

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

УДК: 616.12-008.318-07

№ госрегистрации: АААА-А17-117052310075-0

Уникальный номер научной темы: 0550-2017-0011



УТВЕРЖДАЮ

Директор Томского НИМЦ,
академик РАН
Е.Л. Чойнзонов

«29» января 2018 г.

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

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

Директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
д-р мед. наук, профессор, академик РАН

С.В. Попов С.В. Попов
«29» января 2017 г.

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

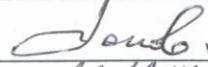
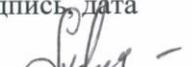
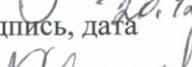
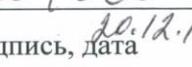
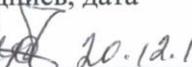
С.В. Попов С.В. Попов
«29» января 2017 г.

Ученый секретарь НИИ кардиологии
Томского НИМЦ, д-р мед. наук

И.Ю. Ефимова И.Ю. Ефимова
«29» января 2017 г.

Томск – 2018

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы, д-р мед. наук	<u></u> подпись, дата	С.В. Попов 20.12.17	(введение, заключение)
Исполнители темы:			
Д-р мед. наук	<u></u> подпись, дата	Р.Е. Баталов 20.12.17	(раздел 1-3, заключение)
Канд. мед. наук	<u></u> подпись, дата	М.С. Хлынин 20.12.17	(раздел 3)
	<u></u> подпись, дата	С.Ю. Усенков 20.12.17	
	<u></u> подпись, дата	Е.А. Арчаков 20.12.17	
	<u></u> подпись, дата	А.В. Сморгон 20.12.17	
	<u></u> подпись, дата	А.А. Дубанав 20.12.17	
Нормконтролёр	<u></u> подпись, дата	Л.В. Понгольская 20.12.17	

РЕФЕРАТ

Отчет 46 стр., 1 ч., 7 рис., 5 табл., 44 источника.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, ПРЕДСЕРДНЫЕ АРИТМИИ, СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА, ВНУТРИСЕРДЕЧНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ, ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОР, КРИОБАЛЛОННАЯ ДЕСТРУКЦИЯ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН, ТКАНЕВАЯ ДЕФОРМАЦИЯ, СКОРОСТЬ ТКАНЕВОЙ ДЕФОРМАЦИИ, SPECKLE TRACKING, ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ, НЕИНВАЗИВНАЯ ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА, АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ.

Объект исследования – взрослые пациенты с фибрилляцией предсердий, синдромом слабости синусового узла, предсердными тахиаритмиями, подвергшиеся катетерному лечению тахиаритмий, и пациенты детского возраста с клинически значимыми аритмиями (реципрокными и эктопическими наджелудочковыми тахикардиями, желудочковой тахикардией и экстрасистолией).

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

Установлено, что применение сочетанного эпи-эндокардиального картирования предсердных эктопических и реципрокных тахиаритмий позволяет с высокой точностью определить источник и уязвимый участок петли ринтрити, что позволяет с высокой эффективностью устранить аритмию.

Применение внутрисердечной эхокардиографии при проведении радиочастотной аблации фибрилляции предсердий позволяет использовать спекл-трекинг эхокардиографию для оценки эффективности изоляции легочных вен. Снижение деформации более чем на 6% и скорости деформации на 8% и более, после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции ЛВ.

Не выявлено связи между сочетанным развитием фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла с генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина.

Разработанный способ прогнозирования эффективности антиаритмической терапии у детей обладает высокой точностью и информативностью, не предполагает для своего осуществления применение инвазивных диагностических мероприятий и позволяет прогнозировать эффективность антиаритмической терапии у детей, а также с высокой вероятностью определить

неэффективный результат антиаритмической терапии, что позволит избежать длительной медикаментозной нагрузки и своевременно применить другие методы лечения.

Степень внедрения – 1 монография, 6 статей, 27 тезисов. Защищены 2 докторские диссертации.

Получены 2 приоритета на изобретение.

СОДЕРЖАНИЕ

Реферат.....	3
Содержание.....	5
Определения, обозначения, сокращения	6
Введение	7
Основная часть	12
Глава 1 Материал и методы исследования	12
Глава 2 Результаты собственных исследований	17
2.1 Неинвазивная диагностика предсердных аритмий с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард»	17
2.2 Применение speckle-tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен.....	22
2.3 Роль полиморфизма гена кальсеквестрина в развитии фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла.....	27
2.4 Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей	31
Заключение	41
Список использованных источников	43

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

ААП	– антиаритмический препарат
ААТ	– антиаритмическая терапия
АКМП	– аритмогенная кардиомиопатия
ВСЭхоКГ	– внутрисердечная эхокардиография
ВЭМ	– велоэргометрия
ЛВ	– легочная вена(ы)
ЛВЛВ	– левая верхняя легочная вена
ЛНЛВ	– левая нижняя легочная вена
ЛП	– левое предсердие
МПП	– межпредсердная перегородка
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НРС	– нарушение ритма сердца
ПВЛВ	– правая верхняя легочная вена
ПНЛВ	– правая нижняя легочная вена
ПП	– правое предсердие
ПЭС	– предсердная экстрасистолия
РЧА	– радиочастотная абляция
СКТ	– спиральная компьютерная томография
СПР	– саркоплазматический ретикулум
СУ	– синусовый узел
СССУ	– синдром слабости синусового узла
ТП	– трепетание предсердий
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ	– эхокардиография
STE	– Speckle-tracking эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

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

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

динамику миокарда. Хотя магнитно-резонансная томография считается золотым стандартом в этой области исследования, ее рутинное использование ограничено высокой стоимостью, малой доступностью, относительной сложностью получения изображений и длительным анализом данных.

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

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

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

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

Интерес к проблеме аритмий у детей связан как с широкой распространенностью, так и ролью данной патологии в структуре общей смертности. Нерешенные вопросы детской аритмологии касаются прежде всего пациентов первых лет жизни, у которых с одной стороны есть шанс спонтанного исчезновения аритмии вследствие продолжающегося после рождения кардиогенеза, а с другой стороны отмечается тяжелое клиническое течение, обусловленное аритмогенной кардиомиопатией и сердечной недостаточностью.

Выбор метода лечения тахикардий у детей раннего возраста продолжает оставаться сложной задачей. Антиаритмическая терапия (ААТ) является основным методом лечения аритмий у детей раннего возраста во-первых, вследствие высокого шанса спонтанного разрешения аритмии, и во-вторых – из-за ограниченных показаний для выполнения РЧА в этой возрастной группе [43]. Важно помнить, что лечение с помощью лекарств не является радикальным методом лечения аритмии, а лишь подавляет или профилактирует ее. Профилактическая ААТ проводится в течение первых 6-12 месяцев жизни, иногда до 1,5 лет, хотя до сих пор ни один из предложенных подходов не получил убедительного обоснования [21, 25, 26, 35, 36, 38, 43]. Если тахикардия продолжает манифестировать после первого года жизни, вероятность того, что ребенок «перерастет» данную аритмию, существенно снижается. Данные об ограниченной эффективности антиаритмической терапии, медикаментозной рефрактерности, летальных исходах и жизнеугрожающих событиях в результате применения антиаритмических препаратов заставляют с определенной осторожностью относиться к широко

распространенному убеждению, что ААТ у новорожденных и детей раннего возраста эффективна и безопасна и может являться этапом терапии, предшествующим радикальному катетерному лечению аритмии при достижении рекомендуемого возраста [17, 25, 28, 31, 33, 42, 44].

Однако, учитывая, что на сегодняшний день и в ближайшем будущем ААТ есть и будет основной терапевтической стратегией в лечении аритмий у детей раннего возраста, предлагаемый в качестве изобретения способ прогнозирования антиаритмической терапии у детей позволит максимально индивидуализировать тактику лечения детей с аритмиями, избежать длительной медикаментозной нагрузки и своевременно применить другие методы лечения. В зарубежной литературе опубликованы лишь единичные работы, посвященные факторам, влияющим на эффективность антиаритмической терапии у детей, в отечественной литературе таких работ нет.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить эффективность РЧА фибрилляции предсердий на основании оценки совместного применения электрофизиологических методов и определения изменений свойств ткани по результатам внутрисердечного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии и разработать критерии для их интраоперационного использования.
2. Оценить эффективность РЧА фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла, корригированного электрокардиостимулятором, по результатам удаленного наблюдения, а также сахарным диабетом II типа, в связи с полиморфизмом генов Ca²⁺-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума (Ca²⁺-АТФ-азы, рианодиновых рецепторов кальсеквестрина).
3. Оптимизировать способы лечения и оценить эффективность интервенционного лечения предсердных тахиаритмий на основе изучения особенностей распространения возбуждения по результатам неинвазивного поверхностного картирования и трехмерной реконструкции сердца.

4. Выявить факторы, влияющие на эффективность медикаментозного лечения аритмий, на этапе планирования пролонгированной антиаритмической терапии у детей с клинически значимыми аритмиями.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1. Материал и методы исследования

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

В исследование включено 102 пациента с ФП и предсердными тахиаритмиями в возрасте до 72 лет, обследованных в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. А также 63 пациента в возрасте от 0 до 7 лет в отделении детской кардиологии.

Критерии исключения больных из исследования:

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

Методы исследования

1. Клиническое обследование пациентов. Проспективное наблюдение по основным контрольным точкам.
2. Эхо-КГ в М-, В- доплер режимах.
3. Суточное мониторирование ЭКГ.
4. Оценка физической толерантности посредством тестов 6-минутной ходьбы и ВЭМ.
5. Селективная коронарография и левая венгерулография (по необходимости).
6. Эндокардиальное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция аритмий.
7. Эндокардиальная трехмерная реконструкция полостей сердца, с оценкой амплитуды потенциалов и распространения возбуждения.

8. Поверхностная трехмерная реконструкция сердца с созданием воксельных и полигональных моделей.
9. Компьютерная рентгеновская томография с трехмерной реконструкцией полостей.
10. Контраст усиленная магнитно-резонансная томография.
11. Эндомиокардиальная биопсия и гистохимическое исследование.
12. Определение содержания 1, 3, 9 – матриксных металлопротеиназ, факторов роста фибробластов и трансформирующего бета-1, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, альфа-2-макроглобулина с применением иммуноферментного анализа.
13. Радионуклидная равновесная томовентрикулография с ^{99m}Tc -пирфотехом.
14. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ, ^{123}I -ФМПДК, ^{99m}Tc -технетрилом.

Используемое оборудование

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

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

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Philips HD15 с регистрацией на электронные носители для покадрового просмотра изображения. Исследования проводились из стандартных ЭхоКГ позиций с определением конечного диастолического объема ЛЖ, максимальной и интегральной скорости доплеровского спектра трансаортального кровотока и площади поперечного сечения устья аорты. ФВ рассчитывали как отношение конечного систолического объема к конечному диастолическому

объему и выражали в процентах. При отсутствии митральной недостаточности ударный объем определяли как произведение площади поперечного сечения устья аорты и интеграла трансортального кровотока. Кроме этого, всем больным определяли саггитальный диаметр ЛП, а также размеры ЛП и ПП из четырехкамерной позиции, оценивали функции митрального и трикуспидального клапанов. Систолическое давление в легочной артерии измерялось способом постоянной волновой спектральной доплерографии в виде суммы систолического транстрикуспидального градиента давления и давления в ПП.

Для оценки электромеханических свойств камер сердца использовалась тканевая импульсно-волновая доплер-эхокардиография. Регистрация доплеровского движения миокарда синхронизировалась с ЭКГ. Оценивались временные параметры, позволяющие изучать электромеханические взаимоотношения как на предсердном, так и на желудочковом уровне.

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

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

Суточное мониторирование проводили для выявления пароксизмов тахиаритмий и скрытых нарушений ритма сердца с использованием системы суточного мониторирования ЭКГ

Memoport-4000 (Marquette-Helige, Германия) и MedilogHolter (Oxford Instruments Medical, США). В процессе исследования регистратор в период бодрствования фиксировали на боку. Все пациенты при холтеровском мониторинге вели дневник, в котором отмечали своё самочувствие, жалобы, вид деятельности, физические нагрузки, приём лекарственных препаратов, время бодрствования и сна. Анализ результатов исследования выполняли в соответствии со стандартным протоколом.

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

Подготовка пациентов к процедуре не отличалась от общепринятой. Использовалась смешанная анестезия: внутривенное введение пропофола или мидазолама, а также наркотические и ненаркотические анальгетики. Процедуру проводили в условиях стерильной рентгеноперационной. Под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% (или другого доступного анестетика) по методу Сельдингера осуществлялась трехкратная пункция правой бедренной вены, в которую проводили три интродьюсера – 6Fr, 8Fr, Fast-Cath 8,5Fr. По одному из установленных интродьюсеров в полость сердца вводили диагностический 4 или 10-полюсный электрод и устанавливали в КС. Электрод также использовался для проведения диагностической ЭКГ предсердий и правого желудочка. При помощи интродьюсера Fast-Cath 8,5Fr и иглы BRK-1 (St. Jude Medical, США) и под контролем чреспищеводного ультразвукового исследования пунктировали МПП, через которую проводили интродьюсер, диагностический и аблационные электроды, набор которых зависел от методики проводимой РЧА. Непосредственно после пункции МПП начинали вводить раствор гепарина. Введение продолжалось на всем протяжении процедуры.

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. После проверки количественных показателей на правильность распределения, они были представлены как среднее значение и стандартное отклонение от

среднего ($M \pm SD$). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи непарного t-критерия Стьюдента, динамики показателей – при помощи парного критерия t. Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Непрерывные данные представлены значением медианы и квартилей [$Me(Q1-Q3)$]. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали тесты Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) и Манна-Уитни. Для анализа частотного распределения использовался метод «хи-квадрат» Пирсона и точный тест Фишера, если $\leq 20\%$ частот имели ожидаемое значение < 5 и отсутствовали ожидаемые частоты < 1 . При несоблюдении данных критериев использовался точный тест Фишера. Сравнение связанных частот проводили методом Макнемара. При уровне значимости p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

Глава 2. Результаты собственных исследований

2.1 Неинвазивная диагностика предсердных аритмий с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард»

2.1.1 Актуальность проблемы

Одним из наиболее актуальных и перспективных направлений дооперационного обследования пациента с различными нарушениями ритма сердца (НРС) является неинвазивная топическая диагностика аритмогенного фокуса. Новые возможности в данном направлении открывают методы, основанные на вычислительной реконструкции электрофизиологических процессов сердца, в частности, на решении обратной задачи электрокардиографии. Согласно опубликованным данным, диагностическая точность программно-аппаратного комплекса «Амикард» у пациентов с желудочковыми аритмиями в целом составляет 88,3% и может достигать 92% при локализации аритмогенного фокуса в выводных отделах правого и левого желудочков [9, 10, 13, 14, 15, 29]. Использование методики неинвазивного картирования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью перед имплантацией ресинхронизирующего устройства также показало свои преимущества. В данном случае исследование визуализирует зону поздней активации при блокаде левой ножки пучка Гиса, «эпицентр» которой может являться местом оптимальной имплантации левожелудочкового электрода [12]. Несмотря на это, в настоящее время не так много литературных источников, описывающих диагностические возможности неинвазивного картирования у пациентов с предсердными НРС. На наш взгляд, данный факт можно объяснить тем, что топическая диагностика предсердных аритмий является наиболее сложной с технической точки зрения, так как для успешного неинвазивного исследования необходимо очень высокое качество записи электрограмм с минимальным количеством «наводок» при регистрации ЭКГ, что далеко не всегда удается добиться. Тем не менее, опубликованные данные свидетельствуют о достаточно высоких возможностях неинвазивного картирования предсердных НРС с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард». Так, группа исследователей во главе с академиком РАН Ревитшвили А.Ш., обследовала 7 пациентов с очаговыми предсердными аритмиями и показала, что результаты неинвазивного исследования во всех случаях совпали с данными внутрисердечного ЭФИ, как при правопредсердной, так и левопредсердной экстрасистолии [8]. В дальнейшем ими же было проведено и валидационное исследование у 4 больных с трепетанием предсердий (ТП) I типа, в котором было показано, что неинвазивное фазовое картирование позволяет правильно определить последовательность активации при типичном ТП с различными направлениями вращения возбуждения [11]. Другая группа исследователей из Бордо (Франция) обследовала 52

пациента с различными предсердными тахикардиями, использовав метод только эпикардиального картирования с записью электрограмм с 252 грудных отведений, и показала, что точность неинвазивного картирования в целом составляет 92%, но может варьировать в зависимости от механизма тахиаритмии [41].

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

2.1.2 Материал и методы исследования

В исследование было включено 25 пациентов с предсердными аритмиями (17 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 31 до 75 лет (средний возраст – 60,1 лет). Все пациенты предъявляли жалобы на перебои в работе сердца, сердцебиение. Медикаментозная терапия по поводу НРС на догоспитальном этапе была назначена 22 пациентам: 19 – ритмурежающая терапия и 3 – антиаритмическая терапия, однако, во всех случаях она оказалась неэффективной. 3 пациентам никакой терапии назначено не было, что может быть связано с тем, что по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у них регистрировалась преходящая атрио-вентрикулярная блокада 1-2 ст.

Обследование перед катетерной аблацией включало регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальное и чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца. Также всем пациентам проводилось неинвазивное электрофизиологическое исследование, включающее в себя:

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

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

2.1.3 Результаты и их обсуждение

У 6 больных аритмия носила эктопический характер и была представлена предсердной экстрасистолией (ПЭС). У 4 пациентов из правого предсердия (ПП):

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

У 2 – из левого предсердия (ЛП):

- передняя стенка (рисунок 1),
- задне-боковая позиция рядом с кольцом митрального клапана.

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

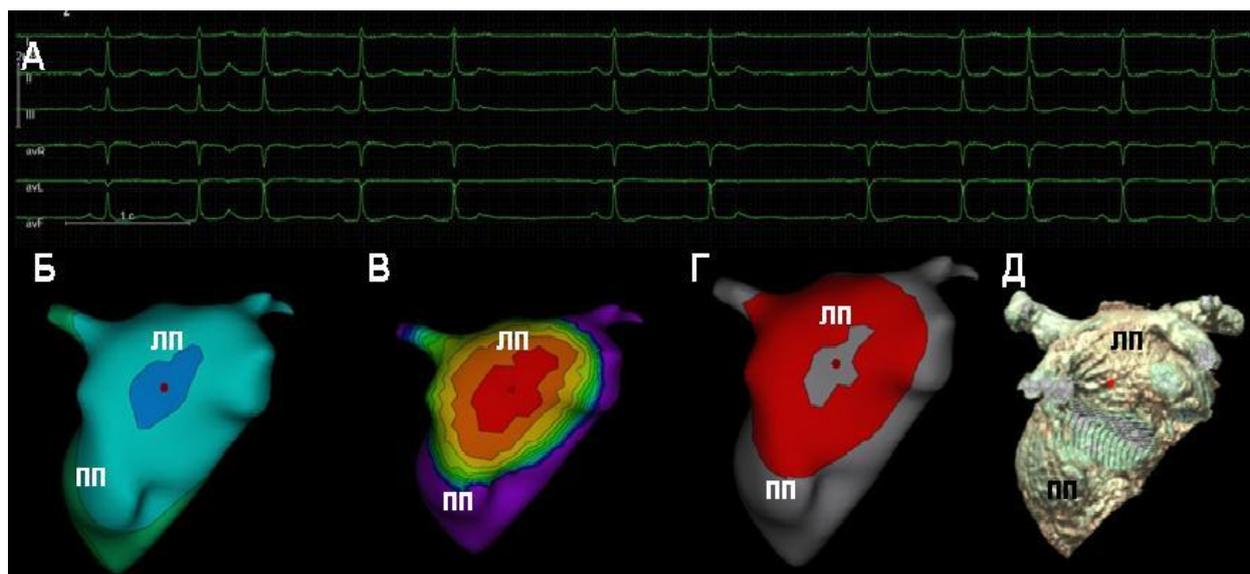


Рисунок 1 – Неинвазивная топическая диагностика ПЭС из передней стенки левого предсердия (вид сверху).

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

У 19 пациентов были диагностированы различные предсердные тахикардии. У 4 больных – атипичное истмус-зависимое ТП, у 2 – ТП I типа. Данные, полученные при неинвазивном исследовании, также полностью совпали с результатами внутрисердечного ЭФИ. При этом различия в точности диагностики между отдельным эпикардиальным и сочетанным эпи-эндокардиальным картированием мы не нашли. Стоит отметить, что у 2 пациентов с ТП можно было увидеть вращение импульса вокруг трикуспидального клапана при построении карты распространения волны возбуждения, а у 4 – зона наиболее раннего и позднего возбуждения находилась в проекции кава-трикуспидального перешейка, что также свидетельствовало о заинтересованности правого истмуса в генезе тахиаритмии.

У оставшихся 13 пациентов по данным внутрисердечного ЭФИ были диагностированы внутрипредсердные тахикардии, несвязанные с кава-трикуспидальным перешейком. У 5 больных левопредсердные тахикардии:

- у 2 – тахикардия в правой верхней легочной вене,
- у 1 – тахикардия в левой верхней легочной вене,
- у 1 – аритмогенный фокус располагался в верхней трети МПП,
- у 1 – зона наиболее раннего возбуждения по передней стенке ЛП.

У 7 пациентов были документированы правопредсердные тахикардии:

- у 1 – область «рано-поздно» по передней стенке ПП
- у 1 – область «рано-поздно» по боковой стенке ПП, верхние отделы
- у 3 – область «рано-поздно» по боковой стенке ПП, средние отделы,
- у 1 – область «рано-поздно» по задней стенке ПП,
- у 1 – аритмогенный фокус располагался рядом с устьем коронарного синуса.

Еще у 1 больного была «двупетлевая» тахикардия. Первоначально зона «рано-поздно» была выявлена рядом с правой верхней легочной веной, после изоляции которой и формирования линии до митрального клапана по передней стенке левого предсердия, наблюдалось изменение цикла тахикардии и расположения зоны «рано-поздно» возле верхней полой вены, после изоляции которой с электродом Lasso произошло купирование тахикардии.

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

В случае с правопредсердными тахикардиями также было абсолютное совпадение данных неинвазивного сочетанного эпи-эндокардиального исследования и внутрисердечного ЭФИ. Использование отдельного эпикардиального картирования в одном случае (у пациента с тахикардией из области устья коронарного синуса) не смогло правильно определить источник аритмии.

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

Точность неинвазивного вычислительного ЭФИ сердца с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард» составляет 96% при использовании сочетанного эпи-эндокардиального картирования и 88% при использовании отдельного эпикардиального исследования, при этом диагностические возможности метода варьируют в зависимости от механизма предсердных тахиаритмий. В том случае, если в основе НРС лежит эктопический механизм или micro re-entry, то по результатам неинвазивного ЭФИ мы могли точно определить аритмогенный фокус. Если же в основе тахикардии лежит macro re-entry механизм, то по данным поверхностного картирования мы могли лишь локализовать зону наиболее раннего возбуждения, которая впоследствии совпала с зоной «рано-поздно» при проведении катетерной процедуры. Также при построении карты распространения волны возбуждения мы не могли определить субстрат, вокруг которого была образована петля re-entry. На наш взгляд, объяснить данный факт можно тем, что при проведении СКТ сердца мы не могли выявить наличие рубца на какой-либо из стенок сердца, а, соответственно, и анатомического субстрата, вокруг которого могла бы «вращаться» тахикардия. В связи с этим, при проведении неинвазивного картирования у больных с macro re-entry тахикардиями возможно выявление только зоны наиболее ранней активации (изохронная карта) или наиболее раннего возбуждения (изопотенциальная карта), построить же карту распространения волны возбуждения возможно только в том случае, если петля re-entry образована вокруг анатомического образования (например, кольцо трикуспидального клапана, легочная вена и др.).

Основные причины погрешности топической диагностики предсердных аритмий остаются теми же, что и при картировании желудочковых НРС, а именно: наличие «шума» и «наводок» при записи ЭКГ, дыхательные движения грудной клетки при поверхностном картировании и во время проведения СКТ, качество томограмм, полученных при СКТ, что в большей степени зависит от количества срезов за оборот спирали томографа [3].

Таким образом, точность неинвазивного поверхностного сочетанного эпи-эндокардиального ЭФИ составляет 96%, отдельного эпикардиального картирования - 88%.

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

2.2.1 Актуальность проблемы

Общая распространенность ФП в популяции составляет около 2% [1, 16].

Метод радиочастотной аблации (РЧА) все чаще применяется при тактике «сохранения» синусового ритма у пациентов с ФП [16]. Эффективность РЧА достигает 57 - 77% случаев в зависимости от ее вида, количества повторных вмешательств и сопутствующей фармакологической терапии [39].

Одним из основных критериев эффективности РЧА ФП является стопроцентная изоляция всех легочных вен (ЛВ). Однако в настоящее время не существует прямых достоверных методов определения трансмуральности повреждения миокарда под действием РЧ энергии. В клинической практике используют косвенные признаки, такие как изменение импеданса ткани под аблационным катетером, уменьшение амплитуды потенциала на эндограмме с аблационного катетера. Перспективным интраоперационным методом контроля в данном случае может быть внутрисердечная эхокардиография (ВСЭхоКГ), которая позволяет визуализировать устья всех легочных вен (рисунок 2), что ранее, при использовании чреспищеводного датчика, было затруднено, а также позволяет применить Speckle-tracking. Speckle-tracking эхокардиография (STE) – недавно появившаяся количественная ультразвуковая методика точной оценки функции миокарда путем анализа движения спеклов, выявленных на обычных 2-мерных сонограммах. Она предоставляет данные о недоплеровской, угол-независимой и объективной количественной деформации миокарда, систолической и диастолической динамике исследуемой области [19]. При отслеживании перемещения спеклов во время сердечного цикла саму деформацию и скорость её изменения можно быстро измерить после соответствующего проведенного исследования [3]. Speckle-tracking эхокардиография основана на анализе пространственного смещения (именуемый отслеживанием или трекингом) спеклов (которые определяются в виде пятен, точек в серошкальном изображении, генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда) при обычной 2-мерной сонографии. До введения этой сложной эхокардиографической техники только МРТ позволяла выполнить точный анализ нескольких компонентов деформации, которые характеризуют динамику миокарда. Хотя МРТ считается золотым стандартом в этой области исследования, ее рутинное использование ограничено высокой стоимостью, малой доступностью, относительной сложностью получения изображений и длительным анализом данных.

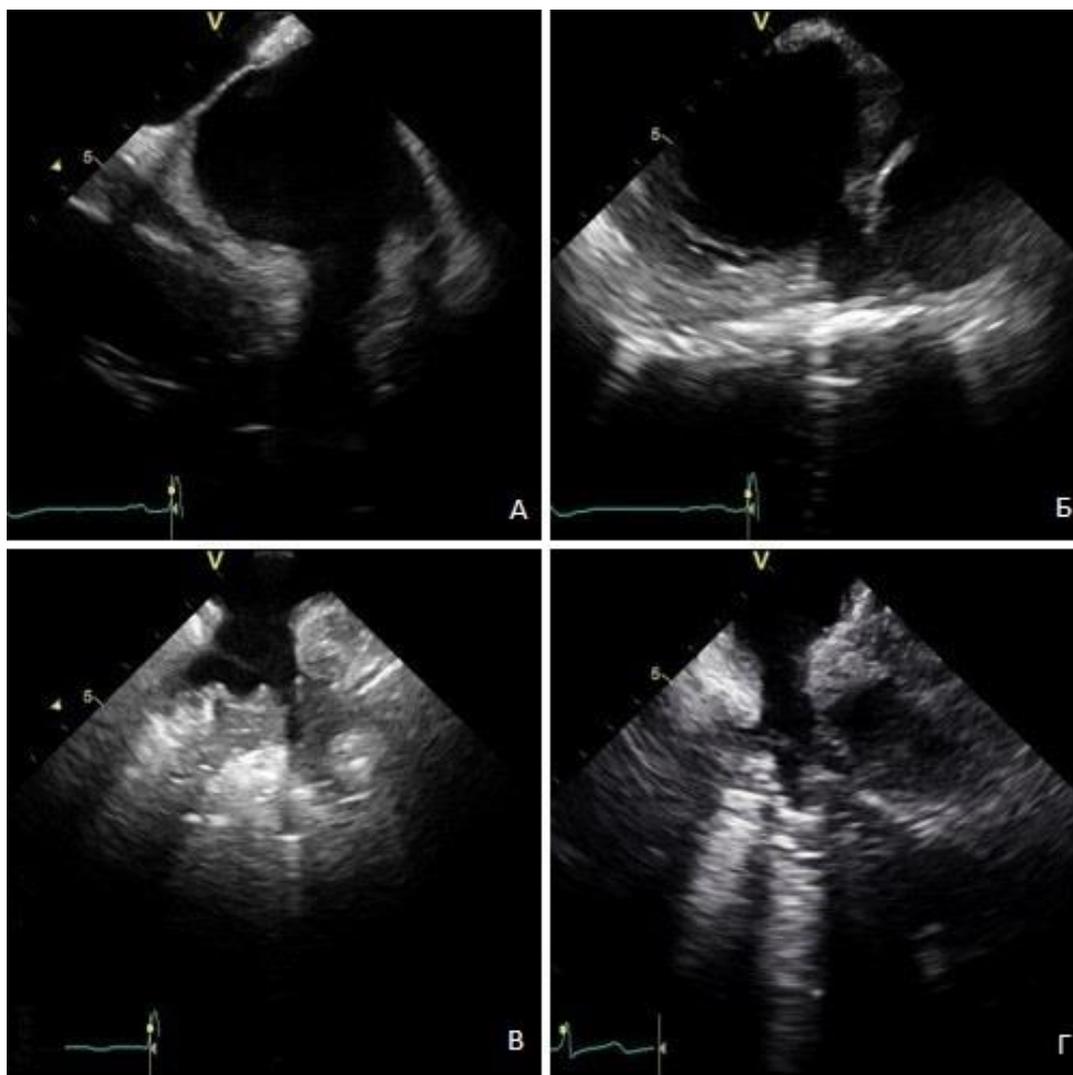


Рисунок 2 – Визуализация легочных вен с помощью внутрисердечной эхокардиографии.

STE - относительно новая техника для оценки функции миокарда, со значительно меньшей угловой зависимостью. Спеклы, видимые в оттенках серого на В-режиме, являются результатом конструктивной и деструктивной интерференции рассеянного ультразвука от структур меньших, чем сама длина волны ультразвука. С помощью этой технологии, случайный шум отфильтровывается, сохраняя при этом небольшие, временно стабильные и специфические особенности миокарда, которые называются спеклами. Блоки или сами ядра спеклов могут быть зарегистрированы покадрово (одновременно в нескольких зонах в пределах плоскости изображения) с помощью блока согласования, и дают информацию о локальном смещении, из которых могут быть получены параметры миокардиальной функции, такие как: скорость, деформация и скорость деформации. Смещение является параметром, определяющим расстояние, на которое признак, такой как спекл или сердечные структуры, смещается между двумя последовательными кадрами. Смещение измеряется в сантиметрах. Скорость отражает смещение в единицу времени, то есть как быстро изменяется положение определенного признака, и

измеряется в сантиметрах в секунду. Тканевая деформация описывает относительное изменение длины сегмента миокарда, что является безразмерной величиной и, как правило, выражается в процентах, может иметь положительные или отрицательные значения, которые отражают укорочение или удлинение. Скорость деформации является скоростью изменения деформации и обычно выражается как 1/сек или сек-1. Важное преимущество деформации и скорости деформации над смещением в том, что они отражают локальную функцию независимо от поступательного движения.

Измерение деформации и скорости деформации позволяет оценить степень поражения миокарда после перенесенного инфаркта, эффективность реваскуляризации миокарда, прогноз для пациентов с сердечной недостаточностью. Неинвазивный характер и возможность количественной оценки деформации миокарда методом тканевой доплерографии позволили активно использовать эти показатели для анализа функции левого желудочка и других камер сердца при различных заболеваниях сердца [5].

Однако в литературе нет данных об использовании данной методики при выполнении радиочастотной абляции. Благодаря технологии speckle-tracking появилась возможность получить данные о деформации и скорости деформации мышечных муфт ЛВ при РЧА. Кроме того, применение данной методики в ходе вмешательства может существенно улучшить результаты лечения и избежать потенциальных осложнений процедуры.

2.2.2 Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП. Из них 23 (76%) мужчин. Возраст пациентов от 38 до 65 лет, средний возраст $54,9 \pm 8,3$ года. У 25 пациентов (84%) основным заболеванием была гипертоническая болезнь, из них у 14 человек (46%) гипертония сочеталась с ишемической болезнью сердца. В 16% случаев (4 пациента) ФП носила идиопатический характер. Все пациенты получали медикаментозную терапию ФП, которая была неэффективна, и имели показания к катетерному лечению аритмии.

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

В условиях рентген-операционной под медикаментозной седацией по методу Сельдингера пунктировали трижды правую бедренную вену, в которую помещали интродьюсеры, и через них в полость сердца проводили электроды-катетеры. Дополнительно пунктировали левую бедренную вену, в которую устанавливали интродьюсер и через него проводили катетер для ВСЭхоКГ (SoundStar 3 D (Biosense Webster, США)) в полость правого предсердия. Под контролем ВСЭхоКГ

пунктировали межпредсердную перегородку, через которую проводили электрод для РЧА в полость левого предсердия. Выполняли ВСЭхоКГ с использованием STE, измеряли тканевую деформацию ЛВ, которую выражают в процентах, и скорость деформации ЛВ, которую выражают в 1/сек. Использовали нефлюороскопическую систему Carto 3 (Biosense Webster, США) для электроанатомической реконструкции ЛП. При помощи абляционного катетера NaviStar CoolFlow (Biosense Webster, США) проводили антральную изоляцию ЛВ. Электрофизиологическим критерием изоляции ЛВ служило исчезновение потенциалов ЛВ на циркулярном электроде Lasso (Biosense Webster, США). При проведении стимуляции ЛВ и левого предсердия регистрировали блок «входа» и «выхода». После антральной изоляции ЛВ повторно проводили ВСЭхоКГ для оценки тканевой деформации и скорости деформации ЛВ с использованием STE. Анализ полученных данных проводили на ультразвуковом сканере GE Vivid q (США) в программной оболочке количественного анализа Q-Analysis.

2.2.3 Результаты

Все пациенты имели типичное отхождение ЛВ. Во всех случаях были 4 ЛВ: левая верхняя легочная вена (ЛВЛВ), левая нижняя легочная вена (ЛНЛВ), правая верхняя легочная вена (ПВЛВ) и правая нижняя легочная вена (ПНЛВ). Во время процедуры РЧА были получены электрофизиологические критерии изоляции ЛВ у всех пациентов для каждой ЛВ, что служило критерием окончания процедуры. Всем пациентам катетерное лечение ФП проводили на синусовом ритме и при анализе STE брали 5 сердечных циклов для измерения деформации. Отслеживая перемещения спеклов во время сердечного цикла, STE позволяет полуавтоматически обрабатывать данные деформации миокарда в 3 пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном. В нашем исследовании мы оценивали только продольную деформацию мышечных муфт легочных вен. Продольная деформация представляет собой деформацию миокарда, направленную от устья ЛВ к дистальным отделам ЛВ. Записанные данные обрабатывали с помощью специфического acoustic-tracking программного обеспечения. Полученные нами изменения деформации ЛВ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменения деформации в ЛВ при РЧА

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

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

У пациентов до начала радиочастотного воздействия деформация левой верхней ЛВ составила в среднем $24,5 \pm 1,5$ %, после $17,5 \pm 1,1$ %, тканевая деформация уменьшилась на 7% ($p < 0,001$); левой нижней ЛВ до РЧА - $21,5 \pm 0,9$ %, после - $14,4 \pm 0,9$ %, уменьшение тканевой деформации на 7,1% ($p < 0,001$); правой верхней ЛВ до РЧА - $21,2 \pm 1,3$ %, после - $14,9 \pm 1,1$ %, изменение тканевой деформации на 6,2% ($p < 0,001$); правой нижней ЛВ до РЧА - $20,5 \pm 1,1$ %, после - $14,4 \pm 1,1$ %, изменение деформации составило 6,1% ($p < 0,001$). Изменение скорости деформации представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Изменения деформации в ЛВ при РЧА

ЛВ	Скорость деформации (1/с)		Изменений скорости деформации (%)
	До РЧА	После РЧА	
ЛВЛВ	$-5,36 \pm 0,5$	$-4,93 \pm 0,35$	8,1 ($p < 0,001$)
ЛНЛВ	$-5,38 \pm 0,6$	$-4,93 \pm 0,55$	8,3 ($p < 0,001$)
ПВЛВ	$-5,50 \pm 0,45$	$5,0 \pm 0,33$	8,5 ($p < 0,001$)
ПНЛВ	$-5,90 \pm 0,4$	$-5,4 \pm 0,4$	8,2 ($p < 0,001$)

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

У пациентов до начала радиочастотного воздействия скорость деформации левой верхней ЛВ составила в среднем $-5,36 \pm 0,5$ %, после $-4,93 \pm 0,35$ %, скорость деформации уменьшилась на 8,1% ($p < 0,001$); левой нижней ЛВ до РЧА $-5,38 \pm 0,6$ %, после – $-4,93 \pm 0,55$ %, уменьшение скорости деформации на 8,3% ($p < 0,001$); правой верхней ЛВ до РЧА $-5,5 \pm 0,15$ %, после $-5,0 \pm 0,33$ %, изменение скорости деформации на 8,5% ($p < 0,001$); правой нижней ЛВ до РЧА $-5,9 \pm 0,4$ %, после - $-5,4 \pm 0,4$ %, изменение скорости деформации составило 8,2% ($p < 0,001$).

У всех 30 пациентов интраоперационно и в послеоперационном периоде каких-либо осложнений, связанных с проведением РЧА, не было. Учитывая наличие «слепого» послеоперационного периода, оценка эффективности РЧА проводилась через 6 и 12 месяцев. Во всех случаях рецидива ФП и каких-либо других тахикардий у пациентов выявлено не было.

Полученные результаты доказывают безопасность применения ВСЭхоКГ при РЧА, и позволяют дополнительно использовать STE в оценке эффективности изоляции ЛВ интраоперационно.

Таким образом, уменьшение деформации более чем на 6% и скорости деформации на 8% и более после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции ЛВ.

2.3 Роль полиморфизма гена кальсеквестрина в развитии фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла

2.3.1 Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия сердца. Известно, что ФП ассоциируется с пятикратным увеличением риска развития инсульта, трехкратным – сердечной недостаточности, двукратным – деменции и смертности [18, 23, 30]. Фибрилляция предсердий - сложное нарушение ритма сердца, которое требует междисциплинарного подхода. В течение длительного времени фармакотерапия была единственным способом лечения ФП. Не так давно были предложены и стали активно развиваться хирургические и интервенционные способы лечения. Несмотря на значительные успехи данных методов, далеко не всегда можно добиться желаемого эффекта.

Достаточно часто в клинической практике наблюдается сочетание ФП и синдрома слабости синусового узла (СССУ) [27], в основе которого лежит снижение способности синусового узла (СУ) выполнять задачи доминантного пейсмейкера или различные варианты нарушения проведения импульса [4, 40].

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

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

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

В некоторых случаях не удается выявить причину возникновения как СССУ, так и ФП, в связи с чем необходимо более глубокое изучение молекулярно-клеточных механизмов, изучение регуляции гомеостаза ионов.

Ключевым фактором в понимании природы ФП и СССУ может стать полиморфизм генов, кодирующих белки ионных каналов. Мутации в этих генах могут приводить к нарушению гомеостаза ионов в миокарде. Одним из наиболее важных ионов в клетках сердца является ион кальция – Ca^{2+} . Подавляющее большинство клеток, в том числе и кардиомиоциты, имеют

специальные системы, которые в покое поддерживают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} на низком уровне и обеспечивают его быстрое удаление после прекращения действия внешнего сигнала, системы, которые в ответ на этот сигнал обеспечивают вход Ca^{2+} в клетку из окружающей среды или его освобождение из внутриклеточных источников, а также те, которые отвечают на изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} изменением своей функциональной активности. Первые два типа систем представлены мембранными белками – Ca^{2+} -каналами и Ca^{2+} -насосами. Последняя подразумевает существование в цитоплазме специальных белков, которые при связывании Ca^{2+} изменяют свою активность, регулируют различные внутриклеточные процессы. В настоящее время такие системы хорошо известны, причем, несмотря на огромное разнообразие клеток и выполняемых ими функций, они достаточно универсальны и имеют много общих свойств. Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта Ca^{2+} в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СР) [22]. Транспортирующие системы СР осуществляют связывание и перенос этого иона. Так, Ca^{2+} -АТФ-аза СР участвует в процессах обратного захвата ионов Ca^{2+} . Белок – кальсеквестрин обеспечивает связывание Ca^{2+} внутри СР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их освобождение. Осцилляции Ca^{2+} внутри клетки играют определяющую роль в процессах электромеханического сопряжения кардиомиоцитов и, соответственно, сократительной активности сердца [20].

Выявлен ряд мутаций гена кальсеквестрина *CASQ2*, также определяющих развитие желудочковой тахикардии, хотя они описаны в небольшом количестве семей, и их доля в общей структуре заболевания неизвестна [2]. Существуют варианты, связанные с семейной аритмогенной дисплазией правого желудочка. В литературе представлено мало информации о роли однонуклеотидных полиморфизмов гена *CASQ2* в развитии сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее, описаны полиморфные варианты, связанные с аритмией, внезапной сердечной смертью и развитием СН у больных ишемической болезнью сердца [34].

2.3.2 Материалы и методы

В исследование включено 47 пациентов, средний возраст $67,0 \pm 12,4$ лет; из них мужчин - 38 (80,8%), с ФП – 15 (31,9%), СССУ – 11 (23,4%) и их сочетанием – 21 (44,6%). В исследуемую группу вошли пациенты с ишемической болезнью сердца – 27 (57,4%), гипертонической болезнью – 10 (21,2%), миокардитом – 3 (6,4%), идиопатическим нарушением ритма сердца - 7 (14,9%). Пациенты разделены на 3 группы: первая – пациенты с наличием ФП и СССУ, вторая – только с ФП и третья – с СССУ. Пациентам с верифицированным диагнозом СССУ имплантирован ЭКС. Всем исследуемым взята кровь из кубитальной вены в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой для последующего проведения генетического анализа. Получены образцы ДНК у 47 пациентов с ФП и СССУ. Выделение ДНК из цельной крови осуществляли с помощью набора

реагентов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», USA) по предлагаемому фирмой протоколу. Выполнена полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием набора реактивов (ООО «ТестГен», Россия) и амплификатора Т-100 (Bio-Rad). Используемые праймеры:

Прямой праймер:

CCAGAACTATAAGCTGAATACACCA

Обратный праймер: AATAATAATAAATCATAAAACCCATTTGATTTTTCTTGCACA

Условия амплификации: первая денатурация: 95⁰С – 2 мин. 35 циклов: 94⁰С – 10 сек, 62⁰С – 20 сек, 72⁰С – 20 сек. Последний синтез цепи: 72⁰С – 2 мин.

Для определения генотипа производилось последующее расщепление продуктов ПЦР с использованием рестриктазы CASQ2-rs6684209 (BssTII, НПО «СибЭнзим», Россия). Регистрация результатов осуществлялась электрофоретическим методом в 4% агарозном геле на основе однократного трис-боратного буфера с добавлением бромистого этидия. В своей работе мы использовали электрофоретические камеры и гель-документирующую систему Bio-Rad Gel Doc 2000TM производства фирмы «Bio-Rad» (USA).

После обработки рестриктазой получают следующие продукты:

Фрагмент длиной 207 п.н. (пар нуклеотидов)– генотип С/С;

Фрагменты длиной 182 и 25 п.н. – генотип Т/Т;

Фрагменты длиной 207, 182, 25 п.н. – генотип С/Т.

2.3.3 Результаты и обсуждение

Выполнен анализ полиморфизма rs6684209 гена кальсеквестрина CASQ2 у 47 пациентов методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ) (рисунок 3).

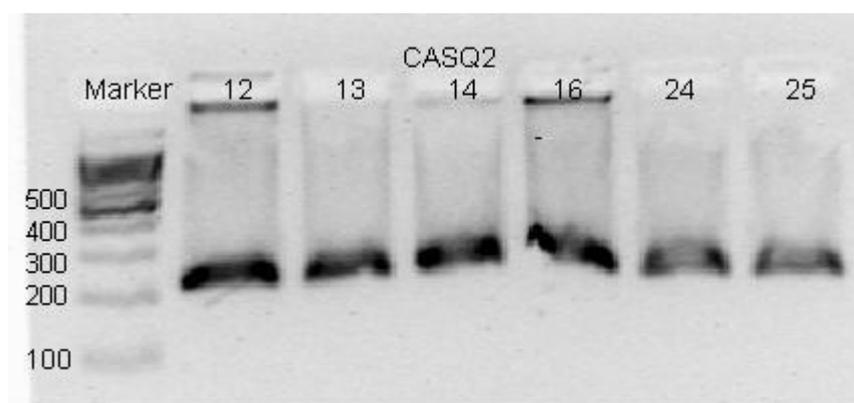


Рисунок 3 – Электрофореграмма продуктов рестрикции гена кальсеквестрина (CASQ2), указывающий на длину полученных фрагментов, что демонстрирует генотип С/С. Сверху цифрами указаны номера проб, сбоку – количество пар нуклеотидов.

Всего 35 пациентов имели генотип C/C и 12 – генотип C/T. У первой группы пациентов выявлен генотип C/C полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 у 16, генотип C/T – 5. У второй группы пациентов обнаружен генотип C/C гена CASQ2 в 13 случаях, генотип C/T – в двух. В третьей группе 6 пациентов имели гомозиготный генотип и 5 – гетерозиготный (рисунок 4).

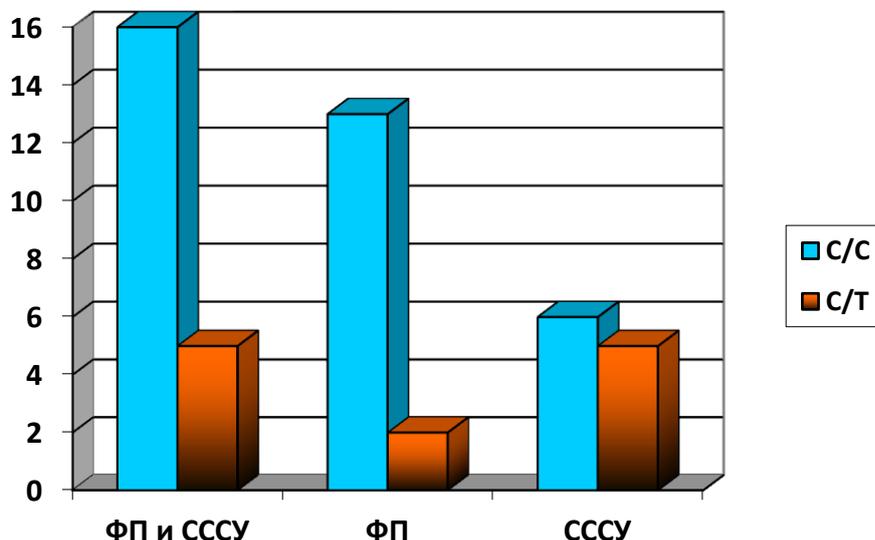


Рисунок 4 – Распространенность генотипов C/C и C/T у пациентов разных групп, где слева по оси – количество пациентов. Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, CCCУ – синдром слабости синусового узла, C/C и C/T – генотипы CASQ2.

Частота встречаемости аллеля C в выборке пациентов с сочетанием ФП и CCCУ – 88%, аллеля T – 12%, в группе с ФП аллель C – 93%, аллель T- 7%, в группе с CCCУ аллель C – 77%, аллель T – 23%.

Результаты статистической обработки полученных данных представлены в таблице 3. В нашем исследовании распределение генотипов гена CASQ2 в обследованных группах соответствовало равновесию Харди—Вейнберга. Частота встречаемости генотипов и аллелей в исследовании оказалась сопоставима с данными, полученными в европейской популяции (рисунок 5).



C|C: 0.694 (349)

C|T: 0.280 (141)

Рисунок 5 – Частота встречаемости генотипов и аллелей в европейской популяции, где C и T –

аллели гена *CASQ2*.

Примечание – С и Т аллели гена *CASQ2*, p 1– достоверность различий в распределении генотипов между исследуемыми группами, p 2 - достоверность различий в распределении аллелей между исследуемыми группами.

Таблица 3 – Распределение частот генотипов *CASQ2* и аллелей в группах исследования

группа	генотип		аллель		p1	p2
	C/C (%)	C/T(%)	C(%)	T(%)		
ФП и CCCУ (n=21)	76,2	23,8	88,0	12,0	p=0,63	p=0,42
ФП (n=15)	86,7	13,3	93,0	7,0		
СССУ (n=11)	55,0	45,0	77,0	23,0		

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма С/Т гена *CASQ2* и аллелей не показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами ($\chi^2=0,91$, $p=0,63$; $\chi^2=1,7$, $p=0,42$).

Для оценки взаимосвязи носительства того или иного аллеля гена *CASQ2* с развитием ФП и CCCУ рассчитана величина показателя OR (Odds Ratio – отношение шансов). С учетом полученных данных, положительной ассоциации между изучаемым фактором и развитием патологического состояния не выявлено.

Полученные результаты у небольшой группы пациентов не выявили связи полиморфизма гена *CASQ2* с такими заболеваниями как ФП и CCCУ. По данным литературных источников мутация *CASQ2* встречается в 1-2% случаев у пациентов с полиморфной желудочковой тахикардией. Распространенность мутации у пациентов с другими нарушениями ритма сердца неизвестна.

Таким образом, связи развития фибрилляции предсердий и CCCУ с генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина в исследуемой выборке не выявлено. Отсутствие мутации может указывать на большую значимость кальсеквестрина в регуляции гомеостаза ионов Ca^{2+} в миокарде. Нарушение работы данного белка может приводить к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и смерти пациентов раннего возраста.

2.4 Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей

2.4.1 Материал и методы исследования

После подписания информированного согласия законным представителем пациента в исследование были включены 63 пациента в возрасте от 0 до 7 лет с клинически значимыми аритмиями на этапе планирования антиаритмической терапии.

При выполнении Холтеровского мониторирования ЭКГ оценивали следующие параметры: ритм (синусовый, эктопический), общее количество сердечных сокращений за сутки, частоту сердечных сокращений (ЧСС), средние, минимальные и максимальные показатели, наличие аритмий, ЭКГ-синдромов и феноменов.

Для оценки внутрисердечной гемодинамики у детей с аритмиями выполнялась эхокардиография в М- и В- режимах и доплерография. Для измерения основных размеров и объемов камер сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики использовали стандартные способы и позиции согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [24].

Оценивались следующие показатели:

- передне-задний размер левого предсердия (ЛП, мм);
- латерально-медиальный размер левого предсердия (ЛП1, мм);
- верхне-нижний размер левого предсердия (ЛП2, мм);
- объем левого предсердия (мл);
- латерально-медиальный размер правого предсердия (ПП1, мм);
- верхне-нижний размер правого предсердия (ПП2);
- объем правого предсердия (мл);
- конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР, мм);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР, мм);
- конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО, мл);
- конечно-систолический объем левого желудочка (КСО, мл);
- размер правого желудочка в М- и В-режимах (ПЖ, мм)
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %);
- толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм);
- толщина задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ, мм);
- масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ, г);
- индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ, г/м²).
- оценка степени митральной регургитации (М-регургитация, степень)
- оценка степени трикуспидальной регургитации (ТК-регургитация, степень)
- систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ, мм рт. ст.)

Кроме стандартных измерений объемов камер, оценивали отклонение объемов предсердий и КДО ЛЖ от индивидуально прогнозированных антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а также для динамической оценки показателей ЭхоКГ в связи с увеличением размеров сердца при изменении возраста и антропометрических данных. Данные показатели определялись автоматически, согласно протоколу исследования [6, 7].

Для пролонгированной терапии использовали антиаритмические препараты всех четырех классов, согласно общепринятой классификации Vaghan Williams, а также дигоксин. Дозы препаратов соответствовали рекомендациям EHRA and AEPС-Arrhythmia Working Group [32].

Пациентам с пароксизмальными тахикардиями ААТ назначалась с целью профилактики приступов тахикардии. Детям с постоянными и непрерывно-рецидивирующими тахикардиями целью ААТ было не только восстановление синусового ритма, но и контроль ЧСС на уровне нормосистолии. Пациентам с экстрасистолиями антиаритмические препараты назначались с целью снижения эктопической активности очага аритмии. В связи с этим при оценке эффективности терапии мы использовали следующие критерии:

1. Эффективная терапия:

1.1. Устранение пароксизмов тахикардии.

1.2. Восстановление синусового ритма при постоянных и непрерывно-рецидивирующих тахикардиях.

1.3. Контроль среднесуточной ЧСС при постоянных и непрерывно-рецидивирующих тахикардиях до достижения нормосистолии.

1.4. Снижение эктопической активности при экстрасистолиях (одиночных, групповых, а так же сопровождающихся эпизодами нестойкой наджелудочковой или желудочковой тахикардии) до субнормальных значений (менее 1000 в сутки) с устранением групповых экстрасистол и эпизодов нестойкой тахикардии.

2. Неэффективной терапию считали в том случае, если она не удовлетворяла ни одному из вышеперечисленных критериев.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием среды для статистической обработки данных R 3.0.2. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (р - достигнутый уровень значимости).

Описание номинальных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц

сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5).

Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, приводится в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q1;Q3)$. Если количественные признаки имели нормальное распределение, описание их приводится в виде $(M \pm \sigma)$. Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Манна–Уитни, трех и более – при помощи критерия Краскала-Уоллиса. При проведении множественных попарных сравнений выборок достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Динамику количественных признаков оценивали при помощи критерия Вилкоксона.

Построение модели прогноза эффективности пролонгированной антиаритмической терапии проводилось при помощи дискриминантного анализа (методами принудительного включения переменных в модель, а также пошагового отбора признаков на основе критериев Лямбда Уилкса и расстояния Махаланобиса). Статистическая значимость модели оценивалась по критерию Лямбда Уилкса. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений и прогноза на основе полученного решающего правила использовался процент правильной классификации (Concordant), оценивалась чувствительность и специфичность модели. Качество модели оценивалось также с помощью ROC-анализа с определением значения площади под ROC-кривой (AUC).

2.4.2 Результаты и их обсуждение

Применение дискриминантного анализа позволило разработать многомерную модель прогноза эффективности постоянной терапии. В качестве критерия разделения на группы использовался признак эффективности пролонгированной антиаритмической терапии. В группу эффективной терапии вошли 12 пациентов, неэффективной – 51.

В результате проведенного анализа была определена разделяющая функция. В нее вошло 6 параметров: возраст пациента, объем правого предсердия в процентах, объем левого предсердия в процентах, фракция выброса левого желудочка, среднесуточная ЧСС и максимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ. Сравнение потенциальных предикторов эффективности пролонгированной антиаритмической терапии показано в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение потенциальных предикторов эффективности пролонгированной антиаритмической терапии			
Параметры	Неэффективная терапия	Эффективная терапия	Уровень значимости

	М	σ	М	σ	различий (p)
Возраст (лет)	3,3	2,4	0,5	0,8	<0,001
Объем ПП, %	132,5	34,0	98,1	27,1	0,002
Объем ЛП, %	145,6	75,0	102,6	31,9	0,058
ФВ ЛЖ (в), %	60,9	14,6	66,5	21,2	0,276
Среднесуточная ЧСС	122,3	28,0	134,3	25,2	0,178
Максимальная ЧСС	208,8	51,6	213,3	39,1	0,776

Модель, построенная методом принудительного включения переменных в модель (Enter), показала наилучшие результаты классификации по сравнению с моделями, построенными методами пошагового отбора на основании критериев Лямбда Уилкса и расстояния Махаланобиса: общий процент правильно классифицированных случаев 81%, чувствительность 78,4%, специфичность 91,7% (модель, построенная методом пошагового отбора: общий процент правильно классифицированных случаев 72,9%, чувствительность 69,6%, специфичность 85,7%).

Модель статистически значима (критерий Лямбда Уилкса, значение критерия 0,716, $p=0,004$).

Вклад переменных в модель иллюстрируют нормированные коэффициенты дискриминантной функции (чем больше абсолютная величина коэффициента, тем весомее вклад соответствующей переменной) (таблица 5).

Таблица 5 – Коэффициенты и константы дискриминантной функции

Параметры	Функция	Функция
Возраст (лет)	0,648	0,296
Объем ПП, %	0,560	0,017
Объем ЛП, %	0,065	0,001
ФВ ЛЖ (в), %	-0,021	-0,001
Среднесуточная ЧСС	-0,357	-0,013
Максимальная ЧСС	0,463	0,009
Константа	-3,359	

При помощи коэффициентов канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ) строится дискриминантное уравнение:

КЛДФ = $-3,359 + 0,017 \times \text{процент объема ПП} + 0,001 \times \text{процент объема ЛП} - 0,001 \times \text{ФВ ЛЖ} - 0,013 \times \text{среднесуточная ЧСС} + 0,009 \times \text{макс. ЧСС по данным ХМ ЭКГ} + 0,296 \times \text{возраст, лет}$.

Значения канонической линейной дискриминантной функции в центроидах групп представлены в таблице 6:

Таблица 6 – Значения КЛДФ в центроидах групп эффективной и неэффективной

антиаритмической терапии

Параметр	Функция
Эффективная терапия	-1,276
Неэффективная терапия	0,300

Решающее правило для классификации объектов наблюдения формулируется следующим образом: объект будет отнесен к тому классу, ближе к центру которого окажется рассчитанное значение КЛДФ (рисунок 6).

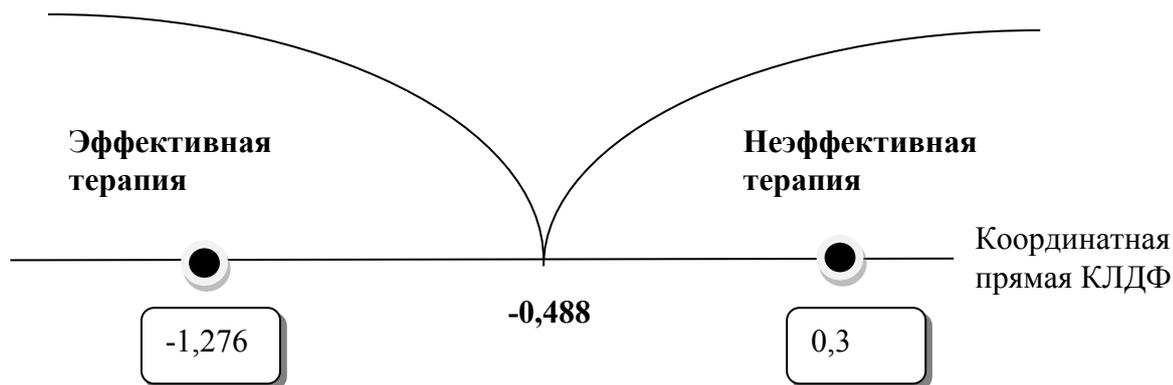


Рисунок 6 – Графическое представление дискриминантной функции.

Из 63 пациентов, вошедших в состав обучающей выборки, правильно классифицирован 51 (81%). При этом из 51 пациента, отнесенных к группе неэффективной терапии, правильно классифицированы 40 (78,4%), что характеризует чувствительность модели. Из 12 пациентов, терапия для которых оказалась эффективной, правильно классифицированы моделью 11 (91,7%) – специфичность модели.

Высокое качество классификации при помощи предложенной модели подтверждает и ROC-анализ: площадь под ROC-кривой составила 0,895 (95% ДИ 0,814 – 0,977, $p < 0,001$) (рисунок 7).

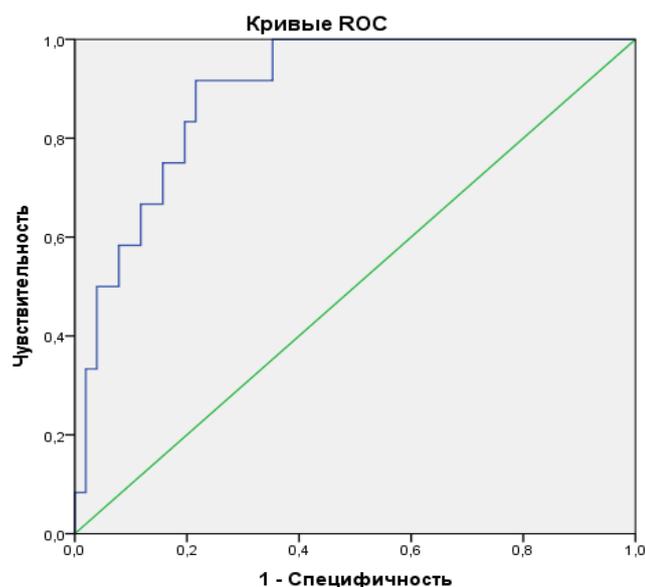


Рисунок 7 – ROC-кривая чувствительности и специфичности модели.

Предлагаемый способ прогнозирования эффективности пролонгированной ААТ продемонстрирован в следующих клинических наблюдениях.

Клинический пример 1. Пациент М., поступил в отделение детской кардиологии в возрасте 22 дней с жалобами со стороны родителей на эпизоды учащенного сердцебиения сопровождающиеся вялостью, отказом от кормления. Из анамнеза известно, что первый эпизод тахикардии возник в родах, после чего отмечались пароксизмы тахикардии длительностью от нескольких минут до 4 часов, купировались самостоятельно, либо после внутривенного болюсного введения раствора АТФ, 0,1 мг/кг, а так же болюсной инфузии кордарона в дозе 5мг/кг в течение 30 мин. В динамике отмечалась тенденция к учащению приступов тахикардии, которые стали возникать ежедневно и в последующем приняли характер непрерывно-рецидивирующих. На основании данных анамнеза, объективного осмотра, проведенного обследования, включающего анализ ЭКГ во время и вне приступов тахикардии, ХМЭКГ, ЧП ЭФИ, ЭхоКГ пациенту поставлен диагноз: Скрытый синдром WPW. Пароксизмальная ортодромная тахикардия. Н 0-I. ФК II.

Значения маркеров для построения модели эффективности антиаритмической терапии следующие:

Возраст: 0,08 лет (1 месяц)

Объем ПП, %: 72,5 %

Объем ЛП, %: 71,8%

ФВ (в), %: 87%

Ср. ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 137 ударов в минуту

Макс. ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 199 ударов в минуту

Прогнозирование Эффективности ААТ:

КЛДФ = $-3,359 + 0,017 * 72,5 + 0,001 * 71,8 - 0,001 * 87 - 0,013 * 137 + 0,009 * 199 + 0,296 * 0,08$.

КЛДФ = -2,11

Таким образом, значение КЛДФ = -2,11 свидетельствует о высокой вероятности эффективного исхода антиаритмической терапии.

В результате подбора антиаритмической терапии пациенту был назначен амиодарон per os в порошках в нагрузочной дозе 10 мг/кг/сутки в течение 15 дней с последующим снижением дозы до 5 мг/кг/сутки. Во время приема нагрузочной дозы препарата, приступы тахикардии стали возникать реже и, начиная с 16 дня от начала приема - не возобновлялись. С целью профилактики приступов тахикардии пациенту была назначена пролонгированная терапия амиодароном 5 мг/кг/сутки с перерасчетом дозы препарата по мере увеличения массы тела ребенка. Во время терапии амиодароном пациент наблюдался кардиологом, ежемесячно проводился контроль ХМ ЭКГ. Учитывая нормальное самочувствие пациента, отсутствие пароксизмов тахикардии по результатам клинического наблюдения, оценке данных ЭКГ и ХМ ЭКГ – амиодарон был отменен через 4 месяца от начала терапии. Пациент остается асимптомным на протяжении последующих 5 лет наблюдения.

Клинический пример 2. Пациент И., 11 месяцев. Поступил в отделение детской кардиологии с жалобами со стороны родителей на учащенное сердцебиение, потливость, вялость, утомляемость, снижение аппетита. Появление учащенного сердцебиения у ребенка мама отметила после вакцинации АКДС. После проведенного обследования, включающего ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ поставлен диагноз: Непрерывно-рецидивирующая предсердная тахикардия. НК ПА ст. ФК III.

Значения маркеров для построения модели эффективности антиаритмической терапии следующие:

Возраст: 0,92 лет (11 месяцев)

Объем ПП, %: 159 %

Объем ЛП, %: 199%

ФВ (в), %: 32%

Ср. ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 194 ударов в минуту

Макс. ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 277 ударов в минуту

Прогнозирование Эффективности ААТ:

$КЛДФ = -3,359 + 0,017 * 159 + 0,001 * 199 - 0,001 * 32 - 0,013 * 194 + 0,009 * 277 + 0,296 * 0,92.$

$КЛДФ = -0,25$

Значение $КЛДФ = -0,25$ свидетельствует о вероятности неэффективного исхода антиаритмической терапии.

Учитывая, что методом выбора лечения аритмий у детей раннего возраста является антиаритмическая терапия, в отделении пациенту проводился подбор ААТ, включающий дигоксин, пропафенон, анаприлин, амиодарон. Терапия была неэффективной. На фоне непрерывно-рецидивирующей тахикардии с высокой среднесуточной ЧСС по данным ХМ ЭКГ, явлений аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) по данным ЭхоКГ, нарастании клинических признаков недостаточности кровообращения в возрасте 1 года пациенту выполнена РЧА правопредсердного эктопического очага.

Приведенные клинические примеры подтверждают, что эффективность ААТ зависит от возраста и гемодинамических проявлений аритмии.

Анализ клинико-функциональных параллелей у пациентов в процессе ААТ, позволил выделить факторы, влияющие на ее эффективность. Данными факторами являются возраст и исходное состояние внутрисердечной гемодинамики. Показано, что дети в возрасте до 1 года с отсутствием признаков АКМП имеют большую вероятность эффективного результата ААТ. К факторам, повышающим риск неэффективной ААТ относятся более старший возраст детей, наличие выраженных проявлений АКМП по данным ЭхоКГ. Этот результат является чрезвычайно важным. Наши данные согласуются с фрагментом исследования S. Sanatani и соавт. – при исследовании 44 пациентов в возрасте до 6 месяцев выявлено, что предиктором рефрактерных к терапии тахикардий была сниженная ФВ ЛЖ. Однако по результатам вышеназванного исследования ранняя манифестация аритмии не является залогом успешной терапии [37]. Напротив, настоящее исследование показало, что ранний возраст пациента является независимым предиктором эффективного исхода ААТ. Следует отметить, что в том же исследовании S. Sanatani и соавт. такие факторы, как нозологическая форма аритмии и вариант течения тахикардии не оказывали существенного влияния на результат медикаментозной терапии, что согласуется с полученными нами данными.

На основании полученных данных посредством применения дискриминантного анализа разработана многофакторная модель прогноза эффективности пролонгированной антиаритмической терапии для определения индивидуальной тактики лечения у детей с аритмиями.

Пациентам раннего возраста с тахиаритмиями, не сопровождающимися тахииндуцированными структурными изменениями в сердце показана пролонгированная ААТ.

Следует учитывать, что именно эта категория детей имеет высокий шанс спонтанной резолюции аритмии и после отмены эффективной терапии пациенты могут оставаться свободными от аритмии в процессе дальнейшего наблюдения. У пациентов любого возраста и особенно после 1 года жизни с эхокардиографическими признаками АКМП следует предполагать неэффективный исход ААТ и планировать выполнение РЧА аритмии.

Предлагаемый способ прогнозирования эффективности антиаритмической терапии у детей уже апробирован на 50 пациентах, обладает высокой точностью и информативностью, не предполагает для своего осуществления применение инвазивных диагностических мероприятий и позволяет прогнозировать эффективность антиаритмической терапии у детей, а также с высокой вероятностью определить неэффективный результат антиаритмической терапии, что позволит избежать длительной медикаментозной нагрузки и своевременно применить другие методы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемия ФП – «тикающая бомба замедленного действия». ФП поражает приблизительно 2,5 миллиона людей в Соединенных Штатах Америки, и, по оценкам специалистов, эта цифра увеличится до 15 миллионов к 2050 г. Зарегистрированная на ЭКГ ФП – это только вершина айсберга. «Под водой» скрывается множество процессов, которые уже прошли свою эволюцию, часто задолго до появления жалоб и зарегистрированной аритмии. Часть из этих процессов необратимы, на остальные можно повлиять, используя медикаменты или интервенционные вмешательства. Считается, что аритмии – это всегда следствие первичного заболевания. И долгое время ФП также являлась симптомом того, или иного заболевания. Пусковым механизмом могут быть любые кардиальные или некардиальные причины, которые могут дать всего лишь небольшой толчок к появлению ФП. Одной из причин, приводящих к появлению ФП, могут быть реципрокные и эктопические предсердные тахиаритмии, что требует их устранения с использованием РЧА и, соответственно, увеличение точности картирования аритмии

Точность составляет 96% при использовании сочетанного эпи-эндокардиального картирования и 88% при использовании отдельного эпикардиального исследования, при этом диагностические возможности метода варьируют в зависимости от механизма предсердных тахиаритмий. Если в основе НРС лежит эктопический механизм или micro re-entry, то по результатам неинвазивного ЭФИ можно точно определить аритмогенный фокус. Если же в основе тахикардии лежит макро риентри, то по данным поверхностного картирования можно локализовать область наиболее раннего возбуждения, которая впоследствии совпадает с зоной «рано-поздно» при проведении катетерной процедуры.

При эндоваскулярных способах лечения ФП, основной целью является изоляция легочных вен до достижения двунаправленного блока электрического проведения. Катетерная антральная изоляция легочных доказала свою эффективность в лечении пароксизмальной и персистирующей форм ФП. Однако недостатком такого лечения является возникновение рецидивов ФП, что может быть связано с восстановлением проведения из легочных вен в левое предсердие. В настоящее время не существует прямых достоверных методов определения трансмуральности повреждения миокарда под воздействием радиочастотной энергии. В клинической практике используют косвенные признаки, такие как изменение импеданса ткани под аблационным катетером, уменьшение амплитуды потенциала на электрограмме, регистрирующейся на катетере. Применение внутрисердечной эхокардиографии позволяет интраоперационно визуализировать устья всех легочных вен. Кроме этого использование внутрисердечной эхокардиографии дает возможность на протяжении всей операции выполнять визуальный контроль за процедурой, а применение двумерной Speckle-Tracking Эхокардиографии позволяет дополнительно оценить изменения тканевой деформации и скорости тканевой деформации устьев легочных вен.

Снижение деформации более чем на 6% и скорости деформации на 8% и более после нанесения радиочастотного воздействия является достоверным признаком изоляции ЛВ.

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма С/Т гена *CASQ2* и аллелей не показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами ($\chi^2=0,91$, $p=0,63$; $\chi^2=1,7$, $p=0,42$). Соответственно, положительной ассоциации между изучаемым фактором и развитием патологического состояния не выявлено. Не было выявлено взаимосвязи развития фибрилляции предсердий и СССУ с генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина. Отсутствие мутации может указывать на большую значимость кальсеквестрина в регуляции гомеостаза ионов Ca^{2+} в миокарде.

Сравнительный анализ пациентов с эффективным и неэффективным результатом ААТ показал, что факторами, влияющими на эффективность пролонгированной ААТ, являются возраст и исходное состояние внутрисердечной гемодинамики. Выявлено, что дети в возрасте до 1 года с отсутствием эхокардиографических признаков АКМП имеют большую вероятность эффективного результата ААТ. К факторам, повышающим риск неэффективной ААТ относятся более старший возраст детей, признаки аритмогенного ремоделирования по данным ЭхоКГ. Прогнозировать эффективность пролонгированной антиаритмической терапии можно с помощью математической модели, включающей в качестве независимых предикторов возраст, объемы левого и правого предсердий в процентах от индивидуально прогнозируемой нормы, фракцию выброса левого желудочка, среднесуточную и максимальную ЧСС по данным ХМ ЭКГ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Баталов Р.Е., Попов С.В., Егай Ю.В. Лечение фибрилляции предсердий (обзор литературы) // Сиб. мед. журнал (Томск). – 2011. – №4. – С.8-14.
2. Бокерия, О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца // Анналы аритмологии. – 2014. – Том 11, № 3. – С. 277-184.
3. Гиляров М.Ю. и др. Возможности эхокардиографии с отслеживанием «спеклов» в выявлении жизнеспособного миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Ишемическая болезнь сердца. – 2014. – №1. – С. 4-9.
4. Емельянчик Е.Ю., Анциферова Е.В., Чернова А.А., и др. Диагностика синдрома слабости синусового узла у детей // Вестник Аритмологии. – 2010. – № 61. – С. 6–14.
5. Екимова Н. А., Каткова Л.А., Фурман Н.В. Оценка деформации и скорости деформации миокарда методом тканевой доплерографии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №1. – С. 50-57.
6. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Особенности эхокардиографии у детей, антропометрические и возрастные нормы // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 2. – С. 17-21.
7. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Программное приложение “Child Heart” для автоматизации рабочего места врача эхокардиографии : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 20096105560, зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 23 января 2009 г. – М., 2009. – 14 с.
8. Ревешвили А.Ш., Калинин В.В., Калинин А.В. и др. Неинвазивная диагностика и результаты интервенционного лечения аритмий сердца с использованием новой системы неинвазивного поверхностного картирования «Амикард 01К» // Анналы аритмологии. – 2012. – № 3. – С. 39-47.
9. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В. и др. Неинвазивная топическая диагностика желудочковых нарушений ритма сердца // Вестник аритмологии. – 2013. – №73. – С. 49-53.
10. Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Попов С.В. и др. Неинвазивная топическая диагностика нарушений ритма сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – №4. – С. 96-103.

11. Ревишвили А.Ш., Сопов О.В., Фетисова Е.А. и др. Неинвазивное фазовое картирование: валидационное исследование у пациентов с трепетанием предсердий // Вестник аритмологии. – 2016. – №83. – С. 12-17.
12. Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А. и др. Совершенствование методики поверхностного неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования при нарушениях внутрижелудочковой проводимости // Вестник аритмологии. – 2015. – №80. – С. 42-48.
13. Ляджина О.С., Калинин В.В., Фетисова Е.А. и др. Топическая диагностика некоронарогенной желудочковой экстрасистолии на основе неинвазивного активационного картирования // Вестник аритмологии. – 2009. – №57. – С. 47-51.
14. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Бохан Н.С. и др. Точность топической диагностики желудочковых эктопических аритмий при помощи неинвазивного картирования // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – №3. – С. 75-80.
15. 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). – С. 91-103.
16. Kirchhof P., Benussi S., D. Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, No. 38. – P. 2893–2962.
17. Bauersfeld, U. RF Ablation in Drug Reractory Cases; When and Whum? // Turkish Journal of Arrhythmia, Pacing and Electrophysiology. – 2003. – Vol. 1, No. 3. – P. 81-85.
18. Turakhia M., Solomon V.D., Jhaveri M. et al. Burden, timing, and relationship of cardiovascular hospitalization to mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed atrial fibrillation // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 166, No. 3. – P. 573–580.
19. J.-U. Voigt et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // European Heart J.: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16. – P. 1-11.
20. Heinzl F.R., MacQuaide N., Biesmans L. et al. Dyssynchrony of Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum as subcellular mechanism of cardiac contractile dysfunction // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2011. – Vol. 50, No. 3. – P. 390-400.
21. Price J.F., Kertesz N.J., Snyder C.S. et al. Flecainide and sotalol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children ,1 year of age // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 517–520.

22. Franzini-Armstrong C., Protasi F., Ramesh V. Shape, size, and distribution of Ca(2+) release units and couplons in skeletal and cardiac muscles // *Biophys. J.* – 1999. – No. 77. – P. 1528-1539.
23. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, No. 21. – P. 2246–2280.
24. Lai Wyman W., Geva Tal, Shirali S. Girish et al. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19, No. 12. – P. 1413–1430.
25. Saul J.P., Scott W.A., Brown S. et al. Intravenous Amiodarone Pediatric Investigators Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3470.
26. Kugler J.D. Indication for Catheter Ablation in Infants and Children // Ch. 21 in *Cardiac Arrhythmias in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease* / eds. E.P. Walsh, J.P. Saul, J.K. Triedman. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. – P. 445–461.
27. Lehnart, S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol.14. – P. 213–224.
28. Wong W.W., Potts J.E., Etheridge S.R. et al Medications used to manager supraventricular tachycardia in the infant: a North American Survey // *Pediatr. Cardiol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 199–203.
29. Shah A.J., Lim H.S., Yamashita S. et al. Non-invasive ECG mapping to guide catheter ablation // *Journal of Atrial Fibrillation.* – 2014. – Vol. 7. – P. 31-38
30. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.
31. Kugler J.D., Danford D.A., Houston K.A, Felix G. Pediatric Radiofrequency Ablation Registry of the Pediatric Electrophysiology Society. Pediatric radiofrequency catheter ablation registry success, fluoroscopy time, and complication rate for supraventricular tachycardia: comparison of early and recent eras // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 336–341.
32. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement // *Europace.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1337–1382.
33. Melo S.L., Scanavacca M.I., Pisani C. et al. Radiofrequency ablation of childhood arrhythmia. Observational registry in 125 children // *Arg. Bras. Cardiol.* – 2012. – Vol. 98. – P. 514–518.

34. Refaat, M.M., Aouizerat BE, Pullinger CR. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – P. 646-652.
35. Riggs T.W., Byrd J.A., Weinhouse E. Recurrence Risk of Supraventricular Tachycardia in Pediatric Patients // *Cardiology*. – 1999. – Vol. 91. – P. 25–30.
36. Salerno J.C., Seslar S.P. Supraventricular Tachycardia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2009. – Vol. 163. – P. 268–274.
37. Sanatani, S., Hamilton R.M., Gross G.J. Predictors of Refractory Tachycardia in Infants with Supraventricular Tachycardia // *Pediatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 508–512.
38. Tortoriello T.A., Snyder C.S., Fenrich A.L. et al. Supraventricular tachycardia in infancy: does preexcitation or number of drugs used for treatment predict recurrence after one year of age? // *Ped. Card.* – 2001. – Vol. 22. – P. 448–449.
39. Calkins H. et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses // *Circulation: Arrhythmia Electrophysiology*. – 2009. – Vol. 2. – P. 349–361.
40. Priori S.G., Allot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol.24. – P. 13–15.
41. Shah A.J., Hocini M., Xhaet O., et al. Validation of novel 3-dimensional electrocardiographic mapping of atrial tachycardias by invasive mapping and ablation: a multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – №62 (10). – P. 889–897.
42. Vignati G., Mauri L., Figini A. The use of propafenone in the treatment of tachyarrhythmias in children // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14. – P. 546–550.
43. Weindling, S.N., Saul J.P., Walsh E.P. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 66–72.
44. Maid G., Guerchicoff M., Falconi M., Perez de Arenaza D. Written Consent to Use the Drug in Children: The Problem of Off-Label Drugs // *Current Pharmaceutical Design*. – 2008. – Vol. 14. – P. 776–781.