–	Активная (80–90%)	Активная или полная (90–100%)	Активная или полная (90–100%)

Примечание: *степень выраженности неоангиогенеза от менее выраженной «+» к наиболее выраженной «++++».
Note: *the severity of neoangiogenesis from the less pronounced “+” to the most pronounced “++++”.

Второй этап эксперимента

Второй этап включал макроскопическое исследование ложе ЭКС с мануальной оценкой легкости реимплантации ЭКС, бактериологическое и гистологическое исследование контрольных и опытных образцов.

При макроскопическом анализе определялись следующие показатели: состояние поверхности кожи животного в месте имплантации, кровоточивость при выделении импланта, гнойная экссудация из ложе ЭКС и окружающих тканей, визуальная оценка состояния тканей в ложе и операционной ране, миграция ЭКС из ложе, степень сращения электродов с окружающими тканями (табл. 3).

Таблица 3. Обобщенные данные макроскопического исследования по результатам второго этапа эксперимента
Table 3. Generalized macroscopic data on the results of the second stage of the experiment

Критерии оценки	Контроль 1 (ЭКС без чехла)	Контроль 2 (ЭКС без чехла)	Опыт 1.1 (ЭКС в чехле с рифампицином+АКК)	Опыт 1.2 (ЭКС в чехле с рифампицином+АКК)	Опыт 2.1 (ЭКС в чехле с диоксидином+АКК)	Опыт 2.2 (ЭКС в чехле с диоксидином+АКК)
Состояние поверхности кожи на месте имплантации	Без изменений	Ткани в месте имплантации сильно втянуты; след свища	Ткани в месте имплантации слегка втянуты	Без изменений	Ткани в месте имплантации слегка втянуты	Без изменений
Кровоточивость	+	++	++	+	+	+
Гнойная экссудация	–	Обильная экссудация, гнойные ходы в ткани	Обильная экссудация, творожистый гной на дне ложа	–	Жидкая гнойная экссудация отсутствует, творожистый гной на дне ложа	–
Состояние тканей внутри ложа	Без видимых изменений; в ложе выделяется небольшой участок со сливкообразным помутнением, ложе белого цвета	Обширные спайки, «оплавленные» ткани	Стенка ложа сравнительно толще, ложе розового цвета	Без видимых изменений. Стенка ложа сравнительно толще. Ложе розового цвета	Без видимых изменений, стенка ложа сравнительно тоньше, розового цвета	Без видимых изменений
Миграция ЭКС	–	ЭКС мигрировал, во время операции не обнаружен (даже с использованием рентгена). Предположительно, вышел через свищ в кожном покрове	–	–	–	–
Степень сращения тканей с электродом	**	–	–	*	–	*

Примечание: + – обычная кровоточивость, ++ – обильная кровоточивость; * – незначительное сращение тканей с электродом, ** – значительное сращение тканей с электродом; – сращение тканей с электродом отсутствует.
Note: + – normal bleeding; ++ – excessive bleeding; * – insignificant adhesion of tissues to the electrode; ** – significant adhesion of tissues to the electrode; – the absence of tissue adhesion to the electrode.

При гистологическом анализе, проведенном на втором этапе эксперимента, оценивались следующие показатели: воспалительная реакция в месте имплантации контрольных и опытных образцов, выраженность инкапсуляции, неоангиогенеза, биорезорбция опытных образцов (табл. 4). Воспалительная реакция была отмечена преимущественно в группах контроля (ЭКС без чехла), а также в группе Опыт 1.1 (ЭКС в чехле, пропитанном рифампицином и АКК). Невыраженная инкапсуляция

имплантированных ЭКС была выявлена только в группе Опыт 1.1 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК). Активный неоангиогенез регистрировался во всех группах. На всем протяжении зафиксированы активные процессы неоангиогенеза в виде образования групповых новообразованных сосудов и сформированных кровеносных сосудов, кроме группы Опыт 1.1. Биорезорбция и биоинтеграция в опытных образцах составляли от 90 до 100%.

Таблица 4. Гистологический анализ экспериментальных образцов (второй этап эксперимента)
Table 4. Histological analysis of the experimental samples (the second stage of the experiment)

Критерии гистологической оценки	Контроль 1 (ЭКС без чехла)	Контроль 2 (ЭКС без чехла)	Опыт 1.1 (ЭКС в чехле с рифампицином+АКК)	Опыт 1.2 (ЭКС в чехле с рифампицином+АКК)	Опыт 2.1 (ЭКС в чехле с диоксидином+АКК)	Опыт 2.2 (ЭКС в чехле с диоксидином+АКК)
Воспалительная реакция	Выражена, по краям или в толще ткани преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда	Единичными фокусами по краям или в толще ткани преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда	Выражена, с макрофагально-лейкоцитарной реакцией и гнойно-некротическим содержимым между волокнами имплантата	Практически не выявлена	Слабая, единичными фокусами по краям или в толще ткани преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда	Слабая, единичными фокусами по краям или в толще ткани преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда
Инкапсуляция	—	Невозможно выявить	Не выражена	—	—	—
Неоангиогенез	Активный	Активный	Неактивный	Активный	Активный	Активный
Биорезорбция, %	—	—	90–100	100	100	100
Полости округлой формы, скорее всего, заполненные межклеточной жидкостью	—	—	—	—	—	Отмечаются

Третий этап эксперимента

По результатам макроскопического анализа, проведенного на третьем этапе, во всех ложах с экспериментальными образцами отмечено наличие экссудата и/или гнойных выделений, кроме ложа с образцом опыта 1.3 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК), из которого ЭКС мигрировал наружу через хирургический шов.

Макроскопически наиболее выраженный воспалительный процесс определен в ложе с образцом опыта 2.2 (ЭКС в чехле с диоксидином и АКК): обильный экссудат с резким запахом. Ложе было инфицировано культурой *Staphylococcus aureus* (1×10^6 КОЕ/г). Бактериологический анализ содержимого ложа, взятого после выведения образца из эксперимента, показал наличие *Staphylococcus aureus* (1×10^6 КОЕ/г). Это свидетельствует о том, что численность популяций *Staphylococcus aureus* не сократилась под действием диоксида, но и не увеличилась.

Отмечена миграция ЭКС в образце контроля 1 (ЭКС без чехла) с выраженным пролежнем и в образце опыта 1.3 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК), где ЭКС не обнаружен. Макроскопический анализ ложа и тканей вокруг показал, что устройство мигрировало практически сразу после имплантации. Случай миграции ЭКС в ложе с образцом опыта 1.3 зарегистрирован вторично. Первая миграция была отмечена в этом ложе после имплантации ЭКС без чехла (контроль 2, второй этап эксперимента). По-видимому, данное место имплантации ЭКС было подвержено сильным нагрузкам из-за анатомических особенностей, которые могли привести к повторной миграции ЭКС. Поскольку для образцов ЭКС в чехле не было выявлено случаев миграции, в то время как образцы ЭКС без чехла ми-

грировали в двух случаях из четырех, можно сделать вывод о том, что чехол предотвращает миграцию ЭКС. Единичный (из 12 случаев) случай миграции ЭКС в чехле, вероятнее всего, объясняется избыточной нагрузкой на место имплантации (табл. 5).

По результатам гистологического анализа во всех образцах ткани, взятой из лож ЭКС в чехле, вымоченном в растворах рифампицина и диоксида с АКК, воспалительная реакция практически не выявлялась, либо фиксировалась невыраженная воспалительная реакция с клетками преимущественно лейкоцитарного ряда (опыт 1.1). В тканях ложа контрольного образца (ЭКС без чехла) воспалительная реакция отмечена единичными фокусами в толще ткани, преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда, также определены и макрофаги (табл. 6).

Выводы

Чехол является безопасным в применении в модели *in vivo*. Выделение электродов и ЭКС от окружающих тканей осуществлялось легче из ложа, сформированного вокруг биологических чехлов.

Макроскопически экспериментальные образцы чехла биосовместимы, не вызывают иммунной, воспалительной, тканевой или иной негативной реакции на окружающие ложе ЭКС ткани.

Гистологически экспериментальные образцы чехла не вызывают воспалительной реакции, окружающие ткани активно интегрируют в ткань чехла.

Неоангиогенез протекает наиболее активно в ткани чехла с АКК. Скорость замещения ткани имплантата на собственные ткани выше у образцов с пропиткой АКК.

Таблица 5. Макроскопический анализ экспериментальных образцов (третий этап эксперимента)

Table 5. Macroscopic analysis of the experimental samples (the third stage of the experiment)

Критерии оценки	Контроль 1 (ЭКС без чехла)*	Опыт 1.1 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК)	Опыт 1.2 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК) *	Опыт 1.3 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК)	Опыт 2.1 (ЭКС в чехле с диоксицином и АКК)*	Опыт 2.2 (ЭКС в чехле с диоксицином и АКК)*
Состояние поверхности кожи в месте имплантации	Пролежень ложа, кардиостимулятор частично вышел наружу через шов	Без изменений	Ткани в месте имплантации незначительно втянуты	Ткани в месте имплантации незначительно втянуты. Шов без повреждений	Без изменений. При пальпации отмечается расположение ЭКС близко к поверхности кожи, вероятно, из-за анатомических особенностей (над лопаткой)	Без изменений
Гнойная экссудация	Отсутствует. творожистое выделение на дне ложа	Экссудат	Выделение кремового цвета на дне ложа	—	Экссудат	Экссудат, гной желтого цвета с резким гнилостным запахом
Состояние тканей внутри ложа	Без видимых изменений	Без видимых изменений	Без видимых изменений	—	Без видимых изменений, стенка ложа розового цвета	Без видимых изменений
Миграция ЭКС	ЭКС частично вышел наружу через шов	—	—	ЭКС не обнаружен. Мигрировал через шов через несколько дней после имплантации	—	—
Степень сращения тканей с электродом	—	—	—	—	—	—

Примечание: *инфицирование *Staphylococcus aureus* (1×10^6 КОЕ/г).

Note: * Infection with *Staphylococcus aureus* (1×10^6 CFU/g).

Имплантация ЭКС в чехле может предотвратить миграцию устройства в условиях инфекционного воспаления.

Имплантация чехла на модели повторной имплантации в одно ложе не оказывает негативного влияния на его формирование, не приводит к возникновению тканевой реакции и формированию грубоволокнистой «рубцовой» капсулы.

В эксперименте *in vivo* создана работающая модель инфекции тканевого ложа вокруг имплантированных ЭКС путем введения чистой культуры *Staphylococcus aureus* численностью 1×10^6 КОЕ/г. Применение чехла препятствует развитию инфекционного воспаления ложа с ЭКС. В тканях ложа с ЭКС в чехле с растворами антибиотика и АКК воспалительная реакция менее

выражена по сравнению с воспалительной реакцией, отмеченной в тканях ложа с ЭКС без чехла.

Результаты проведенного эксперимента подтверждают безопасность и эффективность биологического чехла. Анализ полученных и литературных данных по этому вопросу, а также планируемое пилотное клиническое исследование свидетельствуют о том, что представленное экспериментальное исследование является первым шагом на пути создания новых отечественных специальных материалов для кардиохирургии, которые позволят снизить количество септических и геморрагических осложнений при имплантации кардиостро-

Литература / References

- Goldberger Z., Lampert R. Implantable cardioverter-defibrillators: expanding indications and technologies. *J. Am. Med. Assoc.* 2006;295:809–818. DOI: 10.1001/jama.295.7.809.
- Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C., Knight B.P., Levison M.E., Lockhart P.B., et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:458–477. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665.
- Epstein A.E., Dimarco J.P., Ellenbogen K.A., Estes N.A. 3rd, Freedman R.A., Gettes L.S., et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm.* 2008 May 27;5(21):e1–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.02.032.
- Athan E., Chu V.H., Tattevin P., Selton-Suty C., Jones P., Naber C., et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *J. Am. Med. Assoc.* 2012;307:1727–1735. DOI: 10.1001/jama.2012.497.
- Le K.Y., Sohail M.R., Friedman P.A., Uslan D.Z., Cha S.S., Hayes D.L., et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart Rhythm.* 2011;8:1678–1685. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.015.
- Deharo J.C., Quatre A., Mancini J., Khairy P., Le Dolley Y., Casalta J.P., et al. Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study. *Heart.* 2012;98:724–731. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301627.
- Prutkin J.M., Reynolds M.R., Bao Haikun, Curtis J.P., Al-Khatib S.M., Aggarwal S., et al. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2014 Sept. 23;130(13):1037–1043. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009081.
- Kolek M.J., Patel N.J., Clair W.K., Whalen S.P., Rottman J.N., Kanagasundram A., et al. Efficacy of a bio-absorbable antibacterial envelope to prevent cardiac implantable electronic device infections in high-risk subjects. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015;26(10):1111–1116. DOI: 10.1111/jce.12768.
- Shariff N., Eby E., Adelstein E., Jain S., Shalaby A., Saba S., et al. Health and economic outcomes associated with use of an antimicrobial envelope as a standard of care for cardiac implantable electronic device

Таблица 6. Гистологический анализ экспериментальных образцов (третий этап эксперимента) Table 6. Histological analysis of the experimental samples (the third stage of the experiment)							
Критерии гистологической оценки	Контроль 1 (гной из ложа ЭКС без чехла)*	Контроль 1 (гнань ложа ЭКС без чехла)*	Опыт 1.1 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК)	Опыт 1.2 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК)*	Опыт 1.3 (ЭКС в чехле с рифампицином и АКК), образец ткани на месте предполагаемой имплантации ЭКС	Опыт 2.1 (ЭКС в чехле с диоксидином и АКК)*	Опыт 2.2 (ЭКС в чехле с диоксидином и АКК)*
Воспалительная реакция	По краю фрагмента преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда	Единичными фокусами в толще ткани, преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда; отмечены макрофаги	Практически не выявлена, с минимальной лейкоцитарной реакцией	Практически не выявлена	Практически не выявлена	Практически не выявлена	Практически не выявлена
Инкапсуляция	Инкапсуляция, отграничивающая некротический детрит	Выявить не представляется возможным	Не выражена	—	—	—	—
Неоангиогенез	—	Образец фрагмента с активным ангиогенезом	Неактивный в месте контакта с ЭКС с образованием единичных неососудов; активный с противоположной стороны от места контакта с ЭКС с образованием групповых сосудов	Активный с образованием групповых неососудов и полностью сформированными полнокровными сосудами	Активный с образованием групповых неососудов и полностью сформированными полнокровными сосудами	Активный с образованием групповых неососудов и полностью сформированными полнокровными сосудами	Активный с образованием групповых неососудов и полностью сформированными полнокровными сосудами
Биоинтеграция, %	—	—	100	100	100	100	100
Биорезорбция, %	—	—	100	100	100	80–90	70–80
Геморрагии	Множественные, ближе к краю	Единичные	—	Единичные	—	—	—
Примечание: *инфицирование <i>Staphylococcus aureus</i> (1×10 ⁶ КОЕ/г). Note: * Infection with <i>Staphylococcus aureus</i> (1 × 10 ⁶ CFU/g).							

- implantation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015;26(10):783–789. DOI: 10.1111/jce.12684.
10. Henrikson C.A. Citadel and Centurion Study Results: Use of antibacterial envelope is associated with low 12-month CIED infection rates. Oral presentation at European Heart Rhythm Association (EHRA) EU-

Информация о вкладе авторов

Артюхина Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Васковский В.А. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ — и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Венедиктов А.А. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Евдокимов С.В. — проверка критически важного интеллектуального содержания.

ROPACE-CARDIOSTIM 2015.

11. Bloom H.L., Constantin L., Dan D., De Lurgio D.B., El-Chami M., Ganz L.I., et al. Implantation success and infection in cardiovascular implantable electronic device procedures utilizing an antibacterial envelope. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2011;34(2):133–142. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02931.x.

Дурманов С.С. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Евтюшкин И.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Базылев В.В. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Ревিশвили А.Ш. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Артюхина Елена Александровна, д-р мед. наук, заведующая отделением эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Васковский Валентин Анатольевич*, канд. мед. наук, рентгеноэндоваскулярный хирург отделения эндоваскулярных и рентгенологических методов диагностики и лечения аритмий, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3126-7106.

E-mail: vvaskov03@mail.ru.

Венедиктов Алексей Александрович, канд. биол. наук, директор Общества с ограниченной ответственностью «Кардиоплант». ORCID 0000-0003-1606-479X.

E-mail: venediktovpenza@gmail.com.

Евдокимов Сергей Васильевич, канд. техн. наук, управляющий ЗАО Научно-производственное предприятие «МедИнж».

E-mail: evdokimovpenza@gmail.com.

Дурманов Сергей Семенович, канд. мед. наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции №3, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4973-510X.

E-mail: ssd58@yandex.ru.

Евтюшкин Игорь Александрович, заведующий отделением лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: cardio-penza@yandex.ru.

Базылев Владлен Владленович, д-р мед. наук, профессор, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6089-9722.

E-mail: cardio-penza@yandex.ru.

Ревিশвили Амиран Шотаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1791-9163.

E-mail: vishnevskogo@ixv.ru.

Information about the authors

Elena A. Artukhina, M.D., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endovascular and Radiological Methods for Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. ORCID 0000-0001-7065-0250.

E-mail: artelena.71@mail.ru.

Valentin A. Vaskovskiy*, Cand. Sci. (Med.), Endovascular Surgeon, Department of Endovascular and Radiological Methods for Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. ORCID 0000-0003-3126-7106.

E-mail: vvaskov03@mail.ru.

Aleksej A. Venediktov, Cand. Sci. (Biol.). Director, OOO “Cardioplant”. ORCID 0000-0003-1606-479X.

E-mail: venediktovpenza@gmail.com.

Sergej V. Evdokimov, Cand. Sci. (Tech.), Director, ZAO Research and Development Enterprise “MedEng”.

E-mail: evdokimovpenza@gmail.com.

Sergej S. Durmanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Surgical Treatment of Complex Cardiac Rhythm Disturbances and Pacing No. 3, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-4973-510X.

E-mail: ssd58@yandex.ru.

Igor A. Evtjushkin, Head of Diagnostic Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.

E-mail: cardio-penza@yandex.ru.

Vladlen V. Bazylev, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6089-9722.

E-mail: cardio-penza@yandex.ru.

Amiran Sh. Revishvili, M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. ORCID 0000-0003-1791-9163.

E-mail: vishnevskogo@ixv.ru.

Поступила 19.02.2019
Received February 19, 2019

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЙ СОСУДИСТЫЙ ПРОТЕЗ, МОДИФИЦИРОВАННЫЙ RGD-ПЕПТИДАМИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.О. Кривкина^{1*}, В.Н. Сильников², А.В. Миронов¹, Е.А. Великанова¹,
Е.А. Сенокосова¹, Т.В. Глушкова¹, Т.Н. Акентьева¹, Ю.А. Кудрявцева¹,
Л.В. Антонова¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины,
630090, Российская Федерация, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Цель исследования: изучить эффективность модифицирования RGD-пептидами биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра в зависимости от вида линкера и конфигурации RGD.

Материал и методы. Изготовлены трубчатые каркасы диаметром 1,5 и 4,0 мм методом электроспиннинга из полигидроксibuтирата/валерата (PHBV) и поликапролактона (PCL). Проведена модификация графтов PHBV/PCL RGD-пептидами. В экспериментах *in vitro* исследованы степень гемолиза эритроцитов и адгезия тромбоцитов и эндотелиальных клеток при контакте с модифицированной поверхностью. Изучены физико-механические свойства и структура поверхности графтов до и после модифицирования. Сосудистые протезы PHBV/PCL и PHBV/PCL/RGD имплантированы в брюшную аорту крыс сроком на 1 и 3 мес. Проведено изучение эксплантированных образцов с помощью конфокальной микроскопии и гистологических методов исследования.

Результаты. Результаты физико-механических испытаний показали статистически значимое снижение прочностных свойств PHBV/PCL/RGD графтов относительно немодифицированных аналогов. Обнаружено статистически значимое повышение уровня агрегации тромбоцитов на модифицированных графтах. Уровень адгезии эндотелиальных клеток на поверхности модифицированных матриц был больше, чем на немодифицированных. Краткосрочная имплантация графтов на 1 и 3 мес. показала, что модифицированные графты обладали более высокой проходимостью и меньшей склонностью к кальцификации в сравнении с немодифицированными аналогами. Иммунофлуоресцентное исследование определило явное превосходство модифицированных сосудистых графтов в плане стимулирования формирования зрелого эндотелиального монослоя. Выявлено, что более длинный линкер 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин увеличивает биодоступность RGD-пептидов, а использование для модифицирования поверхности графтов RGDK и c[RGDFK] стимулирует раннюю эндотелизацию внутренней поверхности имплантатов и снижает склонность к кальцификации стенки протезов, что в совокупности повышает проходимость имплантированных протезов.

Заключение. В ходе краткосрочной имплантации биodeградируемых сосудистых протезов, модифицированных RGD-пептидами, графты с RGDK и c[RGDFK], прикрепленными к поверхности протезов через линкер 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин, показали лучшие результаты в плане адгезии и поддержания жизнеспособности эндотелиальных клеток *in vitro* и эндотелизации *in vivo*, обладали высокой проходимостью после имплантации в сосудистое русло мелких лабораторных животных и меньшей склонностью к кальцификации.

Ключевые слова:	биodeградируемые сосудистые протезы, электроспиннинг, RGD-пептиды.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Для цитирования:

Кривкина Е.О., Сильников В.Н., Миронов А.В., Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Кудрявцева Ю.А., Антонова Л.В. Биodeградируемый сосудистый протез, модифицированный RGD-пептидами: экспериментальное исследование. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(2):129–137. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-129-137>

BIODEGRADABLE VASCULAR GRAFT MODIFIED BY RGD-PEPTIDES: EXPERIMENTAL RESEARCH

Evgeniya O. Krivkina^{1*}, Vladimir N. Silnikov², Andrey V. Mironov¹,
Elena A. Velikanova¹, Evgeniya A. Senokosova¹, Tatyana V. Glushkova¹,
Tatyana N. Akentieva¹, Yulia A. Kudryavtseva¹, Larisa V. Antonova¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy buvl., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
8, Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Research goals. To study the effectiveness of RGD-peptide modification of the small-diameter biodegradable vascular grafts depending on the type of a linker and RGD configuration.

Material and Methods. Tubular scaffolds with a diameter of 1.5 and 4.0 mm were produced by electrospinning from polyhydroxybutyrate/valerate (PHBV) and polycaprolactone (PCL). The PHBV/PCL grafts were modified with RGD peptides. *In vitro* experiments showed the degree of erythrocyte hemolysis and adhesion of the platelets and endothelial cells when in contact with a modified surface. The physico-mechanical properties and the structure of graft surface were studied before and after modification. The PHBV/PCL and PHBV/PCL/RGD vascular grafts were implanted into the abdominal aorta of rats for the periods of 1 and 3 months. Explant samples were studied using confocal microscopy and histological methods.

Results. The results of physical and mechanical tests showed a significant decrease in the strength properties of the PHBV/PCL/RGD grafts relative to the unmodified analogs. A significant increase in platelet aggregation was found in the modified grafts. The level of adhesion of the endothelial cells on the modified surfaces was higher than that on the unmodified surfaces. Short-term implantation of the grafts for 1 and 3 months showed that the modified grafts had higher patency and a less tendency to calcification compared with the unmodified grafts. Immunofluorescence study demonstrated the significant superiority of the modified vascular grafts in terms of stimulating the formation of a mature endothelial monolayer. A longer linker of 4,7,10-triox-1,13-tridecane diamine was found to increase the bioavailability of RGD peptides; the use of RGDK and c[RGDFK] for surface modification of the grafts stimulated early endothelialization of the internal surface of the implants and reduced the prosthetic wall calcification tendency, which together increased the patency of the implanted grafts.

Conclusion. In short-term implantation of biodegradable vascular grafts modified with RGD peptides, the grafts with RGDK and c[RGDFK], attached to the surface of the prostheses through the 4,7,10-triox-1,13-tridecane diamine linker, showed the best results in terms of endothelial adhesion and maintenance of the viability of the endothelial cells *in vitro* and endothelialization *in vivo*; these grafts had high patency after implantation into the bloodstream of small laboratory animals and a less tendency to calcification.

Keywords:

biodegradable vascular grafts, electrospinning, RGD-peptides.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. This work was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research institute KPSSZ No. 0546-2015-0011 "Pathogenetic rationale for the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materials, with the implementation of a patient-oriented approach using mathematical modeling, tissue engineering, and -genomic predictors".

For citation:

Krivkina E.O., Silnikov V.N., Mironov A.V., Velikanova E.A., Senokosova E.A., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Kudryavtseva Y.A., Antonova L.V. Biodegradable Vascular Graft Modified by RGD-Peptides: Experimental Research. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(2):129–137. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-129-137>

Введение

С каждым годом в мире возрастает распространенность сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Отсутствие протезов для замещения артерий малого диаметра является одной из нерешенных проблем в кардиохирургии. Тканевая инженерия многообещающее направление медицины для изготовления протезов малого диаметра, объединяющее в себе подходы биоинженерии и клеточной биологии [2, 3]. С помощью данных подходов можно создать функционально активный биodeградируемый сосудистый протез малого диаметра, обладающий высокой проходимостью, атромбогенностью и биосовместимостью, способный со временем замещаться клетками и тканями пациента, формируя на своей основе новый сосуд. Раннее формирование полноценного эндотелиального монослоя на внутренней поверхности графта определяет долгосрочную проходимость сосудистого протеза. В последние годы разработан ряд стратегий для придания внутренней поверхности сосудистых графтов способности адгезировать на своей поверхности эндотелиальные клетки [4].

Одним из перспективных способов модифицирования полимерных каркасов для увеличения их биосовместимости является иммобилизация на поверхности каркасов RGD-пептидов [5]. Последовательность аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD) представляет собой сайт клеточной адгезии, присутствующий на многих белках экстрацеллюлярного матрикса [6] и является лигандом для интегринов рецепторов, ответственных за клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание [79].

Цель исследования: изучить эффективность модифицирования RGD-пептидами биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра в зависимости от вида линкера и конфигурации RGD.

Материал и методы

Сосудистые графты Ø 1,5 и 4 мм изготавливали методом электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (MECC CO) из смеси полигидроксibuтирата/валерата (PHBV, Sigma Aldrich, США) и поликапролактона (PCL, Sigma Aldrich, США) в трихлорметане (МиниМед, Россия). Модифицирование RGD-пептидами проводили в несколько этапов.

Для модифицирования поверхности нетканых матриксов в качестве линкера использовали амины (Sigma Aldrich, США): гексаметилендиамин – (A1) или 4,7,10-триоха-1,13-тридекандиамин – (A2), а также глутаровый альдегид, нингидрин, аскорбиновую кислоту.

Модифицирование поверхности PHBV/PCL графтов осуществляли RGD содержащими пептидами, синтезированными в ООО НаноТех-С (Россия): RGDK – P1; AhRGD – P2; циклический пептид c[RGDFK] – P3. Аминолиз графтов проводили в течение 60 мин для A1 и 30 мин для A2. Далее графты отмывали смесью изопропанол:вода 1:1, бидистиллированной водой, 0,1%-ым раствором тритон X-100, бидистиллированной водой. После этого образцы обрабатывали 2%-ым раствором глутарового альдегида (Sigma Aldrich, США) в воде в течение 3 ч при 24 °C, отмывали бидистиллированной водой, помещали в раствор 0,2 мг/мл одного из пептидов (P1, P2 или P3) в 50 мМ карбонатном буфере (pH=8,5), содержащем 2,5 мМ цианоборгидрид натрия, выдерживали в течение 4 ч при 24 °C. После присоединения пептида графты отмывали 0,1%-ым раствором тритон X-100 и затем бидистиллированной водой.

Качество проведенного модифицирования оценивали с помощью нингидринового теста и посредством определения аргинин-содержащего пептида [9, 10].

Таким образом, было получено 6 видов графтов с разной модификацией: A1P1, A1P2, A1P3, A2P1, A2P2, A2P3.

Оценка физико-механических свойств

Изучение физико-механических свойств сосудистых графтов PHBV/PCL и PHBV/PCL/RGD проводили в условиях одноосного растяжения в соответствии с ГОСТ 270-75. В качестве контроля использовали нативную внутреннюю грудную артерию человека (a.mammaria). Испытания проведены на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия).

Для анализа гемосовместимости полимерных каркасов была проведена оценка гемолиза эритроцитов, адгезии и агрегации тромбоцитов, адгезии и жизнеспособности колониеформирующих эндотелиальных клеток.

Оценка гемолиза эритроцитов

Для изучения степени гемолиза эритроцитов использовали свежую донорскую кровь, добавляя в нее цитрат натрия. Образцы помещались в бюксы с физиологическим раствором, которые ставили в термостат при 37 °C. Для положительного и отрицательного контроля применяли физиологический раствор и дистиллированную воду. После инкубации в бюксы добавляли цитратную кровь и снова помещали в термостат при 37 °C. После инкубации производили отбор растворов из бюксов в соответствующие пробирки с последующим центрифугированием с целью осаждения эритроцитов. Оптическую плотность полученных растворов измеряли на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo SCIENTIFIC, США).

Степень гемолиза H (%) определяли по следующей формуле:

$$H = \frac{D_t - D_{ne}}{D_{pe} - D_{ne}} \times 100\%,$$

где D_t – оптическая плотность пробы, инкубируемой с исследуемым материалом; D_{ne} – оптическая плотность положительно-го контроля; D_{pe} – оптическая плотность пробы после 100%-го гемолиза.

За полное отсутствие гемолиза принимали среднее значение показателя оптической плотности при измерении физиологического раствора с кровью (положительный контроль), которое было равно 0. За 100%-й гемолиз принимали среднее значение оптической плотности прибора при измерении дистиллированной воды с кровью (отрицательный контроль).

Оценка агрегации тромбоцитов

Исследование агрегации тромбоцитов после контакта с исследуемым материалом проводили согласно стандарту ISO 10993.4. Для этого использовали свежую донорскую кровь, в которую добавляли цитрат натрия. С целью получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) проводили центрифугирование крови. Бедную тромбоцитами плазму (БТП) получали при помощи повторного центрифугирования ОТП. БТП использовали для калибровки прибора. В качестве положительного контроля использовали интактную ОТП. Измерения осуществляли в спонтанном режиме без индукторов агрегации. Для восстановления уровня ионов Ca^{+2} в цитратной крови применяли раствор $CaCl_2$ с молекулярной массой 0,025 М, после чего производили измерения. Соотношение пробы и реагента составило 250 мкл ОТП + 25 мкл $CaCl_2$. Время контакта исследуемых образцов с ОТП составило 3 мин [11–13]. Измерение максимума агрегации тромбоцитов крови

проводили с помощью полуавтоматического 4-канального анализатора агрегации тромбоцитов АРАСТ 4004 (LABiTec, Германия).

Оценка адгезии и жизнеспособности колониеформирующих эндотелиальных клеток

Для культивирования на поверхности биodeградируемых нетканых матриц использованы колониеформирующие эндотелиальные клетки человека (КФЭК), полученные по оригинальному протоколу [14].

Образцы стерильных матриц PNBV/PCL и PNBV/PCL/RGD фиксировали на дно стерильных 24-луночных культуральных планшетов внутренней поверхностью вверх. На образцы матриц вносили по $2,5 \times 10^5$ клеток и культивировали в течение 3 суток. Смену среды проводили ежедневно.

Абсолютное количество клеток на 1 мм^2 поверхности, относительное содержание живых и погибших клеток на матрицах оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии на инвертированном микроскопе Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия), предварительно окрашивая клетки на матрицах ядерными красителями этидием бромидом (Sigma Aldrich, США; оранжевое окрашивание ядер погибших клеток) и Hoechst 33342 (Sigma Aldrich, США; синее окрашивание ядер всех адгезированных клеток). Относительное количество мертвых клеток высчитывали по формуле: $\text{абс. кол-во мертвых клеток} / \text{абс. кол-во всех адгезированных клеток}$. Относительное количество живых клеток определяли путем вычитания доли мертвых клеток из 100% адгезированных клеток.

Изучение адгезии тромбоцитов к поверхности матриц методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ)

Метод оценки степени адгезии тромбоцитов крови к поверхности исследуемых материалов основан на визуальной оценке степени трансформации адгезированных тромбоцитов, а также их количественной оценке [15].

Образцы полимерных графтов размером $0,5 \text{ см}^2$ инкубировали в обогащенной тромбоцитами плазме, полученной из свежей цитратной донорской крови посредством центрифугирования. После инкубирования образцы промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS, pH-7,4) для удаления неадсорбированных компонентов плазмы. Далее образцы фиксировали в 2%-ом растворе глutarового альдегида, промывали PBS и обезжизивали в серии спиртов с восходящей концентрацией от 30 до 100% (30, 50, 70, 80 и 100%). После обезжизивания образцы досушивали при комнатной температуре. Далее образцы монтировали на специальные столики с помощью углеродного скотча, после чего на их поверхности формировали токопроводящее золото-палладиевое покрытие при помощи вакуумной установки Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, Англия). Оценку степени адгезии тромбоцитов осуществляли с помощью сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония) при увеличении $\times 2000$. Адгезивную способность поверхности материалов оценивали по индексу деформации тромбоцитов, который рассчитывали по формуле:

$$\text{Индекс деформации} = (\text{Количество типа I} \times 1 + \text{количество типа II} \times 2 + \text{количество типа III} \times 3 + \text{количество типа IV} \times 4 + \text{количество типа V} \times 5) / \text{общее количество тромбоцитов}.$$

Изучение адгезии эндотелиальных клеток к поверхности матриц методом СЭМ

Пробоподготовка клеточно-заселенных образцов графтов включала фиксацию образцов в 1%-ом растворе глutarового

альдегида (Sigma Aldrich, США) с последующей постфиксацией в растворе 1%-го тетраоксида осмия (Serva Electrophoresis, Германия). Далее осуществляли дегидратацию образцов в спиртах восходящей концентрации от 50 до 90%. После процесса досушивания в термостате при температуре 37°C образцы монтировали на специальные столики и методом ионного распыления формировали на их поверхности токопроводящее (золото-палладиевое) покрытие толщиной до 30 нм, используя вакуумный пост Emitech SC 7640 (Quorum Technologies, Англия). Исследование поверхности образцов проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония).

Оценка проходимости сосудистых графтов, имплантированных в брюшную аорту крыс

Для выявления наиболее действенного сочетания амина и RGD-содержащего пептида, использованных для модифицирования полимерных графтов, сосудистые протезы PNBV/PCL $\varnothing 1,5 \text{ мм}$, немодифицированные и модифицированные различными RGD-пептидами, имплантировали в брюшную часть аорты самцов крыс популяции Wistar массой тела 400–450 г сроком на 1 и 3 мес. Опыты проводили с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, регламентированных требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986). Крыс содержали при свободном доступе к пище и воде на рационе питания. Введение животных в наркоз осуществляли 3%-ым изофлураном, операцию проводили при ингаляционном наркозе 1,5%-ым изофлураном. Сосудистые протезы PNBV/PCL ($n=12$) и PNBV/PCL/RGD [A1P1 ($n=12$); A1P2 ($n=12$); A1P3 ($n=12$); A2P1 ($n=12$); A2P2 ($n=12$); A2P3 ($n=12$)] диаметром 1,5 мм и длиной 10 мм имплантировали в брюшную часть аорты по принципу «конец в конец». Для наложения анастомозов использовали нить Prolene 8-0. Для ушивания мягких тканей передней брюшной стенки применяли Лавсан 4/0.

По истечении срока имплантации проведено гистологическое исследование срезов эксплантированных сосудистых протезов с прилежащими участками аорты. Окрашивание срезов осуществляли гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия), по Ван-Гизону (BioVitrum, Россия), орсеином (BioVitrum, Россия), ализариновым красным С (ЛенРеактив, Россия) и ядерным флуоресцентным красителем Dapi (Sigma, США).

Иммунофлуоресцентное исследование графтов проводили методом сканирующей лазерной микроскопии на микроскопе LSM 700 (Carl Zeiss, Германия) с предварительной окраской специфическими флуоресцентными антителами на CD 34, CD 31, vWF, collagen I и IV типа.

Результаты и обсуждение

Результаты физико-механических испытаний показали статистически значимое снижение прочностных свойств графтов после модификации RGD вне зависимости от вида использованного линкера и пептида (табл. 1). Снижение прочностных свойств относительно немодифицированных аналогов наблюдали как по силе, так и по напряжению. Прочность сосудистых графтов с A1 снижалась в среднем в 4,1 раза относительно немодифицированных аналогов и в 2,6 раза – относительно прочности *a.mammaria* ($p<0,05$). Прочность графтов с A2 снизилась в 3,2 раза относительно немодифицированных аналогов и в 2 раза – относительно прочности *a.mammaria* ($p<0,05$). Сила, приложенная к образцу до начала его разрушения, снизилась в графтах с A1 в среднем в 3,2 раза, с A2 – в среднем в 2,4 раза относительно немодифицированных аналогов, но статистически значимо не отличалась от значений *a.mammaria*. В графтах

с А2 сила, приложенная к образцу до начала разрушения, была в 2,4 раза ниже, чем в немодифицированных аналогах ($p<0,05$), но статистически значимо не отличалась от *a.mammaria*.

Жесткость полимерных графтов, выраженная через модуль Юнга, не менялась после проведенного модифицирования и была почти в 9 раз выше, чем у *a.mammaria* (табл. 1).

Таблица 1. Физико-механические свойства полимерных графтов
Table 1. Physico-mechanical properties of polymer grafts

Вид образца	<i>n</i>	Предел прочности, МПа <i>M</i> (25-75%) <i>min-max</i>	Сила, приложенная к образцу до начала разрушения, Н <i>M</i> (25-75%) <i>min-max</i>	Относительное удлинение, % <i>M</i> (25-75%) <i>min-max</i>	<i>E</i> _{мод} , МПа <i>M</i> (25-75%) <i>min-max</i>
<i>A.mammaria</i>	6	2,48 (1,36-3,25) 1,07-6,52	0,92 (0,59-1,72) 0,39-2,82	29,72 (23,51-39,62) 22,0-50,88	2,42 (1,87-3,19) 1,53-3,34
PHBV/PCL	6	3,85 (2,88-4,54) 2,38-4,62	3,05 (2,59-3,34) 2,30-3,69 #	102,7 (79,37-106,3) 74,92-119,23 #	21,8 (19,2-25,2) 18,2-27,5 #
A1P1	6	1,29 (0,65-1,42) 0,51-1,58*	1,49 (0,67-1,59) 0,53-1,74*	127,39 (31,5-135,52) 17,23-182,52	21,4 (10,2-24,8) 8,46-25,3 #
A1P2	6	0,81 (0,77-1,1) 0,68-1,2* #	0,69 (0,67-1,15) 0,61-1,21*	83,76 (81,2-132,8) 31,47-154,3 #	11,8 (11,1-17,5) 9,64-18,3* #
A1P3	6	0,72 (0,45-0,89) 0,3-1,0* #	0,64 (0,42-0,9) 0,28-0,97*	84,0 (17,26-99,83) 9,19-148,9	8,11 (6,86-12,4) 5,05-12,7* #
A2P1	6	1,2 (1,14-1,22) 1,1-1,56*	1,33 (1,29-1,49) 1,16-1,68*	65,73 (65,03-121,46) 27,53-155,63 #	22,1 (21,5-24,6) 20,7-24,9 #
A2P2	6	1,21 (1,21-1,23) 1,14-1,26*	1,26 (1,25-1,27) 1,24-1,39*	109,93 (93,28-127,23) 86,47-132,54 #	22,9 (21,1-23,1) 21,0-23,3 #
A2P3	6	1,18 (1,03-1,6) 1,02-1,79* #	1,26 (1,13-1,74) 1,11-1,76*	136,74 (84,43-181,15) 76,32-198,09 #	19,4 (18,6-24,5) 17,9-27,6 #

Примечание: * $p<0,05$ относительно PHBV/PCL; # $p<0,05$ относительно *a.mammaria*.
Note: * $p<0,05$ relative to PHBV / PCL; # $p<0.05$ relative to *a.mammaria*.

Степень гемолиза эритроцитов после контакта с модифицированными и немодифицированными графтами во всех группах не превышала 2%, что свидетельствует о высокой гемосовместимости материала.

Вне зависимости от линкера между графтами с различной конфигурацией RGD статистически значимых различий по степени гемолиза не установлено.

При проведении СЭМ поверхности нетканых матриксов после контакта с тромбоцитами выявлено, что вне зависимости от конфигурации RGD на поверхности графтов А1 определяли наибольшее количество тромбоцитов относительно остальных исследуемых образцов. Активация тромбоцитов после контакта с поверхностью графтов, модифицированных RGD, превалировала на нетканых матриксах А1Р1, А1Р2, А1Р3 (табл. 2).

Таблица 2. Индекс деформации тромбоцитов и процентное распределение типов тромбоцитов
Table 2. Platelet deformation index and percentage distribution of platelet types

Вид графта	Соотношение типов тромбоцитов, %					Индекс деформации <i>M</i> (25-75%)
	I	II	III	IV	V	
PHBV/PCL	0	15.4	73.1	9.6	1.9	2,7 (1,0-3,0)
A1P1	5.6	36.1	25	30.6	2.8	2,5 (2,0-3,0)
A1P2	1.5	11.4	50	31.4	5.7	3,31 (3,0-3,7)*
A1P3	0	10.8	43.1	30.7	15.4	3,7 (3,4-4,5)*
A2P1	3.1	31.3	28.1	15.6	21.9	2,6 (1,0-3,7)
A2P2	0	65.5	24.2	3.4	6.9	1,3 (0,0-2,2)
A2P3	4.8	28.6	40.5	7.1	19.0	2,9 (2,5-4,0)

Примечание: * $p<0,05$ относительно значений немодифицированного PHBV/PCL графта.
Note: * $p<0,05$ relative to the values of unmodified PHBV/PCL graft.

Спустя трое суток культивирования на поверхности образцов A2P3 эндотелиальных клеток было в 6 раз больше, чем на других матриксах. Доля погибших клеток на немодифицированных матриксах составила 76,5%, на модифицированных RGD она варьировала от 0 до 8,9%. При этом на поверхности RGD модифицированных матриксов жизнеспособными оставались

90%, тогда как на поверхности немодифицированных аналогов не более 20% клеток.

Сканирующая электронная микроскопия образцов после культивирования с эндотелиальными клетками показала, что вне зависимости от вида линкера (A1 или A2) модификация P3 имела более выраженный эффект в плане клеточной адгезии (рис. 1).

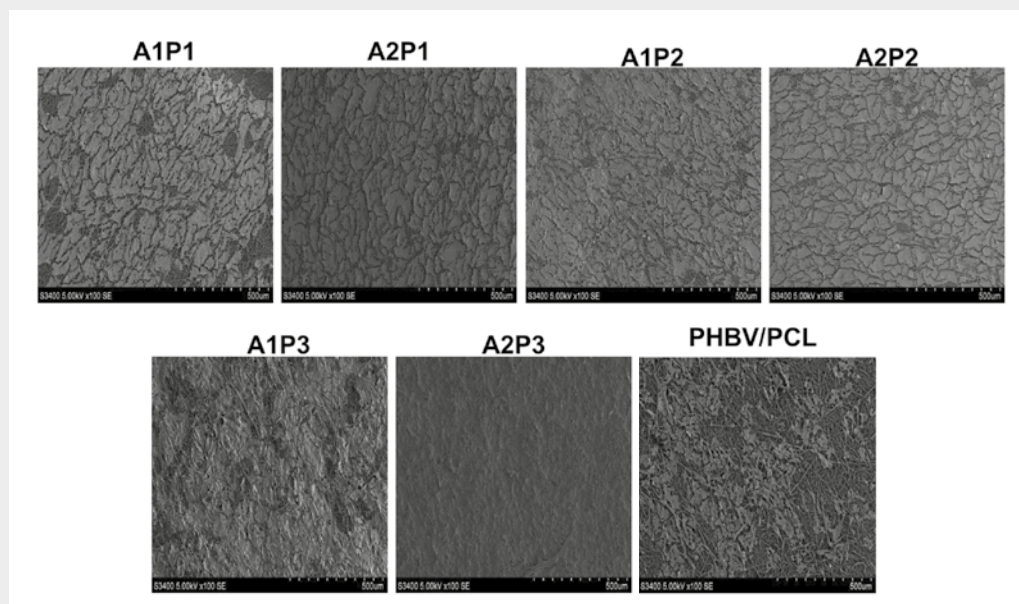


Рис. 1. СЭМ: адгезия колониеформирующих эндотелиальных клеток после 3 суток культивирования на поверхности немодифицированных и модифицированных RGD-пептидами нетканых матриксов

Fig. 1. SEM: adhesion of colony-forming endothelial cells after 3 days of cultivation on the surface of unmodified and modified RGD-peptides non-woven matrices

По результатам гистологического и иммунофлуоресцентного исследований эксплантированных сосудистых протезов выявлено, что спустя 1 мес. имплантации два из шести графтов PHBV/PCL оказались с обтурирующим тромбом (33,3%). В оставшихся 66,7% проходимых графтов клеточность стенки умеренная. Кальций не обнаружен. Спустя 3 мес. имплантации процент проходимых немодифицированных графтов по-прежнему составлял 66,7%. При этом в половине проходимых графтов определены отложения кальция под неоинтимой (табл. 3).

По результатам гистологического исследования эксплантированных графтов установлено, что графты A2P1 и A2P3 были проходимы в 100% случаев как через 1 мес., так и через 3 мес. имплантации. При этом графты A2P1 и A2P3 демонстрировали 100%-ю проходимость, качественную эндотелизацию, клеточность стенки и меньшую склонность к кальцификации.

Иммунофлуоресцентное исследование определило явное превосходство сосудистых графтов с длинным линкером A2 в плане стимулирования формирования зрелого эндотелия и отложения коллагена IV типа (рис. 2).

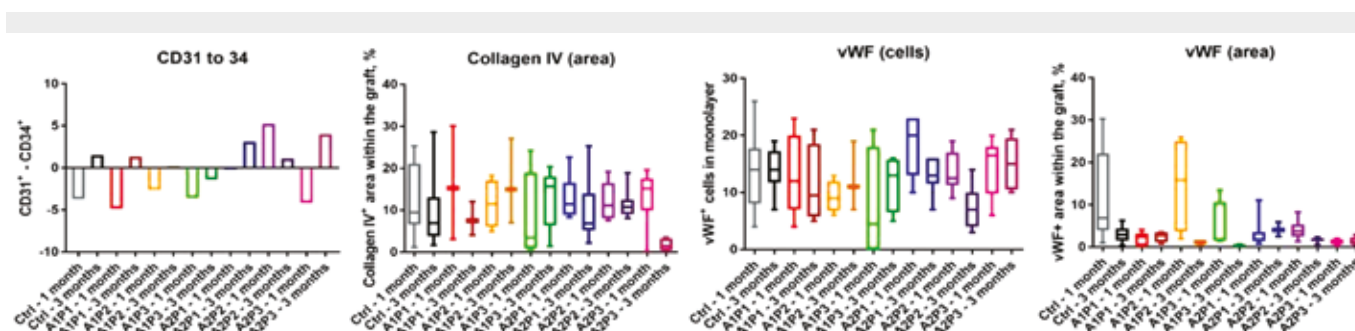


Рис. 2. Количественный анализ изображений конфокальной микроскопии эксплантированных образцов сосудистых графтов, окрашенных на CD31, CD34, внутриклеточный и субэндотелиальный фактор фон Виллебранда vWF, коллаген IV типа

Fig. 2. Quantitative analysis of images of confocal microscopy of explanted vascular grafts samples stained with CD31, CD34, intracellular and subendothelial von Willebrand factor vWF, type IV collagen

Таблица 3. Наличие/отсутствие кальция в стенке графтов на разных сроках имплантации, %

Table 3. The presence/absence of calcium in the wall of grafts at different periods of implantation, %

Графт	1 мес.	3 мес.
PHBV/PCL	0/100	50/50
A1P1	33,3/66,7	33,3/66,7
A1P2	33,3/66,7	50/50
A1P3	0/100	50/50
A2P1	0/100	33,3/66,7
A2P2	50/50	50/50
A2P3	0/100	33,3/66,7

Выводы

Таким образом, биодеградируемые сосудистые протезы PHBV/PCL/RGD по прочности и силе, приложенной к образцу до начала разрушения, больше соответствовали *a.mammaria*, чем их немодифицированные аналоги. Более длинный линкер 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамин значимо увеличил биодоступность RGD-пептидов. Сосудистые протезы с вариантами модифицирования A2P1 и A2P3 демонстрировали лучшие результаты в плане адгезии и поддержания жизнеспособности эндотелиальных клеток *in vitro*, обладали высокой проходимостью после имплантации в сосудистое русло мелких лабораторных животных и качественной эндотелизацией внутренней поверхности, меньшей склонностью к кальцификации.

Полученные результаты определяют пригодность модифицирования пептидами RGDK или c[RGDFK] поверхности биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра.

Литература

1. Бокерия Л.А., Милевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2018:252.

2. Taggart D.P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(4):427–430. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21.

3. Fisher M.B., Mauck R.L. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Engineering Part B Reviews*. 2013;19(1):1–13. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0723.

4. Ren X., Feng Y., Guo J., Wang H., Li Q., Yang J., et al. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chemical Society Reviews*. 2015;44(15):5680–5742. DOI: 10.1039/c4cs00483c.

5. Wang F., Li Y., Shen Y., Wang A., Wang S., Xie T. The functions and applications of RGD in tumor therapy and tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(7):13447–13462. DOI: 10.3390/ijms140713447.

6. Aye S.S., Li R., Boyd-Moss M., Long B., Pavuluri S., Bruggeman K., et al. Scaffolds formed via the non-equilibrium supramolecular assembly of the synergistic ECM peptides RGD and PHSRN demonstrate improved cell attachment in 3D. *Polymers*. 2018;10(7):690. DOI: 10.3390/polym10070690.

7. Harburger D.S., Calderwood D.A. Integrin signaling at a glance. *J. Cell Sci*. 2009;122(2):159–163. DOI: 10.1242/jcs.018093.

8. Liu H., Li X., Niu X., Zhou G., Li P., Fan Y. Improved hemocompatibility and endothelialization of vascular grafts by covalent immobilization of

sulfated silk fibroin on poly (lactic-co-glycolic acid) scaffolds. *Biomacromolecules*. 2011;12(8):2914–2924. DOI: 10.1021/bm200479f.

9. Gabriel M., van Nieuw Amerongen G.P., van Hinsbergh V.W., Amerongen A.V., Zentner A. Direct grafting of RGD-motif-containing peptide on the surface of polycaprolactone films. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed*. 2006;17(5):567–577.

10. Lin H.B., Cooper S.L. Synthesis and Cell-Adhesion Properties of Polyurethanes Containing Covalently Grafted RGD-Peptides. *Advanced Biomaterials in Biomedical Engineering and Drug Delivery Systems*. 1996:198–202.

11. Parniak M.A., Lange G., Viswanatha T. Quantitative determination of monosubstituted guanidines: a comparative study of different procedures. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 1983;7(4):267–276.

12. Arimura S., Kawahara K., Biswas K.K., Abeyama K., Tabata M., Shimoda T., et al. Hydroxyapatite formed on/in agarose gel induces activation of blood coagulation and platelets aggregation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2007;81(2):456–461.

13. Jung F., Braune S., Lendlein A. Haemocompatibility testing of biomaterials using human platelets. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2013;53(12):97–115. DOI: 10.3233/CH-2012-1579.

14. Matveeva V., Khanova M., Sardin E., Antonova L., Barbarash O. Endovascular interventions permit isolation of endothelial colony-forming cells from peripheral blood. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):34–53. DOI: 10.3390/ijms19113453.

15. Shen X., Su F., Dong J., Fan Z., Duan Y., Li S. In vitro biocompatibility evaluation of bioresorbable copolymers prepared from L-lactide, 1, 3-trimethylene carbonate and glycolide for cardiovascular applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2015;26(8):497–514. DOI: 10.1080/09205063.2015.1030992.

References

1. Bokeria L.A., Milevskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. Cardiovascular Surgery 2017. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. Moscow: NIMISSH named after A.N. Bakulev Ministry of Health of the Russian Federation; 2018:252 (In Russ.).

2. Taggart D.P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013;2(4):427430. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21.

3. Fisher M.B., Mauck R.L. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Engineering Part B Reviews*. 2013;19(1):1–13. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0723.

4. Ren X., Feng Y., Guo J., Wang H., Li Q., Yang J., et al. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chemical Society Reviews*. 2015;44(15):5680–5742. DOI: 10.1039/c4cs00483c.

5. Wang F., Li Y., Shen Y., Wang A., Wang S., Xie T. The functions and applications of RGD in tumor therapy and tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(7):13447–13462. DOI: 10.3390/ijms140713447.

6. Aye S.S., Li R., Boyd-Moss M., Long B., Pavuluri S., Bruggeman K., et al. Scaffolds formed via the non-equilibrium supramolecular assembly of the synergistic ECM peptides RGD and PHSRN demonstrate improved cell attachment in 3D. *Polymers*. 2018;10(7):690. DOI: 10.3390/polym10070690.

7. Harburger D.S., Calderwood D.A. Integrin signaling at a glance. *J. Cell Sci*. 2009;122(2):159–163. DOI: 10.1242/jcs.018093.

8. Liu H., Li X., Niu X., Zhou G., Li P., Fan Y. Improved hemocompatibility and endothelialization of vascular grafts by covalent immobilization of sulfated silk fibroin on poly (lactic-co-glycolic acid) scaffolds. *Biomacromolecules*. 2011;12(8):2914–2924. DOI: 10.1021/bm200479f.

9. Gabriel M., van Nieuw Amerongen G.P., van Hinsbergh V.W., Amerongen A.V., Zentner A. Direct grafting of RGD-motif-containing peptide-

- on the surface of polycaprolactone films. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2006;17(5):567–577.
10. Lin H.B., Cooper S.L. Synthesis and Cell-Adhesion Properties of Polyurethanes Containing Covalently Grafted RGD-Peptides. *Advanced Biomaterials in Biomedical Engineering and Drug Delivery Systems*. 1996:198–202.
11. Parniak M.A., Lange G., Viswanatha T. Quantitative determination of monosubstituted guanidines: a comparative study of different procedures. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 1983;7(4):267–276.
12. Arimura S., Kawahara K., Biswas K.K., Abeyama K., Tabata M., Shimoda T., et al. Hydroxyapatite formed on/in agarose gel induces activation of blood coagulation and platelets aggregation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2007;81(2):456–461.

Информация о вкладе авторов

Кривкина Е.О. — изготовление биodeградируемых сосудистых графтов, гистологическое исследование эксплантированных образцов, описание полученных результатов, написание статьи.

Сильников В.Н. — модифицирование графтов RGD-пептидами, описание материалов и методов, описание результатов химической модификации графтов в статье.

Мионов А.В. — имплантация сосудистых графтов в аорту крыс, выведение животных из эксперимента, описание методов имплантации в статье.

Великанова Е.А. — проведение иммунофлуоресцентного исследования, статистический анализ полученных данных, описание результатов в статье.

Сведения об авторах

Кривкина Евгения Олеговна*, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-2500-2147.

E-mail: leonora92@mail.ru.

Сильников Владимир Николаевич, д-р хим. наук, заведующий лабораторией органического синтеза, Институт химической биологии и фундаментальной медицины. ORCID 0000-0002-7100-8953.

E-mail: v.silnikov@mail.ru.

Мионов Андрей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-8846-5077.

E-mail: miroav@kemcardio.ru.

Великанова Елена Анатольевна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1079-1956.

E-mail: veliea@kemcardio.ru.

Сенокосова Евгения Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-9430-937X.

E-mail: sergea@kemcardio.ru.

Глушкова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4114-505X.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

13. Jung F., Braune S., Lendlein A. Haemocompatibility testing of biomaterials using human platelets. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;53(12):97–115. DOI: 10.3233/CH-2012-1579.
14. Matveeva V., Khanova M., Sardin E., Antonova L., Barbarash O. Endovascular interventions permit isolation of endothelial colony-forming cells from peripheral blood. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):34–53. DOI: 10.3390/ijms19113453.
15. Shen X., Su F., Dong J., Fan Z., Duan Y., Li S. In vitro biocompatibility evaluation of bioresorbable copolymers prepared from L-lactide, 1,3-trimethylene carbonate and glycolide for cardiovascular applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2015;26(8):497–514. DOI: 10.1080/09205063.2015.1030992.

Сенокосова Е.А. — проведение клеточного эксперимента, статистический анализ результатов клеточного эксперимента, описание результатов в статье.

Глушкова Т.В. — исследование образцов методом сканирующей электронной микроскопии, описание результатов в статье.

Акентьева Т.Н. — проведение экспериментов по оценке гемосовместимости матриц до и после модифицирования, анализ полученных данных, описание результатов в статье.

Кудрявцева Ю.А. — оценка гемосовместимости графтов, статистический анализ полученных данных, описание результатов в статье, экспертиза корректности отображения материала в статье.

Антонова Л.В. — проведение клеточного эксперимента, статистический анализ полученных данных, разработка концепции и дизайна статьи, написание статьи, экспертиза корректности отображения материала в статье.

Information about the authors

Evgeniya O. Krivkina*, Junior Research Scientist, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-2500-2147.

E-mail: leonora92@mail.ru.

Vladimir N. Silnikov, Dr. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine. ORCID 0000-0002-7100-8953.

E-mail: v.silnikov@mail.ru.

Andrey V. Mironov, Junior Research Scientist, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-8846-5077.

E-mail: miroav@kemcardio.ru.

Elena A. Velikanova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1079-1956.

E-mail: veliea@kemcardio.ru.

Evgeniya A. Senokosova, Junior Research Scientist, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9430-937X.

E-mail: sergea@kemcardio.ru.

Tatyana V. Glushkova, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4114-505X.

E-mail: glushtv@kemcardio.ru.

Tatyana N. Akentieva, Junior Research Scientist, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-0033-9376.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Кудряцева Юлия Александровна, д-р биол. наук, заведующая отделом экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6134-7468.

E-mail: kudrua@kemcardio.ru.

Антонова Лариса Валерьевна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-8874-0788.

E-mail: antonova.la@mail.ru.

Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-0033-9376.

E-mail: akentn@kemcardio.ru.

Yulia A. Kudryavtseva, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6134-7468.

E-mail: kudrua@kemcardio.ru.

Larisa V. Antonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-8874-0788.

E-mail: antonova.la@mail.ru.

Поступила 08.05.2019
Received May 08, 2019

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕНОЗНЫХ КОНДУИТОВ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ

Ю.Ю. Вечерский¹, Д.В. Манвелян^{1*}, Н.В. Крахмаль²,
В.В. Затолокин¹, С.В. Гусакова², А.Н. Дзюман²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Актуальность. Морфофункциональная целостность структур стенки венозного кондуита при коронарном шунтировании является гарантом функционирования аутовенозных шунтов в отсроченном периоде. Выделение вены в лоскуте с окружающими тканями обеспечивает минимальное воздействие на вену с лучшими результатами в отдаленном периоде, но увеличивает риск раневых осложнений. Эндоскопическое выделение вены способствует значимому снижению раневых осложнений, но, по литературным данным, может отрицательно сказываться на проходимости шунтов вследствие влияния механических манипуляций и воздействия углекислого газа. Ранее нами был разработан метод эндоскопического выделения вены в лоскуте с окружающими тканями, не требующий инсuffляции углекислого газа.

Цель исследования: оценка морфофункциональных изменений фрагментов вен, выделенных оригинальным эндоскопическим методом, по сравнению с традиционным открытым забором.

Материал и методы. На исследование отправлялись фрагменты большой подкожной вены после эндоскопического и открытого выделения. Из доступа в области колена открыто выделялся фрагмент вены 3–5 см, который использовался затем для биопсии контрольной группы. Далее вена выделялась эндоскопически, фрагменты этой части вены вошли в исследуемую группу. Проводилась световая микроскопия с окраской гематоксилином и эозином для оценки структурной целостности стенки вен, а также иммуногистохимическое определение экспрессии CD 31 и Е-кадгерина для оценки жизнеспособности и функциональности эндотелия.

Результаты. По данным гистологического исследования, в сегментах, выделенных эндоскопическим путем, отмечен более сохранный эндотелий, по данным иммуногистохимии, более жизнеспособный эндотелий.

Ключевые слова:	коронарное шунтирование, минимально инвазивная хирургия, эндоскопия, морфология, иммуногистохимия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Вечерский Ю.Ю., Манвелян Д.В., Крахмаль Н.В., Затолокин В.В., Гусакова С.В., Дзюман А.Н. Морфофункциональное состояние венозных кондуитов после эндоскопического выделения. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):138–145. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-138-145

MORPHO-FUNCTIONAL CONDITION OF VENOUS CONDUITS AFTER ENDOSCOPIC HARVESTING

Yury Yu. Vecherskiy¹, David V. Manvelyan^{1*}, Nadezhda V. Krakhmal²,
Vasiliy V. Zatolokin¹, Svetlana V. Gusakova², Anna N. Dzyuman²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Background. The morpho-functional integrity of the structures of the wall of the venous conduit during coronary artery bypass grafting is the guarantor of the functioning of autovenous bypass grafts in the long-term period. Allocating a vein in a flap with surrounding tissues ensures minimal effect on the vein with better results in the long-term, but it increases the risk of wound complications. Endoscopic vein harvesting contributes to a significant reduction in wound complications. However, according to literary data, this technique can negatively affect the bypass grafts passability due to the effects of mechanical manipulations and exposure to carbon dioxide. Previously, we developed a method for the endoscopic vein extraction in a flap with surrounding tissues that does not require carbon dioxide insufflation.

Aim. The aim of the study was to assess the morphological and functional changes in the vein fragments harvested by the new original endoscopic method compared to the traditional open harvesting technique.

Material and Methods. The fragments of the great saphenous vein were studied after endoscopic and open harvesting. From the access in the knee area, a 3–5 cm fragment of the vein was openly harvested and was then used for the biopsy in the control group. Next, the vein was harvested endoscopically and the fragments of this part of the vein comprised the study group. Light microscopy of the sections, stained with hematoxylin and eosin, was performed to assess the structural integrity of the venous walls; the expression of CD 31 and E-Cadherin was determined immunohistochemically to assess the viability and function of the endothelium.

Results. The results of histological study suggested that the endothelium was more intact in the segments harvested endoscopically; moreover, immunohistochemistry data showed that the endothelium was more viable in these segments.

Keywords:	coronary artery bypass surgery, minimally invasive surgery, endoscopy, morphology, immunohistochemistry.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Vecherskiy Yu.Yu., Manvelyan D.V., Krakhmal N.V., Zatolokin V.V., Gusakova S.V., Dzyuman A.N. Morpho-Functional Condition of Venous Conduits after Endoscopic Harvesting. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):138–145. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-138-145

Актуальность

Основной проблемой использования аутовенозных шунтов являются более низкие долгосрочные показатели проходимости и клинические результаты по сравнению с аутоартериальными шунтами [1]. На показатели проходимости аутовенозных шунтов большое влияние оказывает целостность структур венозной стенки [2]. Но не только морфологическая целостность, но и функциональная жизнеспособность венозного кондуита лежат в основе длительного функционирования аутовенозных шунтов. Оценка функциональной жизнеспособности осуществляется с помощью определения активности различных структур эндотелия, имеющих решающее значение в функционировании сосуда, таких как фактор Виллебранда, кавеолин, кадгерин, CD 31, CD 34, эндотелиальная синтаза оксида азота.

Выделение вены в лоскуте с окружающими тканями способствует минимальному механическому воздействию на вену, что отражается в лучшей сохранности структур стенки вены, но вместе с тем увеличивает высокий риск раневых осложнений [3].

Эндоскопическое выделение вены способствует значимому снижению раневых осложнений, но, несмотря на это, не гарантирует удовлетворительную проходимость шунта в послеоперационном периоде, что связано с определенными техническими особенностями данного метода. Хирургические манипуляции над веной, имеющие место при эндоскопическом выделении, включают механическую тягу вены при движении ретрактора, термическое коагуляционное повреждение боковых притоков и адвентиции. Подобные воздействия приводят к повреждению и снижению антитромботических свойств эндотелия, увеличению риска вазоспазма и тромбоза [2].

Одним из потенциальных недостатков закрытых систем также является инсуффляция углекислого газа, поскольку давление, возникающее при этом в туннеле, способствует застою крови и формированию пристеночных сгустков, а кислая среда может привести к нарушению функции эндотелия [4, 5]. Кроме того, при инсуффляции углекислого газа возможен отрыв мелких ветвей с развитием кровоизлияний в стенку вены [5].

Снижение жизнеспособности и функциональности эндотелия при эндоскопическом выделении с инсуффляцией углекислого газа было продемонстрировано L.J. Rousou и соавт., которые провели качественный и количественный анализ жизнеспособности и функциональности эндотелия вен, выделенных эндоскопическим и открытым способом при помощи иммунофлуоресцентного анализа, вестерн-блоттинга и многофотонной визуализации. Тогда как многофотонная визуализация не выявила грубых повреждений эндотелия при любом из способов выделения, иммунофлуоресцентный анализ продемонстрировал низкую жизнеспособность и функциональность эндотелия вен, выделенных эндоскопически. Сегменты вен эндоскопического выделения при сравнительном анализе имели меньшую эстеразную активность (высокие значения свидетельствуют о жизнеспособности эндотелия), флуоресценцию кавеолина, эндотелиальной синтазы оксида азота и фактора Виллебранда, которые непосредственно участвуют в жизнедеятельности эндотелия [2]. Данное исследование подтвердило важность не только гистологической, но и функциональной оценки.

Первостепенное значение имеет разработка как адекватного инструментария, так и воспроизводимой техники эндоскопического забора кондуита для преодоления этих недостатков [4]. Ранее нами был разработан и предложен оригинальный метод эндоскопического выделения вены в лоскуте с окружающими тканями, не требующий инсуффляции углекислого газа [6].

Цель данного исследования: оценка морфологических изменений и функционального состояния фрагментов вен, выделенных по оригинальной методике, по сравнению с традиционным выделением путем световой микроскопии и иммуногистохимического анализа.

Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование, включающее 62 фрагмента вен, полученных от 31 пациента. При определении объема выборки мы ориентировались на исследование M.H. Nezafati и соавт., которые статистическими методами определили мощность исследования в 30 случаях [7]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, информированное согласие получено от каждого пациента. Забор вен на исследование осуществлялся у пациентов без венозной недостаточности, отеков нижних конечностей различного генеза. Исключались пациенты с патологией и аномалией подкожных вен, которые были верифицированы по данным УЗИ.

Выделение венозных кондуитов. Эндоскопическое выделение вен проводилось по разработанной оригинальной методике, использовалась открытая эндоскопическая система Karl Storz, выделение вены осуществлялось в лоскуте с окружающими тканями с помощью устройства Liga Sure. Для этого вначале выполнялся поперечный разрез на уровне колена в проекции большой подкожной вены (БПВ). Под прямым зрительным контролем традиционным способом выделялся фрагмент подкожной вены 3–5 см, формировались карманы над БПВ, куда

заводился ретрактор, затем эндоскопическим путем осуществлялось выделение вены. Маркировался сегмент открытого выделения, а также смежный с ним сегмент эндоскопического выделения.

Таким образом, на морфологическое и иммуногистохимическое исследование отправлялись интактные сегменты без предварительной гидравлической дилатации. Выделение венозных кондуитов проводилось опытным хирургом (более 100 случаев выделения).

Подготовка препаратов. Материал фиксировался в 10%-м растворе формалина, забуференным гидрофосфатом натрия. Вырезка, проводка, заливка материала в парафин, а также изготовление гистологических препаратов осуществлялись с использованием стандартных методик. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа Carl Zeiss Axio Lab. A1 (Германия). Определялась морфологическая жизнеспособность эндотелия (нормальный, растянутый или отслоенный), целостность эндотелиальной выстилки (очаговые и диффузные зоны дезэндотелизации). Анализировались случаи надрывов интимы в вертикальном и/или горизонтальном направлениях, наличие адгезии форменных элементов крови и пристеночных тромбов, повреждения меди и адвентиции, наличие отека стенки вены.

Иммуногистохимический анализ исследуемых образцов сегментов вен проводился по стандартной методике с использованием полностью автоматизированного иммуногистохимического анализатора Bond-maX (Leica Biosystems). Применялись моноклональные антитела CD 31 (мембранное окрашивание, Clone 1A 10, Leica Bond) и E-кадгерина (мембранно-цитоплазматическое окрашивание, Clone 36 B5, Leica Bond). Оценка экспрессии E-кадгерина и CD 31 проводилась на основе классификации интенсивности экспрессии маркера (слабая, умеренная и выраженная экспрессия маркера в клетках эндотелия); определялся процент эндотелиальных клеток с позитивной экспрессией маркера (количество клеток с позитивной экспрессией к общему количеству клеток эндотелия в представленном срезе, увеличение $\times 400$).

Фотографирование гистологических срезов исследуемых препаратов осуществлялось с применением светового микроскопа Leica DM 500 ICC 50 E с использованием программного обеспечения LEICA Application Suite (LAS) EZ (Version 3.4).

Анализ данных проводился в статистическом пакете R-project. Полученные количественные данные, не имеющие нормального распределения, выражены в виде медианы и квартилей, а качественные – в виде значений и процентов. Статистическая значимость проверялась с помощью критерия Мак-Немара для зависимых переменных. Статистическая значимость достигалась при значении $p < 0,05$.

Результаты

Основные результаты морфологического и иммуногистохимического исследования представлены в таблице.

При сравнительном анализе морфологически неизмененный жизнеспособный эндотелий чаще встречался в группе эндоскопического выделения вены, однако эта разница не достигла статистической значимости ($p = 0,07$). Сегменты вен открытого выделения демонстрировали преимущественно «растянутый» эндотелий (рис. 1А). Гораздо реже в обеих группах встречалось отслоение эндотелия (рис. 1В). Повреждения эндотелия имели преимущественно очаговый характер и были сопоставимы в обеих группах, при этом отмечалась тенденция к их снижению в эндоскопической группе.

Таблица. Результаты морфологического и иммуногистохимического исследований сегментов вен открытого и эндоскопического выделения
Table. The results of morphological and immunohistochemical studies of vein segments of open and endoscopic harvesting

Параметры		Открытое выделение	Эндоскопическое выделение	<i>p</i>
Морфология эндотелия, <i>n</i> (%)	неизмененный	9 (29,03)	17 (54,83)	0,07044
	растянутый	19 (61,29)	13 (41,93)	0,1138
	отслоенный	3 (9,677)	1 (3,225)	0,4795
Характер повреждения эндотелия, <i>n</i> (%)	отсутствует	17 (54,83)	21 (67,74)	0,3865
	очаговый	14 (45,16)	9 (29,03)	0,2673
	диффузный	0 (0)	1 (3,225)	1
Надрывы интимы в вертикальном и горизонтальном направлениях, <i>n</i> (%)		14 (45,16)	12 (38,70)	0,2113
Отек стенки вены, <i>n</i> (%)		6 (19,35)	2 (6,451)	0,2888
Адгезия форменных элементов, <i>n</i> (%)		1 (3,225)	6 (19,35)	0,07364
Повреждение меди и адвентиции, <i>n</i> (%)		9 (29,03)	4 (12,90)	0,1824
Формирование пристеночных тромбов, <i>n</i> (%)		0 (0)	0 (0)	1
Интенсивность экспрессии CD 31, <i>n</i> (%):	слабая	3 (9,677)	1 (3,225)	0,0396
	умеренная	10 (32,25)	4 (12,90)	
	выраженная	18 (58,06)	26 (83,87)	
Распространенность экспрессии CD 31 (%)		80 (45; 94)	80 (60; 90)	0,4449
Интенсивность экспрессии Е-кадгерина, <i>n</i> (%)	слабая	14 (45,16)	12 (38,70)	0,8066
	умеренная	11 (35,48)	14 (45,16)	
	выраженная	6 (19,35)	5 (16,12)	
Распространенность экспрессии Е-кадгерина, (%)		30 (15; 50)	40 (20; 45)	0,5159

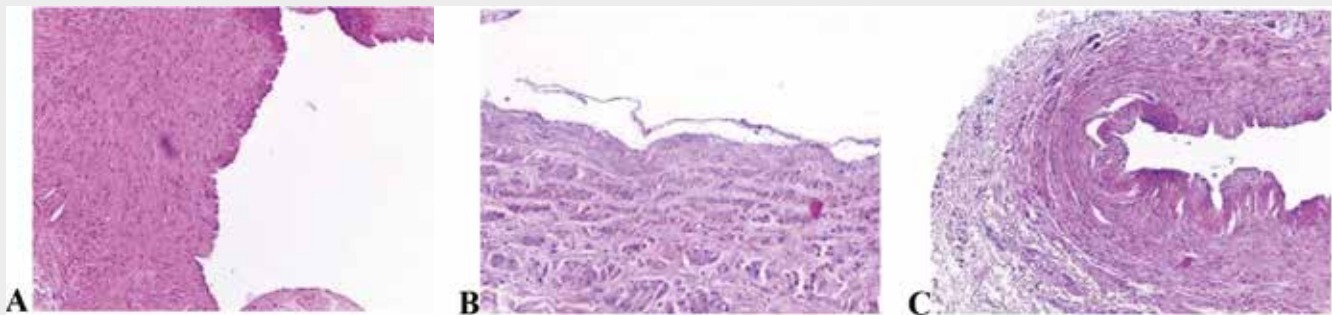


Рис. 1. Морфологические изменения эндотелия: А – растяжение эндотелия с формированием «зубчиков»; x200; В – отслоение эндотелия; x400; С – надрывы внутреннего слоя; x100

Fig. 1. Morphological changes in the endothelium: А – stretching of the endothelium with the formation of 'teeth'; 200-fold magnification; В – endothelial detachment; 400-fold magnification; С – intima tears; 100-fold magnification

Различные повреждения и надрывы интимы в вертикальном и горизонтальном направлениях встречались в 45,16% случаях открытого выделения и в 38,70% случаях эндоскопического выделения (рис. 1С).

При эндоскопическом выделении чаще наблюдались случаи адгезии форменных элементов крови, но разница не достигла статистической значимости ($p=0,07$). С другой стороны, ни в одной из групп не отмечено формирования пристеночных тромбов, что свидетельствует об отсутствии грубых повреждений эндотелия.

Отдельные повреждения адвентиции и меди в нашем исследовании встречались редко, поэтому было принято решение их объединить. Они имели место в 9 случаях открытого выделения и в 4 случаях эндоскопического выделения (рис. 2).

По результатам иммуногистохимического исследования выраженная экспрессия CD 31 встречалась преимущественно при эндоскопическом выделении, что можно воспринимать неоднозначно, так как интенсивная экспрессия CD 31 может наблюдаться и при повреждениях эндотелия (компенсаторная гиперэкспрессия в жизнеспособных эндотелиоцитах). Поэтому важно, наряду с определением интенсивности, оценивать и ее распространенность. По этому показателю группы существенно не отличались.

Примечательно, что сегменты с низкой распространенностью экспрессии, как правило, имели повреждения эндотелия очагового или диффузного характера, надрывы интимы. В экспрессии Е-кадгерина не отмечено статистически значимой разницы как по интенсивности, так и распространенности экспрессии. Однако при этом наблюдались те же тенденции, что и при экспрессии CD 31 (рис. 3).

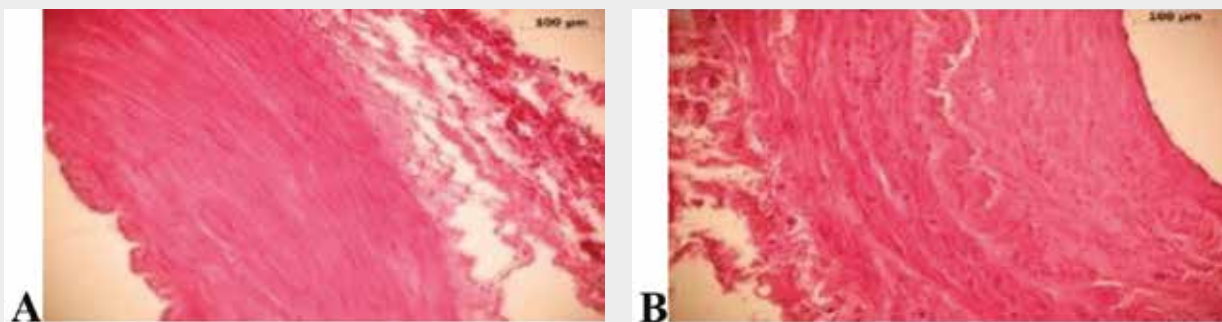


Рис. 2. Морфологическое состояние адвентиции: А – истончение, надрывы адвентиции после открытого выделения большой подкожной вены, х600; В – полностью сохраненная адвентиция после эндоскопического выделения большой подкожной вены в лоскуте с окружающими тканями, х600

Fig. 2. Morphological state of the adventitia: A – thinning and tears of the adventitia after open harvesting of the great saphenous vein, 600-fold magnification; B – fully preserved adventitia after endoscopic harvesting of the great saphenous vein in the flap with surrounding tissues, 600-fold magnification

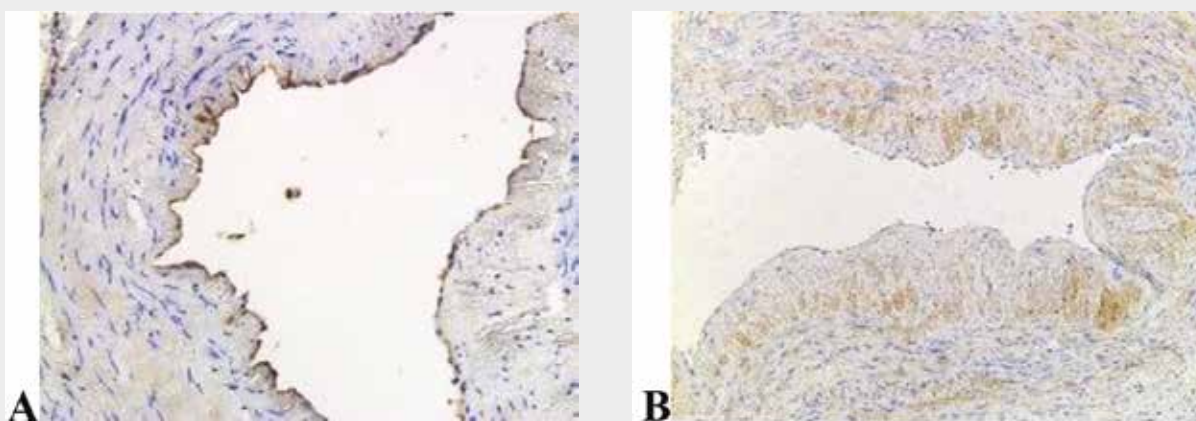


Рис. 3. Экспрессия иммуногистохимических маркеров в сегментах вен: А – положительная экспрессия CD 31 в клетках эндотелия, х400; В – положительная экспрессия Е-кадгерина в клетках эндотелия, х400

Fig. 3. The expression of immunohistochemical markers in the vein segments: A – positive expression of CD 31 in the endothelial cells, 400-fold magnification; B – positive expression of E-Cadherin in endothelial cells, 400-fold magnification

Обсуждение

Ранее было установлено, что признаки исходной структурной реорганизации стенки БПВ имеются у всех больных, независимо от половой принадлежности и возрастного фактора [8]. В нашей работе на исследование отправлялись сегменты вен от одного пациента, забранных с помощью обоих методов выделения. Таким образом, каждый пациент являлся контрольным по отношению к себе, исключалось влияние исходных морфофункциональных индивидуальных изменений, а исследование вены из смежных областей гарантировало гомогенность материала.

Гистологические отличия между традиционно выделенными венами и венами, выделенными по технике *no-touch*, были установлены ранее [3]. Эндотелиальный покров является не только барьером между кровью и субэндотелиальным слоем, но и выступает основным регулятором сосудистого гомеостаза. В эндотелии синтезируется целый спектр биологически активных веществ, регулирующих агрегацию тромбоцитов и синтез фибрина (фактор Виллебранда, тканевые факторы), обладающих антитромботическими свойствами (простаглицлин, тромбомодулин и гепарансульфат), экспрессируются активаторы плазминогена, а также ряд других факторов, участвующих в

гормональных и иммунных реакциях [9]. Мы не обнаружили статистически значимых отличий в морфологическом состоянии эндотелия при обоих методах выделения. Чаще всего встречался неизмененный эндотелий за некоторым преимуществом группы эндоскопического выделения.

Велико и значение адвентициальной оболочки для адекватного функционирования аутовенозных шунтов. Лоскутное выделение БПВ помогает сохранить адвентициальную оболочку вместе с окружающим периваскулярным жиром. Адвентиция с несущей микрососудистой сетью (*vasavasorum*) участвует в адаптации аутовенозных шунтов к артериализации кровотока за счет контроля ангиогенеза и микроциркуляции, выполняет питательную функцию (доставка кислорода и питательных веществ), тем самым предотвращая гипоксию и последующий фиброз стенки, а периваскулярный жир является источником вазорелаксирующих факторов [10].

Несмотря на то, что в нашем исследовании повреждения адвентиции регистрировались редко и в равной степени встречались при обоих методах выделения, характер повреждений зависел от способа выделения. В группе открытого выделения чаще выявлялось истончение и очаговые повреждения, а при эндоскопическом выделении отмечалось коагуляционное повреждение без заметного истончения и очаговых дефектов.

В работе с помощью иммуногистохимического метода была изучена экспрессия двух маркеров – CD 31 и Е-кадгерина. CD 31 (другое название PECAM-1, от англ. platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) представляет собой гликопротеин, мембранный белок, относящийся к классу молекул клеточной адгезии. CD 31 является одним из наиболее часто используемых и специфичных эндотелиальных маркеров [9]. Важно, что CD 31 является одним из основных белков межклеточных контактов эндотелиальных клеток, и, соответственно, его использование помогает идентифицировать наличие (как факт) и сохранность эндотелия в сосудах. Позитивную экспрессию данного маркера можно рассматривать и как показатель функциональной клеточной жизнеспособности, поскольку в механически поврежденной клетке в короткие сроки отмечается возникновение некробиотических изменений, что сопровождается быстро прогрессирующим снижением экспрессионной активности антигенных детерминант. Таким образом, можно предположить, что при эндоскопическом способе выделения венозных сегментов, который является менее травматичным, сохраняется большее число жизнеспособных эндотелиоцитов, что подтверждается позитивной экспрессией изучаемого молекулярно-биологического маркера. При открытом методе забора венозного сегмента происходит более значительная травматизация эндотелия, что проявляется снижением показателей экспрессии CD 31. Это свидетельствует о лучшей сохранности эндотелия и преимуществе выделения вены в лоскуте. Основываясь на патогенезе недостаточности венозных шунтов, именно этот факт, возможно, может определять частоту возникновения осложнений у пациентов в послеоперационном периоде.

Кадгерин является основным классом молекул клеточной адгезии, которые обеспечивают соединение клеток. Выделяют несколько типов кадгеринов, согласно органопринадлежности. VE-кадгерин специфичен для эндотелия, имеет важное значение для функционирования эндотелия [11]. Помимо клеточного контакта VE-кадгерин участвует в контроле проницаемости сосудов и экстравазации лейкоцитов, а также модулирует различные клеточные процессы, такие как пролиферация и апоптоз, а, следовательно, и морфогенез сосудов [11]. И хотя VE-кадгерин более специфичен для сосудистого эндотелия, повышенная экспрессия этой молекулы может быть показателем повышенной сосудистой проницаемости и экстравазации лейкоцитов, поэтому многие авторы для оценки состояния эндотелия используют Е-кадгерин [2, 4]. В нашем исследовании мы не получили столь интенсивного окрашивания на Е-кадгерин, как при окрашивании на CD 31. Мы считаем, что это связано с более низкой специфичностью Е-кадгерина для эндотелия по сравнению с CD 31. Возможным подтверждением этой гипотезы являются результаты работы L.J. Rousou и соавт., в которой

не было зарегистрировано отличий в активности кадгерина, тогда как по другим эндотелиальным маркерам выявлена статистически значимая разница [2].

Повреждение БПВ в процессе выделения неизбежно при любом методе выделения, но важно стремиться к минимальной травматизации и снижению механического воздействия на кондуит, что позволит добиться превосходных результатов проходимости шунтов в отдаленном периоде. Изменения эндотелия и интимы в группе эндоскопического выделения в целом незначительны и сопоставимы с таковыми при открытом заборе, что опровергает опасения многих исследователей по поводу травматичности эндоскопии для выделяемого кондуита и свидетельствует в пользу разработанного метода. Не стоит забывать о том, что существующее в современной практике выделение вены в открытой эндоскопической системе является технически очень сложным процессом [9]. Используемый в данном исследовании оригинальный метод эндоскопического забора вены в открытой системе отличается значительным упрощением процесса выделения и минимизацией механического воздействия на вену. Выделение БПВ специалистами с опытом выделения более 2000 случаев и стажем более 7 лет не приводит к дисфункции эндотелия вне зависимости от метода выделения [4].

Выводы

1. Эндоскопическое выделение БПВ не вызывает прямого повреждения структур стенки венозных кондуитов, характеризуется преимущественным сохранением эндотелия и подлежащих структур. Структурные нарушения стенки встречаются редко и чаще всего касаются интимы: отслойка эндотелия (3,23%), зона деэндотелизации очагового характера (29,03%) с адгезией форменных элементов (19,35%), надрыв интимы (38,70%). Отсутствие случаев формирования пристеночных тромбов свидетельствует о том, что эндоскопическое выделение не приводит к значимым повреждениям стенки вен. Вышеуказанные изменения являлись однотипными и были присущи также и открытому выделению, но с несколько высокой частотой, не достигшей статистической значимости. Наряду с этим оценка функциональной жизнеспособности эндотелия иммуногистохимическим методом демонстрирует лучшие показатели при эндоскопическом выделении.

2. Клиническое применение оригинального способа эндоскопического выделения БПВ обосновано безопасностью метода для структур венозной стенки. Вместе с тем для достижения оптимальных результатов требуется большая продолжительность периода обучения хирургов по эндоскопическому выделению вены.

Литература

1. Dashwood M.R., Loesch A. Surgical damage of the saphenous vein and graft patency. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(1):274–275. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.029.
2. Rousou L.J., Taylor K.B., Lu X.G., Healey N., Crittenden M.D., Khuri S.F., et al. Saphenous vein conduits harvested by endoscopic technique exhibit structural and functional damage. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87:62–70. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2008.08.049.
3. Souza D.S., Christofferson R.H., Bomfim V., Filbey D. “No-touch” technique using saphenous vein harvested with its surrounding tissue for coronary artery bypass grafting maintains an intact endothelium. *Scand. Cardiovasc. J.* 1999;33(6):323–329.
4. Hussaini B.E., Lu X.G., Wolfe J.A., Thattai H.S. Evaluation of endoscopic vein extraction on structural and functional viability of saphenous vein endothelium. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011;6(1):82. DOI: 10.1186/1749-8090-6-82.
5. Bisleri G., Muneretto C. Endoscopic saphenous vein and radial harvest: state-of-the-art. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015;30(6):624–628. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000231.
6. Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В., Петлин К.А., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.М. Новый метод эндоскопического выделения большой подкожной вены в открытой системе. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2017;23(2):131–136.
7. Nezafati M.H., Nezafati P., Amouei S., Attaranzadeh A., Rahimi H.R. Immunohistochemistry comparing endoscopic vein harvesting vs. open vein harvesting on saphenous vein endothelium. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014;9(1):101. DOI: 10.1186/1749-8090-9-101.
8. Лавренко О.В., Волков А.М., Чернявский А.М., Пустоветова М.Г. Морфологическая оценка венозного аутоотрансплантата (большой подкожной вены) при операции аортокоронарного шунтирова-

- ния. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;6.
9. Hashmi S.F., Krishnamoorthy B., Critchley W.R., Walker P., Bishop P.W., Venkateswaran R.V., et al. Histological and immunohistochemical evaluation of human saphenous vein harvested by endoscopic and open conventional methods. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2014;20(2):178–185. DOI: 10.1093/icvts/ivu359.
 10. Kopjar T., Dashwood M.R. Endoscopic versus “no-touch” saphenous

References

1. Dashwood M.R., Loesch A. Surgical damage of the saphenous vein and graft patency. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(1):274–275. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.029.
2. Rousou L.J., Taylor K.B., Lu X.G., Healey N., Crittenden M.D., Khuri S.F., et al. Saphenous vein conduits harvested by endoscopic technique exhibit structural and functional damage. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87:62–70. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.049.
3. Souza D.S., Christofferson R.H., Bomfim V., Filbey D. “No-touch” technique using saphenous vein harvested with its surrounding tissue for coronary artery bypass grafting maintains an intact endothelium. *Scand. Cardiovasc. J.* 1999;33(6):323–329.
4. Hussaini B.E., Lu X.G., Wolfe J.A., Thatté H.S. Evaluation of endoscopic vein extraction on structural and functional viability of saphenous vein endothelium. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011;6(1):82. DOI: 10.1186/1749-8090-6-82.
5. Bisleri G., Muneretto C. Endoscopic saphenous vein and radial harvest: state-of-the-art. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015;30(6):624–628. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000231.
6. Vecherskij Ju.Ju., Zatolokin V.V., Petlin K.A., AhmedovSh.D., Shipulin V.M. New method of endoscopic isolation of the great saphenous vein in the open system. *Angiologija i sosudistaja hirurgija=Angiology and*

vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a trade-off between wound healing and graft patency. *Angiology*. 2016;67(2):121–132. DOI: 10.1177/0003319715584126.

11. Vestweber D. VE-Cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(2):223–232. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.158014.

Vascular Surgery. 2017;23(2):131–136 (In Russ.).

7. Nezafati M.H., Nezafati P., Amouei S., Attaranzadeh A., Rahimi H.R. Immunohistochemistry comparing endoscopic vein harvesting vs. open vein harvesting on saphenous vein endothelium. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014;9(1):101. DOI: 10.1186/1749-8090-9-101.
8. Lavrenjuk O.V., Volkov A.M., Chernjavskij A.M., Pustovetova M.G. Morphological assessment of venous autograft (large saphenous vein) during coronary artery bypass surgery. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;6 (In Russ.).
9. Hashmi S.F., Krishnamoorthy B., Critchley W.R., Walker P., Bishop P.W., Venkateswaran R.V., et al. Histological and immunohistochemical evaluation of human saphenous vein harvested by endoscopic and open conventional methods. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2014;20(2):178–185. DOI: 10.1093/icvts/ivu359.
10. Kopjar T., Dashwood M.R. Endoscopic versus “no-touch” saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a trade-off between wound healing and graft patency. *Angiology*. 2016;67(2):121–132. DOI: 10.1177/0003319715584126.
11. Vestweber D. VE-Cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(2):223–232. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.158014.

Информация о вкладе авторов

Вечерский Ю.Ю. – руководство НИР, разработка оригинального метода эндоскопического выделения большой подкожной вены, разработка и утверждение дизайна исследования, участие в операциях коронарного шунтирования с выделением вены предложенным способом; статистический анализ полученных данных, первичная редакция статьи.

Манвелян Д.В. – отбор пациентов на исследование, участие в операциях коронарного шунтирования с выделением вены предложенным способом, забор и фиксация морфологических субстратов, статисти-

стический анализ полученных данных, обзор литературы и написание статьи.

Крахмаль Н.В. – проведение морфологического и иммуногистохимического исследований, первичная редакция статьи.

Затолокин В.В. – разработка оригинального метода эндоскопического выделения большой подкожной вены, участие в операциях коронарного шунтирования с выделением вены предложенным способом, первичная редакция статьи.

Дзюман А.Н. – морфологические заключения по материалу.

Гусакова С.В. – оценка функционального состояния сосуда.

Сведения об авторах

Вечерский Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7175-4526.

E-mail: vji@cardio-tomsk.ru.

Манвелян Давид Владимирович*, аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2001-8115.

E-mail: manvello9@yandex.ru.

Крахмаль Надежда Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1909-1681.

E-mail: krakhmal@mail.ru.

Затолокин Василий Викторович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный иссле-

Information about the authors

Yury Yu. Vechersky, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7175-4526.

E-mail: vji@cardio-tomsk.ru.

David V. Manvelyan*, Graduate Student, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1909-1681.

E-mail: manvello9@yandex.ru.

Nadezhda V. Krakhmal, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-1909-1681.

E-mail: krakhmal@mail.ru.

Vasiliy V. Zatolokin, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3952-9983.

E-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

довательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3952-9983.

E-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, декан медико-биологического факультета, заведующая кафедрой биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5047-8668.

Дзюман Анна Николаевна, канд. мед наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0795-0987.

Svetlana V. Gusakova, Dr. Sci. (Med.), Dean of the Faculty of Medicine and Biology, Head of the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-5047-8668.

Anna N. Dzyuman, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-0795-0987.

Поступила 22.03.2019
Received March 22, 2019

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

М.М. Каюмова*, Е.И. Гакова, О.В. Сенаторова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Цель: определение гендерных различий по распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) в открытой городской популяции.

Материал и методы. Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования на открытой городской популяции была сформирована случайная репрезентативная выборка взрослого населения в возрастном диапазоне 25–64 лет из избирательных списков Центрального административного округа Тюмени ($n=2000$). Отклик составил 85,0% среди мужчин и 70,3% среди женщин. Заключение о наличии ИБС проводилось по жестко стандартизованным эпидемиологическим методикам: по расширенным критериям выделялись «определённая» ИБС (строгие критерии) и «возможная» ИБС (нестрогие критерии).

Результаты. Распространенность ИБС в открытой популяции у мужчин 25–64 лет составила 12,4%, у женщин – 10,0%. По строгим эпидемиологическим критериям у мужчин преобладала распространенность безболевой формы ИБС, у женщин – стенокардии напряжения (СН) преимущественно в молодом возрасте), по нестрогим критериям – распространенность «возможной» ишемии миокарда у мужчин и женщин.

Заключение. Полученные результаты могут служить научной основой первичной профилактики ИБС, а также свидетельствуют о необходимости исследования гендерных различий в отношении профиля конвенционных и неконвенционных факторов риска и их взаимосвязей с распространенностью ИБС в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, эпидемиологическое исследование, открытая популяция, гендерные различия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	бюджетное финансирование; никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Каюмова М.М., Гакова Е.И., Сенаторова О.В. Эпидемиологические аспекты распространенности ишемической болезни сердца в открытой городской популяции: гендерные различия. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):146–151. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-146-151

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE PREVALENCE OF CORONARY HEART DISEASE IN AN OPEN URBAN POPULATION: GENDER DIFFERENCES

Marina M. Kayumova*, Ekaterina I. Gakova, Olga V. Senatorova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

The aim. To determine gender differences in the prevalence of coronary heart disease in an open urban population.

Material and Methods. For a one-stage epidemiological study in an open urban population, a representative sample of 25–64-year-old residents was formed from the electoral lists of the Central Administrative District of Tyumen ($n=2000$) using a “random” mathematical method. The response rates of the study were 85.0% among men and 70.3% among women. The conclusion about the presence of coronary artery disease was carried out according to strictly standardized epidemiological methods. Definite CHD (strict criteria) and possible CHD (lax criteria) were distinguished based on the extended criteria.

Results. The prevalence rates of CHD in the open 25–64-year-old population were 12.4% in men and 10.0% in women. According to strict epidemiological criteria, the prevalence of painless ischemic heart disease prevailed in men; the prevalence of angina pectoris prevailed in women (predominantly at a young age). According to non-strict criteria, possible myocardial ischemia prevailed in men and women.

Conclusion. The results can serve as a scientific basis for primary prevention of coronary artery disease and also necessitate identification of the gender differences in the study of the profile of conventional and non-conventional risk factors and their relationships with the prevalence of CHD in an open population of the urbanized Siberian city.

Keywords:	coronary heart disease, epidemiological study, open population, gender differences.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	budget financing; no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kayumova M.M., Gakova E.I., Senatorova O.V. Epidemiological Aspects of the Prevalence of Coronary Heart Disease in an Open Urban Population: Gender Differences. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):146–151. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-146-151

Введение

Эпидемиологические исследования последних десятилетий убедительно подтверждают, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) в большинстве стран имеет тенденцию к росту, омоложению, распространению на категории населения, которые ранее были менее подвержены развитию этой патологии [1, 2]. Высокий удельный вес смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди взрослого населения превышает 50%, что в значительной степени обусловлено носительством атеросклероза [3].

Одномоментные эпидемиологические исследования характеризуют истинную частоту распространенности ИБС. Во второй половине XX века на основе стандартных эпидемиологических методик во многих странах были обследованы репрезентативные национальные выборки населения, что позволило определить эпидемиологические условия развития ИБС и особенности ее распространения, а также установить наиболее значительные факторы, вносящие весомый вклад в формирование заболеваемости и смертности от ССЗ [4, 5].

Результаты эпидемиологических исследований конца прошлого века показали значительную вариабельность распространенности ИБС в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, образования, профессии, характера труда [6]. По данным как отечественных, так и зарубежных авторов, ИБС

чаще страдают мужчины [7, 8]. Подобная закономерность нашла подтверждение во многих эпидемиологических исследованиях [9, 10]. Показатели смертности увеличивались в старших возрастных группах как у мужчин, так и женщин, причем у женщин относительный кардиоваскулярный риск смерти оказался существенно ниже, чем у мужчин [11].

Для определения межпопуляционных различий в эпидемиологической ситуации по ИБС в сравнительном аспекте были обследованы репрезентативные выборки мужчин трех сибирских городов – Новосибирска, Томска и Тюмени, изучена распространенность электрокардиографических признаков ИБС. Вместе с тем в отношении женских популяций имеется крайне мало сведений о частоте выявления ИБС, что затрудняет планирование эффективных профилактических мероприятий в регионе с учетом гендерных различий среди населения трудоспособного возраста [12].

Цель исследования: определение гендерных различий по распространенности ИБС в открытой городской популяции.

Материал и методы

Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования на открытой городской популяции была сфор-

мирована случайная репрезентативная выборка взрослого населения в возрастном диапазоне 25–64 лет из избирательных списков Центрального административного округа Тюмени ($n=2000$).

Возрастная категория 25–64 лет была взята с ориентиром на общепринятые позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в отношении популяционных исследований – для возможности корректного сравнения полученных данных с результатами мировых исследований. Выборка формировалась с учетом пола и возраста по десятилетиям жизни и включала по 250 человек в каждом десятилетии. Отклик составил 85,0% среди мужчин и 70,3% среди женщин.

Электрокардиография (ЭКГ) регистрировалась в 12 отведениях в положении лежа с последующим кодированием кардиограмм по Миннесотскому коду (МК). Результаты оценивались двумя независимыми специалистами, третий специалист производил кодирование по МК в спорных случаях, его решение по оценке ЭКГ являлось окончательным. Наличие ИБС определялось согласно жестко стандартизованным эпидемиологическим методикам. По строгим критериям диагностировалась «определённая» ИБС (ОИБС), по нестрогим «возможная» ИБС (ВИБС). ОИБС регистрировалась на основании критериев: «определённый» инфаркт миокарда (ИМ) – категории МК 1-1-1 – 1-2-7 (выраженные QS и Q); безболевого ИБС (БИБС) – категории МК 4-1,2 и 5-1,2 при отсутствии 3-1 и 3-3; стенокардия напряжения (СН) – положительный тест на вопросник G. Rose.

По нестрогим критериям ВИБС определялась на основании критериев: «возможный» ИМ (ВИМ) – категории МК 1-2-8 – 1-3-6 (менее выраженные Q) или ИМ в анамнезе; «возможная ишемия» – категории МК 4-3, 5-3 (менее выраженные изменения конечной части желудочкового комплекса по ЭКГ); «аритмическая форма» – категории МК 6-1 – 6-2-3 (нарушения атриовентрикулярной проводимости); 7-1 (нарушения желудочковой проводимости); 8-3-1 – 8-3-4 (фибрилляция и трепетание предсердий, учитывается при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза); «ишемия с гипертрофией левого желудочка» – категории МК 4-1, 4-2 и/или 5-1, 5-2 в сочетании с 3-1 или 3-3.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ по медицинской информации IBM SPSS STATISTICS 21.0. Стандартизация по возрасту проводилась на основе возрастной структуры населения, проживающего в городах Российской Федерации. Для определения статистической значимости различий между группами использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Распространенность ИБС у мужчин открытой популяции 25–64 лет составила 12,4%, у женщин существенно меньше – 10,0% ($p<0,05$), рис. 1.

У мужчин распространенность ИБС по расширенным критериям (критерии МК и положительный тест на стандартный вопросник ВОЗ на выявление СН) существенно нарастала с увеличением возраста и была в 14,4 раза выше в зрелом возрасте (45–64 лет) по сравнению с аналогичными показателями в молодых возрастных группах (25–44 лет). У женщин частота выявления ИБС по расширенным критериям была практически одинакова в возрастных категориях, однако в зрелом возрасте она также была выше по сравнению с молодым возрастом в 2,9 раза. В возрастной группе 55–64 лет имели место статистически

значимые гендерные различия по распространенности ИБС по расширенным критериям (33,2 и 15, 5% у мужчин и женщин соответственно, $p<0,001$, рис. 1).

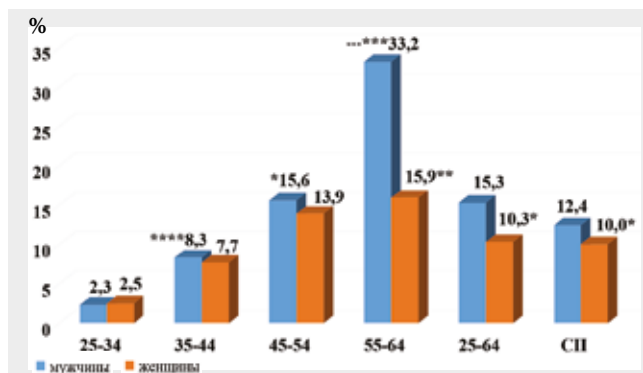


Рис. 1. Распространенность ИБС среди мужчин и женщин Тюмени 25–64 лет, %

Примечания: 1. Звездочкой (*) здесь и в табл. 1, 2 указаны статистически значимые различия показателей между мужчинами и женщинами: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; 2. СП – стандартизованный по возрасту показатель.

Fig. 1. The prevalence of coronary heart disease among 25–64-year-old men and women of Tyumen, %

Notes: 1. An asterisk (*) here and in tables 1 and 2 indicates statistically significant differences in indicators between men and women: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; 2. СП: age-standardized indicator.

По строгим эпидемиологическим критериям распространенность ОИБС у мужчин и женщин была практически одинаковой (6,6 и 6,9% соответственно, $p>0,05$). С возрастом данный показатель существенно увеличивался у мужчин от четвертого к пятому и от пятого к шестому десятилетию жизни, у женщин статистически значимой тенденции к росту ОИБС в указанном возрастном диапазоне не отмечалось. За изучаемый возрастной период частота определения ОИБС выросла в 11,3 раза у мужчин и в 6,4 раза у женщин (табл. 1).

Патологический зубец Q в популяции (ОИМ по критериям МК) был установлен в 1,4% случаев у мужчин и в 0,2% у женщин ($p<0,01$). В возрастной категории 25–34 лет ОИМ у мужчин и женщин не выявлялся, гендерные различия по определению ОИМ были зарегистрированы в старшей возрастной категории 55–64 лет (5,6 и 0,9% у мужчин и женщин соответственно, $p<0,01$).

Распространенность СН у мужчин открытой популяции в целом составила 1,7%, у женщин – 3,8%, $p>0,05$. У мужчин в первых трех возрастных группах частота выявления СН колебалась от 0,4 до 1,7% случаев, в возрасте 55–64 лет установлено статистически значимое увеличение показателя до 6,5% по сравнению с возрастной категорией 45–54 лет. У женщин существенных различий по распространенности СН в возрастных категориях не зарегистрировано. Гендерные различия по частоте выявления СН с более выраженным показателем у женщин имели место в возрастных группах 35–44 ($p<0,05$) и 45–54 лет ($p<0,05$).

Распространенность БИБС в популяции у мужчин была установлена в 3,4% случаев, у женщин – в 2,9%, $p>0,05$. Отмечалась статистически незначимая тенденция к нарастанию показателя у мужчин и женщин от третьего до шестого десятилетия жизни (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность «определенной» формы ИБС среди мужчин и женщин Тюмени в возрасте 25–64 лет, %
Table 1. The prevalence of “certain” form of coronary heart disease among 25–64-year-old men and women of Tyumen, %

ОИБС	Возрастные группы (лет)										СП
	25–34, n=177/122		35–44, n=228/207		45–54, n=231/159		55–64, n=214/215		25–64, n=850/703		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ОИМ	-/-	-/-	1/-	0,4/-	4/-	1,7/-	12/2	5,6/0,9**	17/20	2,0/0,3**	1,4/0,2**
СН	1/1	0,6/0,8	1/6	0,4/2,9*	4/10	1,7/6,3*	14/10	6,5/4,7	20/27	2,4/3,8	1,7/3,8
БИБС	2/1	1,1/0,8	6/6	2,6/2,9	11/5	4,8/3,2	15/10	7,0/4,7	34/22	4,0/3,1	3,4/2,9
Всего ОИБС	3/2	1,7/1,6	8/12	3,5/5,8	19/15	8,2/9,5	41/22	19,2/10,3**	71/51	8,4/7,1	6,6/6,9

По нестрогим эпидемиологическим критериям («возможные» формы ИБС по МК) распространенность ИБС составила 5,7% у мужчин и 3,1% у женщин ($p<0,05$).

Была выявлена статистически значимая тенденция к нарастанию ВИБС с увеличением возраста у мужчин в четвертом ($p<0,05$) и шестом десятилетиях жизни ($p<0,05$), у женщин такой тенденции не отмечалось. Гендерные различия частоты выявления ВИБС с превалированием у мужчин ($p<0,01$) зафиксированы в возрасте 55–64 лет. Распространенность ВИБС

за изучаемый возрастной период у мужчин выросла в 23,3 раза, у женщин – в 2,9 раза.

Из градаций ВИБС наиболее часто в популяции встречались «возможная» ишемия и ВИМ, в возрастном диапазоне различия по этим показателям были статистически незначимыми, однако отмечались существенные различия общепопуляционного показателя распространенности ВИМ с превалированием показателя у мужчин ($p<0,001$). Другие варианты ВИБС у мужчин и женщин были выявлены в единичных случаях (табл. 2).

Таблица 2. Распространенность «возможной» формы ИБС среди мужчин и женщин Тюмени в возрасте 25–64 лет, %
Table 2. The prevalence of “possible” forms of coronary heart disease among 25–64-year-old men and women of Tyumen, %

ВИБС	Возрастные группы (лет)										СП
	25–34, n=177/122		35–44, n=228/207		45–54, n=231/159		55–64, n=214/215		25–64, n=850/703		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ВИМ	-/-	-/-	3/-	1,3/-	6/1	2,6/0,6	13/2	6,1/0,9**	22/3	2,6/0,4***	2,0/0,4***
«Возможная» ишемия	1/1	0,6/0,8	7/2	3,1/1	7/3	3,0/1,9	12/5	5,6/2,4	27/12	3,2/1,7	2,7/1,4
Ишемия с гипертрофией левого желудочка	-/-	-/-	1/-	0,4/-	3/2	0,3/1,3	2/1	0,9/0,5	6/3	0,7/0,4	0,3/0,4
Аритмическая форма	-/-	-/-	-/2	-/1	1/1	0,4/0,6	3/3	1,4/1,4	4/6	0,5/0,8	0,7/0,8
Всего ВИБС	1/1	0,6/0,8	11/4	4,8/1,9	17/7	7,4/4,4	30/12	14,0/5,2**	59/24	6,9/3,4*	5,7/3,1*

Обсуждение

Результаты проекта ВОЗ MONICA показали значительную вариабельность распространенности ИБС и ее отдельных форм как у населения разных стран, так и внутри одного государства, причем такая закономерность была обусловлена не только гендерными характеристиками обследованных, но и их возрастом, социальным статусом, этнической принадлежностью, экологическими факторами и др. [13].

Данные эпидемиологических исследований в странах с высокой и относительно высокой распространенностью ИБС показали, что относительный риск сердечно-сосудистой смерти был выше у мужчин, а СН у мужчин регистрировалась в 2 раза чаще по сравнению с женской популяцией [14]. Вместе с тем в тюменской популяции эпидемиологическая ситуация в отношении частоты выявления отдельных форм ИБС, в частности СН, сложилась несколько иная. Так, если изучаемый показатель по расширенным и нестрогим критериям в популяции был зако-

номерно выше у мужчин, то по строгим критериям гендерных различий установлено не было. Более того, если частота выявления ОИМ как в популяции в целом, так и в старшей возрастной группе превалировала у мужчин, а гендерных различий по определению БИБС в популяции не отмечалось, то распространенность СН у мужчин и женщин тюменской популяции выглядела разнонаправленно. Так, частота выявления СН в целом в популяции и в младшей возрастной группе у мужчин и женщин была практически одинаковой. В старшей возрастной группе она была выше у мужчин, а в четвертом и пятом десятилетиях жизни у женщин, что, безусловно, является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении прогноза заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин в популяции Тюмени в последующие десятилетия.

В то же время анализ результатов исследования на тюменской популяции конца прошлого века (выборка 1995 г.) показал еще более неблагоприятную ситуацию по распространенности ИБС у тюменских женщин [15]. Так, по результатам базового

эпидемиологического исследования данный показатель в открытой популяции Тюмени составил 11,7% у мужчин и 13,2% у женщин. При высокой частоте выявления «определенной» ИБС в популяции (7,1% у мужчин и 8,4% у женщин) по строгим критериям преобладала распространенность СН, по нестрогим – распространенность «возможной» ишемии миокарда.

Такая ситуация, вероятно, является оправданной, особенно с точки зрения современных исследований психосоциальных факторов риска (ПСФ) ССЗ, проведенных в том числе и в сибирском регионе [10, 1719]. Изучение гендерных особенностей распространенности факторов психоэмоционального напряжения на модели Тюмени показало, что в молодом возрасте установлена существенно большая распространенность высокого уровня депрессии у женщин. Кроме того, высокий уровень жизненного истощения преобладал в возрасте 25–34 лет у женщин и в возрасте 55–64 лет у мужчин [17, 19]. С этими данными ассоциируются и результаты анализа факторов хронического социального стресса, в частности стресса на рабочем месте, полученные на тюменской популяции, – повышение ответственности на работе преимущественно у молодых жен-

щин до 45 лет [20]. Исследование гендерных различий распространенности ПСФ на модели Тюмени позволяет предположить, что именно они оказывают влияние на негативную эпидемиологическую ситуацию по частоте выявления ИБС в популяции.

Заключение

Распространенность ИБС в открытой популяции у мужчин 25–64 лет составила 12,4%, у женщин – 10,0%. По строгим эпидемиологическим критериям у мужчин преобладала частота выявления безболевой формы ИБС, у женщин – СН (преимущественно в молодом возрасте), по нестрогим критериям – распространенность «возможной» ишемии миокарда у мужчин и женщин.

Полученные результаты могут служить научной основой первичной профилактики ИБС, а также указывают на необходимость изучения гендерных различий в отношении профилактики конвенционных и неконвенционных факторов риска и их взаимосвязей с частотой выявления ИБС в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

Информация о вкладе авторов

Каюмова М.М. – анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Гакова Е.И. – методическое сопровождение, окончательное оформление рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сенаторова О.В. – анализ и интерпретация данных.

Литература

1. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Jul. 4;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив.* 2016;88(1):4–10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
3. Wadhera R.K., Steen D.L., Khan I., Giugliano R.P., Foody J.M. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of Clinical Lipidology.* 2016 May/June;10(3):472–489. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.010.
4. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 16 years for participants randomized to the multiple risk factor intervention trial. *Circulation.* 1996;94(5):946–951. DOI: 10.1161/01.cir.94.5.946.
5. Capewell S., O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet.* 2011 Aug.;378(9793):752–753. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62302-1.
6. Жуковский Г.С., Варламова Т.А., Константинов В.В., Капустина А.В., Тимофеева Т.Н., Наумова В.В., и др. Закономерности формирования динамики и территориальных различий эпидемиологической ситуации в отношении ИБС. *Кардиология.* 1996;3:8–18.
7. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н., Константинова О.С., Капустина А.В., Валаамова Т.А., и др. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска и смертность среди мужского населения в связи с уровнем образования. *Кардиология.* 1996;36(1):37–41.
8. Ramsay S.E., Morris R.W., Whincup P.H., Papacosta A.O., Thomas M.C., Wannamethee S.G. Prediction of coronary heart disease by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011 Apr.;18(2):186–193. DOI: 10.1177/1741826710389394.
9. Chaix B., Kestens Y., Bean K., Leal C., Karusissi N., Meghrie K., et al. Cohort profile: residential and non-residential environments, individual activity spaces and cardiovascular risk factors and diseases – the RECORD Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* 2012 Oct.;41(5):1283–1292. DOI: 10.1093/ije/dyr107.
10. Акимов Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25–64 лет. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):28–31. DOI: 10.17116/terarkh201789128-31.
11. Manfredini R., De Giorgi A., Tiseo R., Boari B., Cappadona R., Salmi R., et al. Marital status, cardiovascular diseases, and cardiovascular risk factors: A review of the evidence. *J. Womens Health.* 2017;26(6):624–632. DOI: 10.1089/jwh.2016.6103.
12. Акимов Е.В., Гафаров В.В., Трубачева И.А., Кузнецов В.А., Гакова Е.И., Перминова О.А. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;3(26):153–157.
13. Keil U. The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives. *Gesundheitswesen.* 2005 Aug.;67(1):38–45.
14. Petersen C.B., Eriksen L., Tolstrup J.S., Søgaard K., Grønbaek M., Holtermann A. Occupational heavy lifting and risk of ischemic heart disease and all-cause mortality. *BMC Public Health.* 2012 Dec. 11;12:1070. DOI: 10.1186/1471-2458-12-1070.
15. Акимов Е.В., Драчева Л.В., Гакова Е.И., Пургина Г.Я., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Результаты одномоментного скринингового исследования распространенности ишемической болезни сердца в выборке населения Тюмени. *Терапевтический архив.* 2001;1:18–21.
16. Jackson C.A., Sudlow C.L.M., Mishra G.D. Psychological distress and risk of myocardial infarction and stroke in the 45 and up study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2018;11:e004500. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004500.
17. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал.* 2017;6(146):7–85. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
18. Акимов Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Стресс в семье – ассоциации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин открытой городской популяции. *Терапевтический архив.* 2018;90(1):31–35. DOI: 10.17116/terarkh201890131-35.
19. Каюмова М.М., Акимов Е.В., Гафаров В.В., Каюмов Р.Х., Акимов А.М., Кузнецов В.А. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2014;8(112):68–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
20. Акимов А.М. Стресс на рабочем месте и социальная поддержка в открытой мужской популяции. *Теория и практика общественного развития.* 2014;1:92–95.

References

- Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Jul. 4;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Bojcov S.A. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Terapevticheskii arkhiv=Therapeutic archive.* 2016;88(1):4–10 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
- Wadhera R.K., Steen D.L., Khan I., Giugliano R.P., Foody J.M. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of Clinical Lipidology.* 2016;10(3):472–489. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.010.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 16 years for participants randomized to the multiple risk factor intervention trial. *Circulation.* 1996;94(5):946–951. DOI: 10.1161/01.cir.94.5.946.
- Capewell S., O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet.* 2011 Aug.;378(9793):752–753. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62302-1.
- Zhukovskij G.S., Varlamova T.A., Konstantinov V.V., Kapustina A.V., Timofeeva T.N., Naumova V.V., et al. Patterns of formation of the dynamics and territorial differences of the epidemiological situation in relation to coronary artery disease. *Kardiologiya.* 1996;3:8–18 (In Russ.).
- Konstantinov V.V., Zhukovskij G.S., Timofeeva T.N., Konstantinova O.S., Kapustina A.V., Valaamova T.A., et al. Coronary heart disease, risk factors and mortality among the male population due to the level of education. *Kardiologiya.* 1996;36(1):37–41 (In Russ.).
- Ramsay S.E., Morris R.W., Whincup P.H., Papacosta A.O., Thomas M.C., Wannamethee S.G. Prediction of coronary heart disease by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011 Apr.;18(2):186–193. DOI: 10.1177/1741826710389394.
- Chaix B., Kestens Y., Bean K., Leal C., Karusissi N., Meghiref K., et al. Cohort profile: residential and non-residential environments, individual activity spaces and cardiovascular risk factors and diseases – the RECORD Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* 2012;41(5):1283–1292. DOI: 10.1093/ije/dyr107.
- Akimova E.V., Akimov M.Yu., Gakova E.I., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Associations between high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among 25–64-year-old men. *Terapevticheskii arkhiv=Therapeutic Archive.* 2017;89(1):28–31 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789128-31.
- Manfredini R., De Giorgi A., Tiseo R., Boari B., Cappadona R., Salmi R., et al. Marital status, cardiovascular diseases, and cardiovascular risk factors: A review of the evidence. *J. Womens Health.* 2017;26(6):624–632. DOI: 10.1089/jwh.2016.6103.
- Akimova E.V., Gafarov V.V., Trubacheva I.A., Kuznetsov V.A., Gakova E.I., Perminova O.A. Ischemic heart disease in Siberia: interpopulation differences. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal=The Siberian Medical Journal.* 2011;3(26):153–157 (In Russ.).
- Keil U. The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives. *Gesundheitswesen.* 2005;67(1):38–45.
- Petersen C.B., Eriksen L., Tolstrup J.S., Søgaard K., Grønbaek M., Holtermann A. Occupational heavy lifting and risk of ischemic heart disease and all-cause mortality. *BMC Public Health.* 2012 Dec. 11;12:1070. DOI: 10.1186/1471-2458-12-1070.
- Akimova E.V., Dracheva L.V., Gakova E.I., Pyrgina G.Ya., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. The results of a one-stage screening study of the prevalence of coronary heart disease in a sample of the Tyumen population. *Terapevticheskii arkhiv=Therapeutic Archive.* 2001;1:18–21 (In Russ.).
- Jackson C.A., Sudlow C.L.M., Mishra G.D. Psychological distress and risk of myocardial infarction and stroke in the 45 and up study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2018;11:e004500. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004500
- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology.* 2017;6(146):7–85 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
- Akimova E.V., Akimov M.Yu., Gakova E.I., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Stress in the family – association with prevalence of cardiovascular diseases in men of the open city population. *Terapevticheskii arkhiv=Therapeutic Archive.* 2018;90(1):31–35 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201890131-35.
- Kayumova M.M., Akimova E.V., Gafarov V.V., Kayumov R.H., Akimov A.M., Kuznetsov V.A. A life-exhaustion with the prevalence of ischemic heart disease. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology.* 2014;8(112):68–72 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
- Akimov A.M. Job stress and social support in the open male population. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya=Theory and Practice of Social Development.* 2014;1:92–95 (In Russ.).

Сведения об авторах

Каюмова Марина Михайловна*, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5326-119X.
E-mail: m_kayumova@mail.ru.

Гакова Екатерина Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0225-697X.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Сенаторова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7450-2888.

Information about the authors

Marina M. Kayumova*, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5326-119X.
E-mail: m_kayumova@mail.ru.

Ekaterina I. Gakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0225-697X.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Olga V. Senatorova, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7450-2888.

Поступила 20.02.2019
Received February 20, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-152-158>
УДК 615.212.7.03(470+571)



ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАРКОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Г.Н. Гильдеева¹, Е.А. Ежова², Д.В. Бутузова³, Н.Л. Мищенко³,
В.И. Юрков³, А.В. Тетенева⁴, Т.С. Агеева^{4*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Малая Трубецкая, 8, стр. 1

² Московский эндокринный завод,
109052, Российская Федерация, Москва, ул. Новохоловская, 25

³ ООО «Медикал Девелопмент Эдженси»,
121096, Российская Федерация, Москва, ул. Василисы Кожиной, 1

⁴ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Проблема обеспечения в Российской Федерации необходимого уровня доступности наркотических лекарственных препаратов (НЛП), особенно в рамках оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, постоянно находится в зоне особого внимания органов государственной власти и гражданского общества. В последнее время внесен ряд необходимых изменений в законодательство, направленных на упрощение процедур выписывания и отпуска НЛП, активно обсуждается возможность оптимизации правил их хранения и учета, а также совершенствования методик расчета потребностей в таких препаратах.

В России в рамках программы импортозамещения разрабатываются новые лекарственные формы наркотических препаратов, в отношении которых проводятся специальные клинические исследования, учитывающие специфический химический состав готовых лекарственных форм.

Ключевые слова:	наркотические лекарственные препараты, клинические исследования, нормативные документы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Гильдеева Г.Н., Ежова Е.А., Бутузова Д.В., Мищенко Н.Л., Юрков В.И., Тетенева А.В., Агеева Т.С. Особенности организации клинических исследований наркотических лекарственных препаратов в Российской Федерации. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):152–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-152-158

FEATURES OF THE ORGANIZATION OF CLINICAL TRIALS OF NARCOTIC DRUGS IN RUSSIA

Geliya N. Gildeeva¹, Ekaterina A. Ezhova², Darya V. Butuzova³,
Nikita L. Mishchenko³, Vladimir Y. Yurkov³, Anna V. Teteneva⁴,
Tatyana S. Ageeva^{4*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation

² Federal State Unitary Enterprise “Moscow Endocrine Plant”,
25, Novokhokhlovskaya str., Moscow, Russian Federation

³ Medical Development Agency LLC,
office 803.6; 1, Vasilisy Kozhinoi str., Moscow, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

The problem of ensuring the necessary level of availability of narcotic drugs (NLP) in the Russian Federation, especially in the framework of palliative medical care for oncological patients is the area of special and constant attention of the Government and civil society. Recently, a number of necessary changes of the legislation aimed at simplifying the procedures for prescribing and issuing NLP have been introduced, and the possibility of optimizing the rules for their storage and accounting as well as improving the methods for calculating the needs for such drugs are being actively discussed. As part of the import substitution program in Russia, the new dosage forms for NLP are under development. Such process is accompanied by clinical studies with a number of features that take into account the specific chemical composition of finished products.

Keywords:	coronary heart disease, epidemiological study, open population, gender differences.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	budget financing; no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Gildeeva G.N., Ezhova E.A., Butuzova D.V., Mishchenko N.L., Yurkov V.Y., Teteneva A.V., Ageeva T.S. Features of the Organization of Clinical Trials of Narcotic Drugs in Russia. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):152–158. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-152-158

Введение

Основным методом лечения острых и хронических болевых синдромов является системная фармакотерапия [1]. В зависимости от интенсивности, локализации боли, статуса больного для оказания медицинской помощи могут потребоваться опиоиды, отличающиеся друг от друга по анальгетическому потенциалу, способности купировать умеренную или сильную боль, физико-химическим свойствам, фармакокинетическим показателям, лекарственной форме, дозировке и другим параметрам [2]. В связи с этим для своевременной и качественной обезболивающей терапии необходимо наличие на всех уровнях (медицинская организация, регион, страна) широкого арсенала лекарственных средств.

Проблема доступности опиоидных анальгетиков для снятия боли находится сегодня в фокусе внимания. Ставшие широко известными из многочисленных публикаций факты крайне низкого уровня потребления в Российской Федерации лекарственных средств, содержащих опиоиды, случаи перенесенных страданий инкурабельных больных, вызванных некупирован-

ной в полной мере или некупированной вовсе болью, вносят социальную напряженность.

В последнее время, следуя общемировым тенденциям, в целях обеспечения прав граждан на доступность противоболевой лекарственной терапии, законодательство в сфере оборота НЛП для медицинских целей интенсивно обновляется. Правительством страны разработана и в настоящее время реализуется комплексная программа мер, направленная на оптимизацию использования НЛП в медицинских целях [3].

В плане мероприятий предусмотрено:

1. Расширение номенклатуры НЛП.
2. Оптимизация расчетов потребности в НЛП.
3. Повышение доступности и качества обезболивания, в том числе упрощение процедуры назначения и выписывания НЛП.
4. Гармонизация нормативно-правовых актов Российской Федерации и субъектов Российской Федерации в сфере оборота НЛП.
5. Декриминализация деяний медицинских и фармацевтических работников, связанных с нарушениями правил оборота НЛП.

6. Развитие паллиативной медицинской помощи и обучение медицинских работников.

Прежде всего, необходимо отметить, что такой подход, отличающийся от ранее принимаемых единичных мер, направлен на комплексное планомерное решение проблем с обеспечением доступности НЛП. Следствием этого должно стать понимание, что дальнейшее игнорирование со стороны работников здравоохранения норм и правил, стремление, оставаясь в рамках правового поля, минимизировать деятельность с подконтрольными лекарственными средствами, а то и вовсе отказаться от таковой, становится невозможным. Грамотная работа с НЛП является неотъемлемой частью профессиональной деятельности каждого врача.

Для выхода НЛП на рынок необходимо проведение целого комплекса доклинических и клинических исследований (КИ), которые являются одними из важнейших этапов в жизненном цикле лекарств. Любой лекарственный препарат (ЛП) не может быть зарегистрирован и рекомендован для медицинского применения и, таким образом, выведен в обращение без успешного проведения КИ, если ранее такие исследования не проводились. Это объясняется тем, что результаты исследований безопасности, качества и эффективности ЛП, полученные на животных и микроорганизмах (доклинические исследования лекарственных средств), как доказано медицинской наукой, не могут быть полностью экстраполированы на человека. КИ оправданно являются одной из самых регулируемых сфер человеческой деятельности. В нормативных документах скрупулезно прописаны регламенты проведения КИ, права, обязанности и ответственность всех субъектов в этой сфере, требования к безопасности участников. Тем не менее, КИ НЛП имеют ряд дополнительных особенностей, которым посвящена настоящая статья.

Нормативно-правовое регулирование и ключевые особенности организации и мониторингирования клинических исследований наркотических препаратов

Законодательное регулирование обращения НЛП сложнее, чем обычных ЛП, а последствия отступлений от норм могут повлечь за собой наступление административной и уголовной ответственности вне зависимости от причины нарушения. Поэтому до начала работы в КИ, связанных с НЛП, необходимо тщательно разобраться с требованиями при обращении данных препаратов.

Обращение наркотических средств в Российской Федерации регламентируется, прежде всего, Федеральным законом (ФЗ-3) [4]. ФЗ-3 разделяет все наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры (т. е. вещества, используемые при производстве, изготовлении, переработке наркотических средств и психотропных веществ) на четыре группы (списка). Требования к хранению, перевозке, обороту и уничтожению препаратов из разных списков различаются.

В Список I включены вещества, оборот которых в стране запрещен, кроме использования их в научных и учебных целях, экспертной и оперативно-розыскной работе.

Список II – это наркотические и психотропные вещества, оборот которых разрешен, однако ограничен законом и требует мер контроля.

Список III включает психотропные вещества, оборот которых также ограничен, но в отношении которых действуют более мягкие меры контроля.

Наконец, список IV – это прекурсоры, которые также разделены на несколько групп. Полный перечень наркотических

средств, психотропных веществ и их прекурсоров утверждается Правительством Российской Федерации и регулярно обновляется [5].

В своей работе по организации КИ участники исследования и разработчики НЛП сталкиваются исключительно с препаратами Списков II и III.

ФЗ-3 устанавливает государственную монополию на разработку, производство, изготовление, распределение, уничтожение ввоз и вывоз НЛП. Это означает, что данные виды деятельности могут осуществляться только государственными (некоторые виды деятельности – также муниципальными) унитарными предприятиями и учреждениями.

Использовать НЛП в медицинских целях при наличии соответствующей лицензии имеет право медицинское учреждение любой подчиненности и формы собственности, за исключением индивидуальных предпринимателей. Таким образом, при организации КИ в качестве клинических центров организатор исследования имеет возможность рассматривать не только государственные лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ).

ФЗ-3 предусматривает обязательное лицензирование всех видов деятельности, связанных с оборотом НЛП. Порядок лицензирования определяется Правительством Российской Федерации [6]. Лицензированию подлежит конкретный вид деятельности, например, использование наркотических средств и психотропных веществ в медицинских целях, применение наркотических средств и психотропных веществ в научных и учебных целях, их хранение, перевозка, переработка и т. д.

Лицензирование деятельности по обороту наркотических и психотропных средств находится в компетенции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения МЗ РФ.

При подборе клинических центров для работы в рамках КИ НЛП первоочередной задачей является получение действующей лицензии ЛПУ на право осуществления деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений. При проверке лицензии необходимо особое внимание уделить тому, что ЛПУ имеют лицензию на работу с НЛП, относящимися к тому «списку», к которому относятся исследуемые ЛП (список II, III).

Закон устанавливает особый порядок допуска лиц к работе с НЛП, который подробно описан в Постановлении Правительства РФ [7]. Перечень сотрудников, которым разрешено работать с такими препаратами, оформляется приказом по организации, с включением соответствующих обязательств сотрудника в индивидуальный трудовой договор. Сотрудники должны предоставить предусмотренные ФЗ-3 медицинские справки об отсутствии заболевания наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом (справки выдаются только государственными и муниципальными ЛПУ), а также заключение органов внутренних дел о непогашенной или неснятой судимости за преступление средней тяжести, тяжкое или особо тяжкое, или преступление, связанное с незаконным оборотом наркотических и психотропных средств.

Данные документы не входят в рутинный перечень, который предоставляется исследовательской командой и хранятся в основном файле КИ и файле КИ центра, однако при проведении КИ НЛП данные документы надо запрашивать и хранить. Ряд клинических центров считает необходимым при проведении КИ создавать дополнительный приказ о работе с НЛП, описывающий полномочия и обязанности членов исследовательской команды в рамках конкретного исследования.

Закон предъявляет повышенные требования к системам охраны помещений, в которых находятся НЛП. Эти требования подробно изложены в Постановлении Правительства [8] и

Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации [9]. Постановление выделяет 4 категории помещений основного хранения и места временного хранения. Например, помещения, предназначенные для хранения суточного запаса препаратов Списка II, относятся к 4-й, 15-дневного запаса – к 3-й, а 3-месячного запаса – к 2-й категории. Пост медицинской сестры рассматривается как место временного хранения, на нем может храниться не больше суточного запаса наркотических средств и психотропных веществ. В ассистентских комнатах могут храниться наркотические средства и психотропные вещества, используемые в течение рабочего дня, после окончания которого они должны быть возвращены на место основного хранения. Наркотические средства и психотропные вещества, в зависимости от длительности хранения, должны находиться в сейфах не ниже 1–3-го классов устойчивости к взлому согласно ГОСТ Р 50862-2012.

Также ФЗ-3 и Постановлением Правительства РФ [10] устанавливаются требования к охране наркотических и психотропных средств при их перевозке.

ФЗ-3 и Постановление Правительства Российской Федерации [11] предписывают строгие правила учета наркотических и психотропных средств, в частности, регистрацию любых операций с ними в специальных журналах, ежемесячную инвентаризацию, а также предоставление годовых отчетов об использованных препаратах и имеющихся запасах (для медицинских учреждений – в Главное управление по контролю за оборотом наркотиков в соответствии с Приказом Президента РФ [12]).

Закон содержит также особые требования к упаковке и маркировке НЛП. В частности, первичная упаковка и транспортная тара должны исключать извлечение препаратов без нарушения целостности упаковки, а первичные и вторичные упаковки должны быть помечены двойной красной чертой.

Разработка новых НЛП осуществляется только в соответствии с государственным заказом. При этом действующая редакция ФЗ-3 указывает, что разработка новых НЛП, их доклинические и клинические исследования, а также регистрация и медицинское использование уже разрешенных к применению препаратов осуществляются в соответствии с законодательством об обращении лекарственных средств в части, не противоречащей ФЗ-3.

Таким образом, при проведении КИ НЛП необходимо следовать как закону ФЗ-61 [13], так и законодательству о наркотических средствах и психотропных веществах, которое при этом имеет приоритет над законом ФЗ-61.

ФЗ-61 не содержит каких-либо специальных норм, касающихся клинических исследований НЛП, однако Постановление Правительства Российской Федерации [14] указывает, что в случае проведения КИ ЛП, содержащих наркотические средства и психотропные вещества необходимо наличие лицензии на осуществление деятельности, связанной с оборотом таких средств и веществ.

Работа по организации проведения КИ осуществляется в рамках государственного заказа, что предъявляет жесткие требования к юридическому, бухгалтерскому сопровождению и соблюдению оговоренных в контракте сроков.

Работа по организации и мониторингованию КИ не подпадает под понятие «деятельности по обороту наркотических средств» и, соответственно, не требует лицензирования, однако многие сопряженные с ней виды работ (хранение, поставка препарата, работа с препаратом и его учет в клинике) являются составляющими частями «оборота» и требуют лицензирования. Поэтому сотрудники, ответственные за организацию КИ, должны хорошо знать границы своей вовлеченности в общий процесс.

Безусловно, само обилие регламентирующих документов не всегда облегчает работу, но, напротив, может создавать трудности, так как правовые аспекты проведения КИ не всегда прозрачно ясны, исходя из текстов законодательных актов.

Так, в Главе V ФЗ-3 урегулировано использование наркотических средств и психотропных веществ. Статья 3 регламентирует использование наркотических средств и психотропных веществ в медицинских целях, статья 34 регламентирует использование наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров в научных и учебных целях

Так как проведение КИ имеет в своей основе, в том числе, научную составляющую, мы полагаем, что при проведении КИ НЛП необходимо ориентироваться на статью 34, что влечет за собой необходимость наличия в Лицензии ЛПУ, участвующих в КИ, соответствующего лицензируемого вида деятельности.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ [6] в «Перечень работ и услуг, составляющих деятельность по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений» при работе ЛПУ с НЛП списка II стандартными являются следующие:

Пункт 30. Хранение наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в список II перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Пункт 33. Отпуск (за исключением отпуска физическим лицам) наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в список II перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Пункт 36. Приобретение наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в список II перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Пункт 37. Использование наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в список II перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в медицинских целях.

Однако отдельно лицензированию подлежат работы по использованию НЛП списка II в научных и учебных целях (пункт 39: Использование наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в список II перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в научных и учебных целях).

Тем не менее, согласно Постановлению Правительства РФ [14], пункт 4, требованием, которому должна соответствовать медицинская организация для прохождения аккредитации, является наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности, а также в случае проведения КИ НЛП – лицензии на осуществление деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ (без уточнения необходимости наличия в лицензии научной деятельности). При проведении КИ организаторы часто сталкиваются с тем, что некоторые из клинических центров также считают необходимым наличие в лицензии по обороту НЛП, помимо стандартных вышеперечисленных разрешенных видов деятельности, и вида деятельности в соответствии с пунктом 39. В то же время соответствующая лицензия крайне редко имеется в клинических центрах.

В связи с отсутствием единого мнения по данному вопросу и возможными задержками в проведении исследования разработчик НЛП обратился за официальными разъяснениями к регулятору Министерства здравоохранения РФ (МЗ РФ), от которого нами были получены разъяснения относительно юридически верного подхода к проведению КИ НЛП. Так, было

указано, что законодательство Российской Федерации не устанавливает никаких дополнительных требований к проведению в медицинских организациях, осуществляющих медицинскую деятельность, КИ НЛП, несмотря на возможность применения в таких исследованиях научных методов и оценок.

Весьма важная особенность проведения КИ с НЛП – ограничение допуска к работе с ними, о котором коротко говорилось выше. Работать с НЛП в ЛПУ могут только сотрудники, прошедшие многоступенчатую процедуру оформления допуска и имеющие трудовой договор с учреждением.

Правила допуска, утвержденные Постановлением Правительства РФ [7], делают исключение для студентов, которым в ходе учебного процесса разрешается работать с НЛП в присутствии лиц, допущенных к работе с такими препаратами в установленном порядке. Однако сотрудникам сторонних организаций (например, контрактно-исследовательских организаций) такую возможность Правила не предоставляют, поэтому они не должны иметь доступа к исследуемому препарату. Это противоречит привычной практике, когда монитор проводит инвентаризацию препарата.

При мониторинговании исследований с НЛП проверять правильность назначения и учета исследуемого препарата монитор может только на основании записей в первичной документации и ксерокопий или заверенных выписок из Журнала регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ [11]. Даже сам журнал не может служить объектом проверки монитора, так как он хранится у ответственного лица в помещении с ограниченным доступом в металлическом шкафу или сейфе.

Безусловно, шанс ошибки в назначении и учете исследуемого препарата при такой строгой системе контроля представляется маловероятным, так что отсутствие прямого доступа монитора к препарату не может существенно повлиять на достоверность результатов исследования. Также стоит обратить внимание на тот факт, что в Правилах надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), ГОСТ Р-52379 – 2005 и Правилах надлежащей клинической практики ЕврАзЭС не содержатся требования о прямом доступе монитора к исследуемому препарату, таким образом, такая практика вполне допустима.

Однако для проведения исследований с НЛП организатор должен разработать особую стандартную операционную процедуру для контроля за движением препарата. Отсутствие письменной процедуры может рассматриваться как серьезный недостаток системы управления качеством компании. Это может касаться и других аспектов работы, требующих особого подхода.

Необходимость лицензирования, а также государственная монополия на определенные виды деятельности по работе с НЛП значительно уменьшают число потенциальных участников КИ НЛП и создают дополнительные трудности.

Ярким примером может служить ситуация с транспортировкой НЛП при проведении КИ. В случае, когда организация, осуществляющая транспортировку НЛП, временно прекращает свою деятельность в связи с нарушениями, выявленными, на-

пример, при проверке органами государственной власти, необходимо использовать альтернативного перевозчика. Несмотря на отсутствие законодательного ограничения на занятие этой деятельностью, как правило, перевозчики в регионе являются единственным держателем лицензии на транспортировку наркотических и психотропных препаратов. В результате поставки исследуемого препарата в центры могут быть приостановлены до восстановления деятельности, иногда, как показывает практика, на несколько недель.

Организатор исследования НЛП может столкнуться и с другими трудностями, не характерными для проведения КИ ненаркотических ЛП. Так, например, при проведении исследований НЛП в таблетированной лекарственной форме протоколами часто предусматривается, что после завершения КИ пациенты должны переводиться на препарат сравнения в той же лекарственной форме. Однако в связи с наличием сложностей с поставками препарата сравнения именно в данной лекарственной форме в аптечную сеть города существует практика перевода пациентов с таблетированной формы, использованной в исследовании, на инъекционную, что, по мнению специалистов, противоречит морально-этическим нормам, а также законодательным актам [15–19].

Появление на российском рынке различных лекарственных форм НЛП отечественного производства является залогом лекарственной безопасности государства, особенно в условиях современной сложной политической ситуации и санкционного режима, поскольку уже имелись случаи запрета импорта ряда НЛП.

Реализация импортозамещения требует формирования системы государственной поддержки, а мировая практика применения импортозамещающих стратегий показывает, что стимулирование роста производства внутри страны приводит к снижению импорта за счет замены импортных товаров отечественными аналогами.

Заключение

Высокая потребность пациентов в качественных и безопасных НЛП обуславливает важность проведения КИ по высоким международным стандартам, которые являются современной основой безопасности и эффективности любого ЛП, в особенности наркотического. В связи с этим необходима оптимизация процедуры проведения КИ для такой группы препаратов, определение четкого алгоритма действий всех задействованных в КИ организаций. Кроме того, важным моментом является гармонизация требований к проведению КИ НЛП с зарубежными рекомендациями, которые допускают проведение исследований биоэквивалентности опиоидных анальгетиков на здоровых добровольцах при соблюдении определенных требований. Замена терапевтических клинических исследований на исследование биоэквивалентности позволит снизить финансовые затраты и сократить период вывода препарата в обращение, что благоприятно скажется на лекарственном обеспечении пациентов НЛП.

Литература

- Осипова Н.А. Трамадол (Трамал) в лечении острых и хронических болевых синдромов. *Российский медицинский журнал*. 2003;4:210–215.
- Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г., Лепахина В.К., Петрова В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014:976 (Серия «Национальные руководства»).
- Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») повышения доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях: распоряжение Правительства РФ от 01.07.2016 № 1403-р. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_201239/.
- О наркотических средствах и психотропных веществах: Федеральный закон от 08.01.1998 г. № 3-ФЗ (с изменениями от 29.12.2017 г. № 474-ФЗ). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437/.

5. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (с изменениями и дополнениями): постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19243/.
6. О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений: постановление Правительства РФ от 22.12.2011 г. № 1085. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124234/.
7. Об утверждении «Правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ» (с изменениями от 2017 года): постановление Правительства РФ от 06.08.1998 г. № 892. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19750/.
8. О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров: постановление Правительства от 31.12.2009 г. № 1148. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_96462/.
9. Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в Российской Федерации в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения, в аптечных, лечебно-профилактических учреждениях, научно-исследовательских, учебных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами: приказ Минздравсоцразвития РФ от 16.05.2011 № 397н. <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rf-ot-16052011-n-397n/>.
10. О порядке перевозки наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров на территории Российской Федерации, а также оформления необходимых для этого документов (с изменениями и дополнениями): постановление Правительства РФ от 12 июня 2008 г. № 449. <http://government.ru/docs/all/72894/>.
11. О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ (с изменениями и дополнениями): постановление Правительства РФ от 4 ноября 2006 г. № 644. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_63736/.
12. О совершенствовании государственного управления в сфере контроля за оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров и в сфере миграции: указ Президента РФ от 05.04.2016 № 156. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201604050050>.
13. Об обращении лекарственных средств от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изменениями и дополнениями). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
14. Об утверждении «Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» (с изменениями и дополнениями): постановление Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. № 683. <http://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-03092010-n-683/>.
15. Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению: приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 апреля 2015 г. № 187н. <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-14042015-n-187n/>.
16. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения: приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н (ред. от 31.10.2017). <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20122012-n-1175n/>.
17. Белая книга: стандарты и нормы хосписной и паллиативной помощи: Рекомендации Европейской ассоциации паллиативной помощи, 2012. <https://pro-palliativ.ru/wp-content/uploads/2018/10/Belaya-kniga-standarty-i-normy.pdf>.
18. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации, утвержденные на II конференции с международным участием Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям» (Москва, 1 декабря 2016 г.). М.; 2016:60.
19. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи: метод. рекомендации. М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 2016:94.
8. О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров: постановление Правительства от 31.12.2009 г. № 1148 // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_96462/ (In Russ.).
9. Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в Российской Федерации в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения, в аптечных, лечебно-профилактических учреждениях, научно-исследовательских, учебных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами: приказ Минздравсоцразвития РФ от 16.05.2011 № 397н // <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rf-ot-16052011-n-397n/> (In Russ.).
10. О порядке перевозки наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров на территории Российской Федерации, а также оформления необходимых для этого документов (с изменениями и дополнениями): постановление Правительства РФ от 12 июня 2008 г. № 449 // <http://government.ru/docs/all/72894/> (In Russ.).
11. О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ (с изменениями и дополнениями): постановление Правительства РФ от 4 ноября 2006 г. № 644 // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_63736/ (In Russ.).
12. О совершенствовании государственного управления в сфере контроля за оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров и в сфере миграции: указ Президента РФ от 05.04.2016 № 156 // <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201604050050> (In Russ.).
13. Об обращении лекарственных средств от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изменениями и дополнениями) // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (In Russ.).
14. Об утверждении Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов для

References

1. Osipova N.A. Tramadol (Tramal) in the treatment of acute and chronic pain syndromes. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal=Medical Journal of the Russian Federation*. 2003;4:210–215 (In Russ.).
2. Clinical pharmacology: national leadership. Ed. Belousov Ju.B., Kukes V.G., Lepahin V.K., Petrov V.I. Moscow: GJeOTAR-Media; 2014:976 (In Russ.).
3. Об утверждении плана мер по улучшению доступности наркотических средств и психотропных веществ для населения в медицинских целях: распоряжение Правительства РФ от 01.07.2016 № 1403-р (In Russ.).
4. О наркотических средствах и психотропных веществах: федеральный закон от 08.01.1998 г. № 3-ФЗ (с изменениями от 29.12.2017 г. № 474-ФЗ). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437/ (In Russ.).
5. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (с изменениями и дополнениями): постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19243/ (In Russ.).
6. О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений: постановление Правительства РФ от 22.12.2011 г. № 1085. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_124234/ (In Russ.).
7. Об утверждении «Правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ» (с изменениями от 2017 года): постановление Правительства РФ от 06.08.1998 г. № 892 // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19750/ (In Russ.).

medicinskogo primeneniya" (s izmeneniyami i dopolneniyami): postanovlenie Pravitel'stva RF ot 3 sentyabrja 2010 g. No. 683 // <http://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-03092010-n-683/> (In Russ.).

15. Ob utverzhdenii Porjadka okazaniya palliativnoj medicinskoj pomoshhi vzrosloму naseleniju: prikaz Ministerstva zdravooхранeniya RF ot 14 aprelya 2015 g. No. 187n // <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-14042015-n-187n/> (In Russ.).
16. Ob utverzhdenii porjadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a takzhe form recepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, porjadka оформleniya ukazannykh blankov, ih ucheta i hraneniya: prikaz Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 No. 1175n (red. ot 31.10.2017) // <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20122012-n-1175n/> (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Гильдеева Г.Н. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Гильдеева Гэлия Нязыфовна, д-р фарм. наук, профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет). ORCID 0000-0002-2537-2850.

E-mail: gilgeln@gmail.com.

Ежова Екатерина Александровна, первый заместитель генерального директора Московского эндокринного завода. ORCID 0000-0003-0638-0529.

E-mail: e_a_ejova@endopharm.ru.

Бутузова Дарья Владимировна, руководитель департамента клинических исследований ООО «Медикал Девелопмент Эдженси». ORCID 0000-0001-5461-9851.

E-mail: db@mda-cro.com.

Мищенко Никита Львович, менеджер по обеспечению качества ООО «Медикал Девелопмент Эдженси». ORCID 0000-0002-0555-7081.

E-mail: mn@mda-cro.com.

Юрков Владимир Игоревич, канд. биол. наук, медицинский советник ООО «Медикал Девелопмент Эдженси». ORCID 0000-0002-9361-0320.

E-mail: vy@mda-cro.com.

Тетенева Анна Валентиновна, д-р мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4323-2798.

E-mail: anna.dubodelova@mail.ru.

Агеева Татьяна Сергеевна*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9572-0064.

E-mail: ageeva.ts@gmail.com.

17. White Book: standards and norms of hospice and palliative care: Recommendations of the European Association of Palliative Care. 2012 // <https://pro-palliativ.ru/wp-content/uploads/2018/10/Belaya-kniga-standarty-i-normy.pdf> (In Russ.).
18. Hronicheskij bolevoj sindrom (HBS) u vzroslykh pacientov, nuzhdajushihjsja v palliativnoj medicinskoj pomoshhi»: klinicheskie rekomendacii, utverzhdennye na II konferencii s mezhdunarodnym uchastiem Associacii professional'nykh uchastnikov hospisnoj pomoshhi «Razvitie palliativnoj pomoshhi vzroslym i detjam» (Moskva, 1 dekabrya 2016 g.). Moscow; 2016:60. (In Russ.).
19. Anesthesia for adults and children in the provision of medical care. Moscow: FGBOU VO RNIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossii; 2016:94]. (In Russ.).

Ежова Е.А., Бутузова Д.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

Мищенко Н.Л., Юрков В.И. – сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Агеева Т.С., Тетенева А.В. – проверка критически важного содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Information about the authors

Geliya N. Gildeeva, Dr. Sci. (Pharm.), Professor of the Organization and Management in the Field of Drugs Circulation Department at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. ORCID 0000-0002-2537-2850.

E-mail: gilgeln@gmail.com.

Ekaterina A.I. Ezhova, First Deputy General Director, Moscow Endocrine Plant. ORCID 0000-0003-0638-0529.

E-mail: e_a_ejova@endopharm.ru.

Darya V.I. Butuzova, Head of Clinical Research Department, Medical Development Agency LLC. ORCID 0000-0001-5461-9851.

E-mail: db@mda-cro.com.

Nikita L. Mishchenko, Quality Assurance Manager, Medical Development Agency LLC. ORCID 0000-0002-0555-7081.

E-mail: mn@mda-cro.com.

Vladimir Y. Yurkov, Cand. Sci. (Biol.), Medical Advisor, Clinical Research Department, Medical Development Agency LLC. ORCID 0000-0002-9361-0320.

E-mail: vy@mda-cro.com.

Anna V. Teteneva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of Pediatric Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4323-2798.

E-mail: anna.dubodelova@mail.ru.

Tatyana S. Ageeva*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy of Pediatric Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-9572-0064.

E-mail: ageeva.ts@gmail.com.

Поступила 16.12.2018
Received December 16, 2018

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАН СЕРГЕЯ ВАЛЕНТИНОВИЧА ПОПОВА TO THE 60TH BIRTHDAY OF FULL MEMBER OF RAS SERGEY V. POPOV



29 апреля 2019 г. исполнилось 60 лет со дня рождения Сергея Валентиновича Попова, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, одного из ведущих специалистов в стране и за рубежом в области клинической электрофизиологии сердца, директора НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Сергей Валентинович родился в 1959 г. в Томске. Учился в средней школе № 37, в 1976 г. поступил в Томский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт. В 1982 г. после успешного окончания лечебного факультета названного института был распределен на работу в Сибирский филиал Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (ныне НИИ кардиологии). Это были годы становления томской аритмологии: с 1980 г. на базе института стало формироваться аритмологическое направление, впоследствии был создан Сибирский федеральный аритмологический центр. Сергей Валентинович последовательно прошел все ступени становления врача и ученого: сначала работал в должности врача-хирурга и врача-анестезиолога-реаниматолога, затем младшего, старшего, ведущего научного сотрудника и, наконец, руководителя

отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (с 1992 г.). Решающую роль в формировании С.В. Попова как клинициста и исследователя сыграли годы работы и учебы под руководством академика РАМН В.В. Пекарского и профессора Э.О. Гимриха. В 1988 г. им была защищена кандидатская диссертация на тему «Сравнительная эффективность купирования пароксизмальных тахикардий различными методами электрокардиостимуляции», а в 1996 г. — докторская диссертация на тему «Электрические методы диагностики, контроля лекарственной терапии и лечения пароксизмальных тахикардий и тахикарий».

В 2000 г. С.В. Попову было присвоено ученое звание профессора. В 2010 г. Сергей Валентинович был удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации»; в 2011 г. избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «кардиология» (с 2014 г. — член-корреспондент РАН), а в октябре 2016 г. — академиком РАН. Сергей Валентинович активно делится своими знаниями с коллегами и учениками. Он автор (соавтор) более 890 научных трудов, включая 215 журнальных статей, а также 34 монографий и учебников и 34 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Под его руководством защищено 9 докторских и 33 кандидатских диссертации.

Сегодня С.В. Попов — один из ведущих специалистов-аритмологов, хорошо известный в нашей стране и за рубежом. Основное направление его научных исследований связано с изучением электрофизиологических механизмов формирования нарушений ритма и проводимости сердца, вопросов их диагностики и лечения как на основе фармакотерапии, так и современных хирургических технологий. Он внес существенный вклад в раскрытие патофизиологических основ различных форм сердечных аритмий, разработал и внедрил в клиническую практику ряд оригинальных операций, а также уникальных приборов и устройств для диагностики и радикального высокотехнологичного интервенционного лечения данной патологии. Им инициированы исследования по выявлению роли генетических факторов в развитии нарушений сердечного ритма, изучению молекулярных механизмов, участвующих в ремоделировании процесса электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, и возможностей их коррекции. С.В. Поповым разработан и внедрен метод радиочастотной внутрисердечной абляции сердечных аритмий, имплантированы бивентрикулярные электрокардиостимуляторы и новые поколения дефибрилляторов для лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и жизнеугрожающими аритмиями, выполнены оригинальные внутрисердечные операции радиочастотной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий, операции по устранению сложных форм предсердных тахикарий и

врожденных сердечных аритмий, в том числе у детей младшего возраста и новорожденных, многие из которых по своей сути являются новаторскими.

Сергей Валентинович активно содействует созданию и внедрению современных разработок в научный процесс и медицинскую практику, им сформирована собственная аритмологическая школа. При непосредственном участии С.В. Попова в аритмологическую практику учреждений здравоохранения России внедрены самые передовые методы хирургического лечения пациентов с бради- и тахикардиями (имплантация электрокардиостимуляторов, дефибрилляторов, внутрисердечные операции аблации различных тахикардий). Ученики Сергея Валентиновича и специалисты, прошедшие обучение в Сибирском федеральном аритмологическом центре, успешно работают в области интервенционной аритмологии практически во всех регионах Российской Федерации. Под его непосредственным руководством создана сеть успешно функционирующих аритмологических отделений в Сибири и на Дальнем Востоке. Многие исследовательские проекты, инициированные им, реализуются во взаимодействии с сотрудниками университетов и других академических институтов. Результатом этого партнерства стало создание и доведение до серийного производства уникальных электрофизиологических комплексов для диагностики и высокотехнологичного интервенционного лечения аритмий. Эти комплексы внедрены в клиническую практику более чем в 40 учреждениях здравоохранения различных регионов России и стран СНГ. Электрофизиологическая лаборатория для инвазивной диагностики и радикального лечения аритмий «Элкарт II» имеет Европейский сертификат качества.

Помимо активной научной деятельности, Сергей Валентинович выполняет большой объем организационной и административной работы в качестве директора НИИ кардиологии (с 2016 г.), а до этого – заместителя директора по научной и лечебной работе (2002–2016 гг.). Несмотря на всю сложность совмещения производственного функционала директора института и увлеченного своим научным направлением исследователя, у Сергея Валентиновича это получается гармонично. Он открыт и доступен в общении и как директор, и как ученый, и как коллега. С ним всегда можно составить доверительный разговор. И в таком общении понимаешь, насколько это эрудированный, многогранный, естественный, обаятельный, интересный и неравнодушный человек. И это особенно важно в науке, потому что наука – это прежде всего люди! Такой формат коммуникации наиболее востребован и ценен в непростое время «глобального глобализма», мощных динамических процессов и

вызовов, которые происходят в науке и медицине. С.В. Попову удается в этих условиях достойно держать удар, отвечая вместе со своей командой на эти вызовы, мобилизуя коллектив, оставаясь «человечным» человеком, сохраняя верность лучшим традициям. Это исключительный дар, данный человеку судьбой. Рядом с Сергеем Валентиновичем работать интересно и комфортно, ему удается сохранять в институте атмосферу сердечного содружества, он душой болеет за дело, которому служит. И этот настрой чувствует весь коллектив. Его уверенность в успехе заряжает оптимизмом, заставляет поверить в свои силы, мотивирует сотрудников.

Достижения Сергея Валентиновича в научно-практической деятельности были неоднократно отмечены премиями, наградами, почетными званиями всех уровней.

С.В. Попов является членом правления Российского кардиологического общества, членом Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации аритмологов, а также вице-президентом Всероссийского научного общества аритмологов. Он входит в состав редакционных коллегий ряда научно-практических рецензируемых журналов: International Journal of Biomedicine (США), «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», является заместителем главного редактора журналов «Вестник аритмологии» и «Сибирский медицинский журнал».

Сергей Валентинович – один из тех людей, с которыми ассоциируются достижения и будущее российской науки, ему присуще умение мыслить на перспективу, его пример вовлекает в орбиту творческой деятельности достойных учеников и последователей. Можно только удивляться разностороннему потенциалу этого человека, его работоспособности, альтруизму и обостренному чувству справедливости, обаянию и чуткости, и одновременно требовательности и даже обоснованной жесткости, когда этого требует производственная ситуация. С.В. Попов пользуется глубоким уважением в коллективе, его мнение авторитетно для коллег и учеников, он обладает особым даром – умением дружить. Сергей Валентинович для многих был и остается достойным примером не только в профессиональной сфере, но и в жизни!

Редколлегия журнала «Сибирский медицинский журнал», коллеги, ученики и друзья с удовольствием присоединяются к многочисленным поздравлениям юбиляру и в свою очередь искренне и от души желают Сергею Валентиновичу здоровья, счастья, дальнейших успехов в его научной, клинической, педагогической и административной работе, общественной и личной жизни.

