

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Симонова Ксения Александровна

СУБЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ
СУБСТРАТ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ПРИ
СТРУКТУРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА: ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ,
ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ
МОДИФИКАЦИИ

3.1.20 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Михайлов Евгений Николаевич

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
2.1 Критерии включения пациентов	25
2.2 Критерии невключения пациентов	26
2.3 Конечные точки исследования и дополнительные параметры оценки результатов.....	28
2.3.1. Эндокардиальный и эпикардиальный доступы, электрофизиологическое исследование и катетерная аблация	29
2.3.2 Наблюдение	34
2.3.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	35
2.3.4 Электрокардиография и суточное мониторирование электрокардиограммы	35
2.3.5 Эхокардиография	36
2.3.6 Коронарная ангиография.....	36
2.3.7 Магнитно-резонансная томография сердца	36
2.3.8 Генетическое исследование	37
2.3.9 Эндомиокардиальная биопсия	37
2.3.10 Статистическая обработка данных	38
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
3.1 Подгруппа пациентов с постинфарктным кардиосклерозом	41
3.2 Подгруппа пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка	51
3.3 Отдаленные результаты комбинированной эндо-эпикардиальной аблации в группе исследования	57
3.4 Подгруппа эндо-эпикардиального картирования и аблации как первой линии лечения	71

3.5 Предикторы рецидивов желудочковой тахикардии в отдаленном периоде в группе эндо-эпикардальной аблации.....	72
3.6 Предикторы рецидивов желудочковой тахикардии в отдаленном периоде среди всех пациентов (группа исследования и группа контроля).....	73
3.7 Генетическое исследование	75
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	113
Структура базы данных синхронных записей поверхностной ЭКГ высокого разрешения и внутрисердечных электрограмм при различных нарушениях ритма сердца (ЭКГВР - ЦА-ЛЭТИ).....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

От сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает около 17 миллионов человек по всему миру, при этом в 25% случаев причиной является внезапная сердечная смерть (ВСС) [90]. Желудочковые нарушения ритма вносят существенный вклад в структуру ВСС.

Для купирования и профилактики рецидивов желудочковых тахикардий при неэффективности фармакологического подхода, гемодинамически значимых пароксизмах ЖТ помимо имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), направленной на профилактику внезапной смерти, применяется катетерная модификация аритмогенных зон миокарда желудочков [23].

Эффективность эндокардиальной катетерной аблации субстрата ЖТ варьирует у пациентов с разными нозологиями структурного поражения миокарда, что, в ряде случаев, обусловлено глубоким (субэпикардальным) расположением критической зоны тахикардии и ограничением глубины проникновения радиочастотного (РЧ) воздействия (до 6-8 мм) при эндокардиальных аппликациях [91, 14].

В связи с этим, изолированная эндокардиальная аблация может оказаться неэффективной у пациентов с преимущественно субэпикардальным поражением миокарда [49,74,75]. В таких случаях предлагается эпикардальное картирование и аблация. Распространенность эпикардиальных ЖТ зависит от этиологии и распространенности поражения миокарда и составляет: АКПЖ (60-40%), болезнь Чагаса (30-40%), дилатационные кардиомиопатии (25-50%), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (до 10%), идиопатические ЖТ (до 10%) [90].

Методика чрескожного эпикардиального доступа путем субкостифоидальной пункции под контролем флюороскопии для картирования ЖТ была описана E. Sosa и соавт. в 1996, что положило начало применению

эпикардиальной аблации и изучению ее эффективности [79]. Эпикардиальный доступ, как правило, применяется после безуспешных предшествующих попыток эндокардиальной радиочастотной аблации субстрата ЖТ или при наличии признаков субэпикардиального/интрамурального расположения аритмогенного субстрата. Предположить субэпикардиальное расположение субстрата ЖТ можно основываясь на этиологии основного заболевания сердца, на электрокардиографических (ЭКГ) критериях топической диагностики зоны выхода ЖТ, на результатах оценки зоны отсроченного контрастирования миокарда гадолинием при магнитно-резонансной томографии сердца, а также интраоперационно на основании результатов эндокардиального вольтажного картирования миокарда.

ЭКГ-критерии диагностики субэпикардиального выхода ЖТ ранее предлагались Bazan V. и соавторами, а также Berguezo A. и соавторами [25,26,29], которые опирались на ширину QRS-комплекса тахикардии, интервальные характеристики начальной части комплекса QRS, а также морфологию комплекса QRS ЖТ. Однако указанные интервальные критерии неприменимы у пациентов с неишемической кардиомиопатией, в связи с чем Valles E. и соавторы предложили новый 4-х ступенчатый комбинированный алгоритм, сочетающий морфологические и интервальные критерии [83].

MPT с поздним контрастированием гадолинием является методом выбора для определения расположения и распространенности субстрата ЖТ при структурных заболеваниях миокарда [73], однако применение метода ограничено у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД). Более того, наличие задержки контраста в субэпикардиальном слое миокарда левого желудочка не гарантирует наличие электрофизиологически задействованного в механизме ЖТ миокарда, а отсутствие задержки гадолиния не исключает наличие электрофизиологического субстрата тахиаритмии.

В литературе имеются данные об эффективности комбинированной эндо-эпикардиальной аблации у пациентов со структурной патологией сердца, а также попытки выявления критериев необходимости эпикардиальной аблации по результатам эндокардиального картирования [30,44,67]. С учетом того факта, что эпикардиальное вмешательство почти всегда является повторным подходом к аблации субстрата, остается неизвестной доля регистрации электрофизиологически детектируемых изменений на субэпикардиальной поверхности миокарда желудочков у пациентов с ЖТ на фоне структурной патологии сердца. Несмотря на применение комбинированной эндо-эпикардиальной аблации у части пациентов в отдаленном послеоперационном периоде регистрируются рецидивы ЖТ [24,78].

На сегодняшний день чрескожные эпикардиальные вмешательства у пациентов с желудочковыми тахикардиями – прерогатива исключительных, наиболее опытных экспертных центров лечения сложных пациентов.

Сразу после доступа к перикардиальной полости из нее аспирируется перикардиальная жидкость с целью надежного контакта картирующего и абляционного электродов с миокардом. Перикардиальная жидкость обогащена биологически активными молекулами, в том числе содержит малые регуляторные РНК – микроРНК, высвобождаемые во внеклеточное пространство, выполняющие важную роль в межклеточной коммуникации. В литературе имеются данные о выраженной связи между дифференциально экспрессируемыми микроРНК и генами, ассоциированными с фиброзом, кодирующими белки, ответственные за ремоделирование внеклеточного матрикса [60]. Определение экспрессии микроРНК, содержащихся в перикардиальной жидкости может быть дополнительным дифференциально-диагностическим признаком.

Таким образом, представляется актуальным изучение наличия и распространенности субэпикардиального электрофизиологического

субстрата ЖТ при структурных заболеваниях сердца, предикторов эффективности эндо- и эпикардиальной аблации ЖТ, а также дополнительных диагностических критериев заболеваний на основании анализа молекул перикардиальной жидкости.

Цель исследования

Усовершенствовать подходы к диагностике локализации субстрата желудочковых тахиаритмий и прогнозу рецидивов после аблации с применением чрескожных эпикардиальных вмешательств.

Задачи исследования

1. Определить электрофизиологические признаки субэпикардиального субстрата желудочковых тахикардий при эндокардиальном картировании.
2. Определить выявляемость субэпикардиального электрофизиологического субстрата желудочковых тахикардий у пациентов с анамнезом инфаркта миокарда.
3. Оценить возможные различия экспрессии микроРНК в перикардиальной жидкости у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и постинфарктным кардиосклерозом, направленных на катетерную аблацию субстрата желудочковых тахиаритмий.
4. Изучить эффективность и безопасность эпикардиального вмешательства, в том числе как первой линии аблации субстрата желудочковой тахиаритмии, у пациентов со структурными заболеваниями миокарда.
5. Выявить электрофизиологические и клинические предикторы рецидивов желудочковых тахиаритмий при комбинированной/эпикардиальной аблации аритмогенного субстрата.

Научная новизна

1. Встречаемость субэпикардального электрофизиологического субстрата у пациентов с постинфарктным рубцом при прямом эпикардальном картировании составила 82% в исследованной группе пациентов.
2. Определены факторы, ассоциированные с рецидивом желудочковой тахикардии, у пациентов со структурными заболеваниями миокарда при эндо-эпикардальной аблации.
3. Экспрессия микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-206 и hsa-miR-3679-5p), в перикардальной жидкости у пациентов с желудочковыми тахикардиями на фоне аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и при постинфарктном кардиосклерозе существенно различается.

Теоретическая и практическая значимость

1. Показано, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, помимо типичного неомогенного эндокардиального поражения миокарда, в подавляющем большинстве случаев (более 80%) встречаются субэпикардальные аритмогенные изменения. Однако одномоментная эндо-эпикардальная модификация субстрата не ассоциирована с меньшим риском рецидива тахикардии в сравнении с изолированной эндокардиальной аблацией.
2. При прогнозировании эффективности катетерного вмешательства следует учитывать факторы, ассоциированные с рецидивами желудочковых тахикардий при эндо-эпикардальной аблации.
3. Экспрессия микроРНК в перикардальной жидкости может иметь дополнительное диагностическое значение при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, в случае подтверждения результатов исследования на большей выборке пациентов.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование является проспективным наблюдательным нерандомизированным с последовательным включением пациентов в группу исследования и группу контроля, в соответствии с критериями включения и письменном согласии пациентов на проведение чрескожного эпикардального доступа.

Методы статистической обработки данных включали анализ типа распределения данных, проведение параметрических и непараметрических тестов (зависимых и независимых переменных), построение и анализ кривых выживаемости Каплана-Майера.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Электрический шторм (необходимость выполнения трёх и более кардиоверсий за 24 часа ввиду рецидивирующей желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков) в анамнезе является независимым предиктором рецидива желудочковой тахиаритмии после комбинированной эндо-эпикардальной аблации.
2. Меньшая амплитуда комплекса QRS желудочковой тахикардии в III стандартном отведении электрокардиограммы ассоциирована с высоким риском рецидива желудочковой тахикардии в отдаленном периоде.
3. У пациентов с преобладанием площади субэпикардального электрофизиологического аритмогенного субстрата по сравнению с эндокардиальным выше риск рецидива желудочковой тахикардии в отдаленном периоде наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов

Объём клинического материала (80 пациентов со структурным поражением миокарда, которым выполнено электрофизиологическое

исследование, катетерная модификация субстрата ЖТ и проспективное наблюдение) позволяет сделать основные выводы.

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и тезисов на научных конференциях: конгресс Европейского Кардиологического Общества 2020 года (ESC congress 2020 - онлайн конгресс), конгресс Европейской Ассоциации Ритма Сердца 2020 года (EHRA congress 2020 - онлайн конгресс), конгресс Европейского Кардиологического Общества 2021 года (ESC congress 2021 - онлайн конгресс), Российский национальный кардиологический конгресс 2020 г., Казань; VIII Всероссийский съезд аритмологов, Томск, 2019 г.; Форум молодых кардиологов 2020 г. (онлайн-форум); IX Всероссийский съезд аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям», Санкт-Петербург, 2021 г.

По результатам диссертации опубликовано 22 работы, в том числе, 8 полнотекстовых статей в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», из них 3 статьи на английском языке, одна - в журнале категории Q1 (SJR); список публикаций также содержит 2 монографии, 5 глав в монографиях, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), а также в образовательный процесс на кафедре сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), создана база верифицированных синхронных записей 12-канальных ЭКГ сигналов

высокого разрешения и внутрисердечных электрограмм (регистрационный номер свидетельства 2021621884).

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – крупного научного проекта «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции» (соглашение №075-15-2020-800).

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и плана исследования, проводил консультирование и обследование пациентов; проводил электрофизиологические исследования, построение и анализ электроанатомических карт; осуществлял наблюдение пациентов в послеоперационном периоде; проводил научный и статистический анализ полученных данных; публиковал результаты проведенных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 10 таблиц, 13 рисунков, одно приложение. Указатель литературы включает 91 источников, из них 19 отечественных и 72 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

От сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает около 17 миллионов человек по всему миру, при этом в 25% случаев причиной является внезапная сердечная смерть (ВСС) [90]. Желудочковые тахикардии служат основной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) [91]. Так, например, в 80–90% случаев внезапная сердечная смерть обусловлена возникновением фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии [6, 40, 87.]. Под внезапной сердечной смертью (ВСС) понимают смерть, развившуюся моментально или наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе пациента [2,50]. Около 10% смертей в структуре общей смертности являются внезапными [87,40] По данным Национального центра медицинской статистики США в 1985 г. около 400 тыс. смертей были классифицированы как внезапные у лиц старше 25 лет [2,53]. В Российской Федерации достоверные статистические данные по этой проблеме отсутствуют. Учитывая то, что средняя продолжительность жизни мужского населения в нашей стране ниже, чем в развитых странах, и составляет 59 лет, то можно предположить, что абсолютное число внезапных смертей в общей популяции велико. По данным отечественных авторов механизмами развития ВСС в подавляющем большинстве случаев являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) – 85%, оставшиеся 15% приходятся на долю брадиаритмий и асистолии [2].

К желудочковым тахиаритмиям следует относить частую желудочковую экстрасистолию, устойчивую и неустойчивую желудочковую тахикардию. ЖТ - ритм из трех или более последовательных желудочковых комплексов с частотой сокращения желудочков более 100 уд./мин., источник которого находится в ножках пучка Гиса или волокнах Пуркинье, или в сократительном миокарде желудочков [6].

ЖТ по этиологии разделяют на коронарогенные, некоронарогенные, при кардиомиопатиях, при воспалительных заболеваниях миокарда, при болезнях накопления, наследственные каналопатии, инцизионные, на фоне интоксикации, на фоне электролитного дисбаланса [6].

Распространенность желудочковых тахиаритмий варьирует у пациентов с различной структурной патологией миокарда. У пациентов с ишемической болезнью сердца в 76%-82% случаев регистрируются желудочковые тахиаритмии. Среди пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией ЖТ встречаются у 40%-60% больных [53]. По другим литературным источникам абсолютное большинство (до 90%) желудочковых аритмий возникает у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, более половины из которых перенесли инфаркт миокарда [91, 10]. У пациентов с неишемической кардиомиопатией желудочковые тахиаритмии возникают чаще по сравнению с пациентами без структурных заболеваний сердца, почти у 90% встречаются ЖЭ [65,69], и более 40% страдают пароксизмами неустойчивой ЖТ [65]. В последних исследованиях у пациентов с ламинопатиями (мутациями LMNA) частота срабатываний ИКД составила 3-7% в год [57], по сравнению с другими формами неишемической кардиомиопатии, где частота срабатываний составляла около 2 % в год [77], при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка – 5 % в год [38] и при гипертрофической кардиомиопатии около 2 % в год [63]. Структура сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с развитием ВСС, сильно отличается в разных возрастных группах. Так, у молодых пациентов преимущественно причиной являются первичные электрические заболевания и кардиомиопатии, а также миокардит и аномалии коронарных артерий [90]. У пациентов старше 40 лет причиной более половины случаев ВСС является ИБС, в частности острый коронарный синдром. В пожилом возрасте преобладают хронические структурные заболевания (ИБС, клапанные пороки, ХСН), в то время как потенциально

наследственные электрические заболевания или структурные неишемические заболевания являются причиной более 50% ВСС у лиц в возрасте до 50 лет [90]. Среди причин неишемической кардиомиопатии особого внимания заслуживает саркоидоз легких в связи с высокой частотой субклинического поражения сердца (до 70% по данным одного обсервационного исследования) [54], и значимой частотой желудочковых тахиаритмий при явном поражении миокарда с развитием устойчивых желудочковых тахиаритмий, возникающих у 15% пациентов в год, кому ранее был имплантирован ИКД [32]. Наличие устойчивых пароксизмов ЖТ является значимым предиктором смертности [32]. Таким образом можно заключить, что вопрос лечения пациентов с желудочковыми тахиаритмиями крайне актуален. Современные подходы к лечению желудочковых аритмий становятся все более инвазивными, расширяются показания к катетерным вмешательствам, совершенствуются системы нефлюороскопического картирования, делая вмешательства более безопасными [3,7,8,17, 18].

Помимо антиаритмической терапии, имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной смерти у пациентов с желудочковыми тахикардиями, широко применяется катетерная абляция. Также имеют место методы модуляции автономной нервной активности (симпатэктомия, ренальная денервация, фармакологическая блокада звездчатого ганглия), но их применение ограничено и, как правило, являются дополнением к катетерной абляции или после неуспешной процедуры модификации субстрата. [11]. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) являются высокоэффективным и специфическим методом профилактики ВСС [13]. ИКД, существенно снижая показатель внезапной смертности, достоверно снижают показатель смертности от всех причин среди кардиологических пациентов с высоким риском ВСС. Однако шоки ИКД имеют негативные эффекты: снижение качества жизни пациентов, увеличение риска развития или прогрессирования сердечной

недостаточности и риска смерти, увеличение затрат на лечение вследствие дополнительных визитов в клинику и необходимости в ранней замене устройств. [1].

При неэффективности фармакологического подхода, гемодинамически значимых пароксизмах ЖТ, помимо имплантации кардиовертера-дефибриллятора, направленной на профилактику внезапной смерти, применяется катетерная модификация аритмогенных зон миокарда желудочков для купирования и профилактики рецидивов желудочковых тахикардий. Преимущество радиочастотной катетерной аблации по сравнению с медикаментозным лечением ЖТ было показано в отдельных клинических исследованиях и мета-анализе, объединяющем результаты исследований до 2019 года [23].

Эффективность эндокардиальной катетерной аблации субстрата ЖТ варьирует у пациентов с разными нозологиями структурного поражения миокарда, что, в ряде случаев, обусловлено глубоким (субэпикардиальным) расположением критической зоны тахикардии и ограничением глубины проникновения радиочастотного (РЧ) воздействия при эндокардиальных аппликациях. Так, глубина РЧ повреждения достигает 6-8 мм по данным разных авторов [15, 47, 84].

В связи с этим, изолированная эндокардиальная аблация аритмогенного субстрата может оказаться неэффективной у пациентов с преимущественно субэпикардиальным поражением миокарда, например, при дилатационных кардиомиопатиях (ДКМП), аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ), постинфарктном кардиосклерозе (ПИКС) на диафрагмальной стенке левого желудочка [4,16,18,49,74,75]. В таких случаях предлагается эпикардиальное картирование и аблация. Распространенность эпикардиальных ЖТ значительно отличается в зависимости от этиологии и распространенности поражения миокарда и может быть представлена следующим образом: АКПЖ (60-40%), болезнь Чагаса (30-40%),

дилатационные кардиомиопатии (25-50%), постинфарктный кардиосклероз (до 10%), идиопатические ЖТ (до 10%) [90].

Методика чрескожного эпикардального доступа посредством субксифоидальной пункции с флюороскопическим контролем для картирования эпикардальных ЖТ была описана E. Sosa и соавт. в 1996, что положило начало применению эпикардальной аблации и изучению ее эффективности [79]. В модифицированном варианте пункция перикардального пространства выполняется под мечевидным отростком или немного слева от его нижнего края, игла направляется к левому плечу под углом 45° к груди. Пункция проводится под контролем флюороскопии с использованием небольшого количества контрастного вещества. Далее, по методике Сельдингер, в перикардальное пространство вводится интродьюсер (трансептальный или специальный для эпикардального картирования), а затем через него аблационно-картирующий катетер. Особенностью проведения эпикардальной аблации является минимальное использование ирригации аблационного катетера. Глубина и площадь радиочастотного воздействия при работе в «сухом» перикарде (с орошением кончика аблационного электрода физиологическим раствором со скоростью 5 мл/мин) не отличаются от таковых при ирригации 15 мл/мин по данным, представленным A. d'Avila [20]. Уменьшение скорости орошения позволяет снизить риск развития послеоперационных осложнений (перикардита), а также добиться большей стабильности аблационного катетера. Сразу после доступа к перикардальной полости из нее аспирируется перикардальная жидкость для обеспечения надежного контакта картирующего и аблационного электродов с миокардом.

Эпикардальный доступ, как правило, применяется после неэффективных предшествующих попыток эндокардиальной радиочастотной катетерной аблации субстрата ЖТ или при наличии признаков субэпикардального/интрамурального расположения аритмогенного

субстрата. Предположить субэпикардальное расположение субстрата ЖТ можно основываясь на этиологии основного заболевания миокарда, на электрокардиографических (ЭКГ) критериях топической диагностики зоны выхода ЖТ, на результатах оценки зоны отсроченного контрастирования миокарда гадолинием при магнитно-резонансной томографии сердца, а также интраоперационно на основании результатов эндокардиального вольтажного картирования миокарда.

ЭКГ-критерии диагностики субэпикардального выхода ЖТ ранее предлагались Bazan V. и соавторами, а также Berrueto A. и соавторами [25,26,29], которые опирались на ширину QRS-комплекса тахикардии, интервальные характеристики начальной части комплекса QRS, а также морфологию комплекса QRS ЖТ. Было обнаружено, что наличие псевдодельта волны шириной ≥ 34 мс (измеренной в любом грудном отведении), времени внутреннего отклонения ≥ 85 мс, измеренного в V2, а также наличие расширенного комплекса QRS ≥ 121 мс являются предикторами эпикардального залегания очага ЖТ. При этом чувствительность признаков в совокупности составляет более чем 80%, а специфичность достигает 85%. Следует отметить, что 64% обследованных страдали ишемической болезнью сердца. Однако необходимо упомянуть, что позднее значимость этих критериев в диагностике эпикардальных очагов ЖТ была подвергнута критике, с указанием на низкую предсказательную точность у пациентов с ИБС. Исследователями были продолжены поиски ЭКГ-маркеров эпикардального расположения аритмогенного субстрата у пациентов с ЖТ неишемического генеза. Так, Valles E. и соавторы показали, что для ЖТ, имеющих эпикардальное происхождение, характерно отсутствие зубца Q в нижних отведениях и его наличие в I отведении [83] Также было отмечено, что в некоторых случаях РЧ-воздействие на левожелудочковые тахикардии с эпикардальным очагом возможно через коронарный синус [83]. В данной ситуации длительность R зубца и соотношение амплитуды зубцов R/S в

отведениях V1, V2 могут быть полезны в диагностике эпикардиальных очагов левожелудочковых ЖТ. Также соотношение зубца Q avL/avR и амплитуда S в V1 могут быть использованы в прогнозировании эпикардиального выхода эктопии из базальных отделов передней стенки левого желудочка. Таким образом, был предложен новый 4-х ступенчатый комбинированный алгоритм, сочетающий морфологические и интервальные критерии [83].

МРТ с поздним контрастированием гадолинием является методом выбора для определения расположения и распространенности субстрата ЖТ при структурных заболеваниях миокарда [59,73], однако применение метода ограничено у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД). Более того, наличие задержки контраста в субэпикардиальном слое миокарда желудочков не гарантирует наличие электрофизиологически задействованного в механизме ЖТ миокарда, а отсутствие задержки гадолиния не исключает наличие электрофизиологического субстрата тахикардии.

Катетерная абляция играет колоссальную роль в лечении постинфарктных ЖТ. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования VTACH было показано, что абляция субстрата ЖТ у постинфарктных пациентов снижает риск развития рецидива ЖТ, увеличивает продолжительность периода до первого рецидива ЖТ и такая тактика ведения пациентов предпочтительна по сравнению с изолированной имплантацией ИКД. Так, через 2 года в группе абляции у 47% пациентов не было рецидивов ЖТ, тогда как в группе имплантации ИКД только у 29% пациентов не регистрировались рецидивы ЖТ. Также в многоцентровом рандомизированном исследовании VANISH было показано преимущество радиочастотной абляции в профилактике рецидивов ЖТ, срабатываний ИКД, развитии электрического шторма по сравнению с усилением медикаментозной антиаритмической терапии у пациентов с ишемической

ЖТ. В исследовании SMASH - VT было показано, что катетерная абляция значительно сокращает частоту срабатываний ИКД в связи с рецидивом ЖТ. [64].

В проспективном исследовании HELP-VT study проводилась сравнительная оценка эффективности радиочастотной абляции ЖТ у пациентов с ишемической и неишемической дилатационной кардиомиопатией [43]. «Острый» эффект (неиндуцируемость ЖТ) был достигнут в 66,7% случаев у пациентов с неишемической кардиомиопатией и в 77,4% случаев в группе ПИКС. Через 1 год отсутствие рецидивов ЖТ отмечалось у 40,5% пациентов в группе неишемической дилатационной кардиомиопатии по сравнению с 57% в группе ПИКС. Однако через 3 года частота рецидивов ЖТ после эндокардиальной абляции значительно росла, а вероятность отсутствия эпизодов устойчивой ЖТ составляла всего 23% у пациентов с неишемической кардиомиопатией и 43% у пациентов с ишемической кардиомиопатией (рисунок 1).

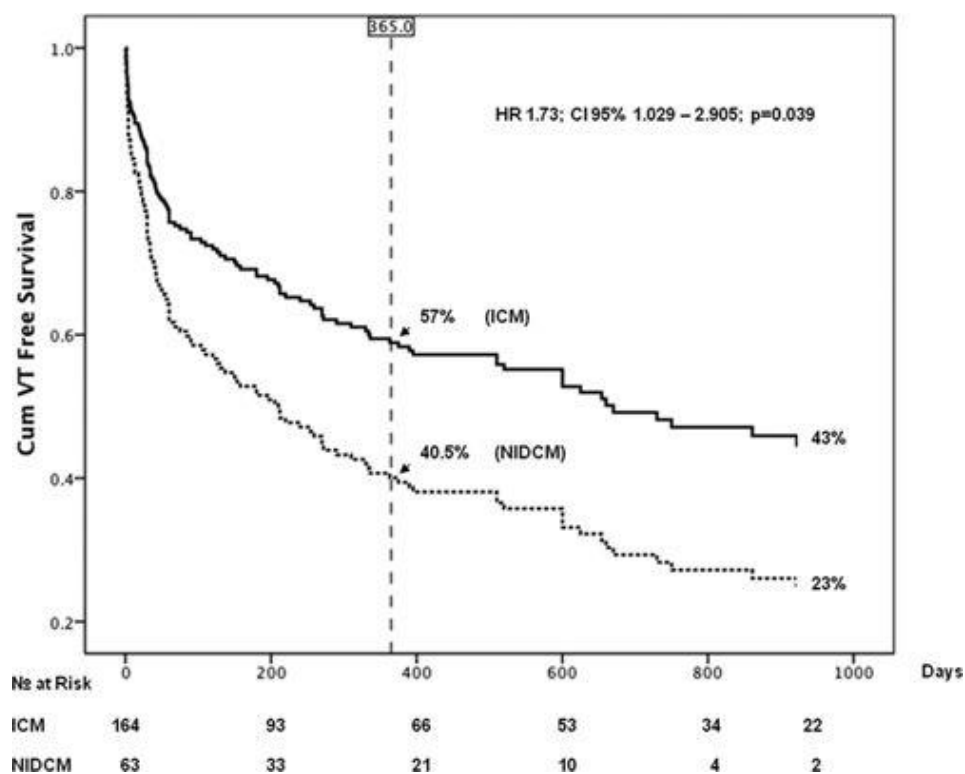


Рисунок 1 – кривые «выживаемости» Каплана-Майера

Примечание: демонстрирует отсутствие рецидивов желудочковых тахикардий после катетерной аблации. ICM – пациенты с ишемической кардиомиопатией (постинфарктным кардиосклерозом), NIDCM – пациенты с неишемической дилатационной кардиомиопатией. Рисунок из публикации 43. (Dinov V. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study.)

В 2018 году группой авторов была опубликована статья [84], основанная на многоцентровом ретроспективном анализе результатов эндокардиальной катетерной аблации ЖТ у пациентов с различными нозологическими формами неишемической кардиомиопатии. В ходе исследования было выявлено, что пациенты с ЖТ на фоне АКПЖ и миокардита имеют более благоприятный прогноз, более низкий риск рецидива ЖТ по сравнению с пациентами с ЖТ на фоне гипертрофической кардиомиопатии, клапан-ассоциированной кардиомиопатии, саркоидоза сердца. Таким образом эффективность катетерного лечения ЖТ у пациентов со структурными заболеваниями сердца значительно снижается в отдаленном периоде и сильно варьирует в зависимости от нозологии основного заболевания миокарда. Это объясняется в том числе и различной глубиной залегания аритмогенного субстрата, различной «геометрией» рубца и его плотностью.

Ранее в литературе было показано, что у пациентов с постинфарктными ЖТ примерно в 10% случаев критическая зона тахикардии также может находиться субэпикардиально, что требует эпикардиального доступа для успешной аблации [12]. В абсолютном большинстве случаев ЖТ, ассоциированная с перенесенным инфарктом миокарда, имеет механизм ригентри и может иметь субэпикардиальные участки прохождения электрического фронта цикла. К настоящему моменту существует несколько

работ с указанием о возможной целесообразности проведения, комбинированной эндо – эпикардиальной абляции для успешного лечения постинфарктных ЖТ [33]. К сожалению, заранее предсказать наличие эпикардиального субстрата постинфарктной ЖТ не всегда бывает возможно, т.к. у пациентов имеются ограничения к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца из-за имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), а предложенные ранее критерии эпикардиального выхода ЖТ [35] не вполне применимы к постинфарктным ЖТ со сложным трехмерным циклом ри-ентри (рисунок 2).

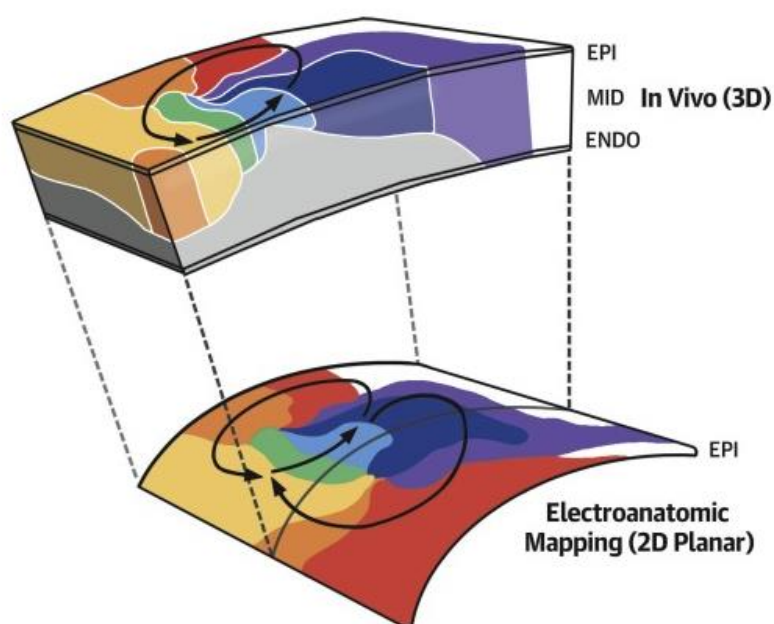


Рисунок 2 – схематическое изображение гипотетического цикла ри-ентри при двухмерном картировании субстрата (снизу, 2D planar) и трехмерном изображении субстрата в неоднородном рубце (In vivo (3D))

Примечание: EPI – эпикардиальный слой, MID – средние слои миокарда, Electroanatomic mapping – электроанатомическое картирование.

Адаптировано из Tung R et al. Simultaneous Endocardial and Epicardial Delineation of 3D Reentrant Ventricular Tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2020

К настоящему моменту существует целый ряд публикаций о целесообразности проведения комбинированной эндо - эпикардиальной

аблации для успешного лечения ЖТ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Другая наиболее частая причина желудочковых тахикардий – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка. Вопросу выбора оптимальной тактики лечения у пациентов с АКПЖ и ЖТ посвящено достаточное количество работ. Исследования показали преимущество комбинированной аблации аритмогенного субстрата ЖТ у пациентов с АКПЖ по сравнению с изолированной эндокардиальной аблацией – у пациентов после эпикардиальной аблации регистрировалась меньшая частота рецидивов ЖТ в отдаленном периоде [5, 35, 45, 39, 78, 86, 87]. В 2018 году было опубликовано крупное ретроспективное исследование, сравнившее эффективность антиаритмической терапии и катетерной аблации в профилактике рецидивов ЖТ. Не было выявлено достоверных различий в группе после однократной РЧА ЖТ и в группе изолированной ААТ. Требовались повторные вмешательства, однако было отмечено, что раннее применение комбинированной эндо-эпикардиальной аблации может снизить вероятность рецидива ЖТ [62]. В. Verte и соавт. показали в своей работе, что у пациентов, направленных на повторную катетерную аблацию в связи с рецидивом ЖТ, РЧА наносилась в другие области миокарда, по сравнению с первичным вмешательством, и, таким образом, пришли к выводу о большей эффективности расширенной катетерной аблации у пациентов с неишемической кардиомиопатией [31].

Существуют разные подходы к проведению РЧА желудочковых тахикардий, обусловленных наличием рубцовой ткани: гомогенизация рубца, изолирование аритмогенного очага, прерывание ри-ентри на уровне каналов внутри и между рубцовой тканью, локальное воздействие на области регистрации поздних потенциалов [82]. Вопросу эффективности и безопасности эпикардиального вмешательства посвящено множество работ. [41, 58, 66, 81].

В литературе имеются данные об эффективности комбинированной эндо-эпикардиальной аблации у пациентов со структурной патологией сердца, а также попытки выявления критериев необходимости эпикардиальной аблации по результатам эндокардиального картирования, однако не было получено единого точного универсального критерия [30, 44, 52, 67, 72]. С учетом того факта, что эпикардиальное вмешательство часто является повторным подходом к аблации субстрата, остается неизвестной доля регистрации электрофизиологических изменений на субэпикардиальной поверхности миокарда желудочков у пациентов с ЖТ на фоне структурной патологии сердца. Тем не менее, несмотря на применение комбинированной эндо-эпикардиальной аблации у части пациентов в отдаленном послеоперационном периоде регистрируются рецидивы ЖТ [24,78].

Перикардиальная жидкость обогащена биологически активными молекулами, в том числе содержит малые регуляторные РНК – микроРНК, высвобождаемые во внеклеточное пространство, выполняющие важную роль в межклеточной коммуникации. В литературе имеются данные о выраженной связи между дифференциально экспрессируемыми микроРНК и генами, ассоциированными с фиброзом, кодирующими белки, ответственные за ремоделирование внеклеточного матрикса [60]. В предыдущих работах было показано, что умеренное высвобождение микроРНК из кардиомиоцитов в перикардиальную жидкость свидетельствует об отсутствии острого повреждения миокарда, а значимая концентрация отдельных микроРНК свидетельствует о характерных для ряда заболеваний миокарда патологических процессах [61]. Определение экспрессии микроРНК, содержащихся в перикардиальной жидкости может быть дополнительным дифференциально-диагностическим признаком.

Таким образом, представляется актуальным изучение наличия и распространенности субэпикардиального электрофизиологического субстрата ЖТ при структурных заболеваниях сердца, предикторов

эффективности эндо- и эпикардиальной аблации ЖТ, а также дополнительных диагностических критериев заболеваний на основании анализа молекул перикардиальной жидкости.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование является проспективным наблюдательным нерандомизированным с последовательным включением пациентов в группу исследования и группу контроля, в соответствии с критериями включения и письменном согласии пациентов на проведение чрескожного эпикардального доступа.

В исследование были включены больные с наличием структурного заболевания миокарда (инфаркт миокарда в анамнезе, АКПЖ, дилатационная кардиомиопатия, миокардит в анамнезе и др.), показаниями к катетерной абляции ЖТ.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (15.02.2021 протокол №02-21, выписка №3702-21).

2.1 Критерии включения пациентов

Наличие любого из следующих факторов в сочетании с письменным согласием на участие в проспективном исследовании с изучением результатов абляции субстрата желудочковых тахиаритмий:

- Наличие показаний к абляции субстрата желудочковой тахиаритмии на фоне неишемического неклапанного структурного заболевания миокарда;
- Наличие показаний к абляции субстрата желудочковой тахиаритмии при анамнезе инфаркта миокарда.

Характер неишемических структурных заболеваний миокарда в исследовании ограничивался аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (в соответствии с критериями Международной рабочей группы 2010 года – «определенный» диагноз; «definite» diagnosis, 2010 International task force criteria for the diagnosis of ARVC/D), дилатационной кардиомиопатией, постмиокардитическим кардиосклерозом.

Письменное согласие пациента на эпикардальный доступ являлось критерием распределения в группу эпикардального картирования и

аблации, в то время как несогласие на эпикардальный доступ – критерием распределения в группу контроля.

2.2 Критерии не включения пациентов

- Нестабильная стенокардия или менее 30 дней с момента инфаркта миокарда;
- У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом неизвестная анатомия коронарных артерий или наличие стенозов коронарных артерий, требующих реваскуляризации;
- Наличие подвижного тромба в полости сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) или компьютерной томографии (КТ);
- Перикардит в анамнезе;
- Наличие в анамнезе протезирования клапана сердца, аорто-коронарного шунтирования, другого торакального хирургического вмешательства, которое могло привести к спаечному процессу в перикарде;
- предшествующая лучевая терапия в области грудной клетки;
- наличие трехкомпонентной анти тромботической терапии без возможности ее прерывания.

Схемы включения и наблюдения пациентов представлены на рисунках 3 и 4.

Пациентам проводилось обследование согласно стандарту обследования пациентов с желудочковой тахикардией в соответствии с текущими рекомендациями, утвержденными Министерством Здравоохранения Российской Федерации и стандартов оказания специализированной медицинской помощи:

- ЭКГ в покое;
- ЭхоКГ;
- суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ);
- коронарография;
- программирование имплантированного устройства ИКД/

- кардиоресинхронизирующего устройства с функцией ИКД (СРТ-Д);
- МРТ сердца с контрастированием гадолинием (при отсутствии ограничений);
- Эндомиокардиальная биопсия при неуточненном диагнозе.

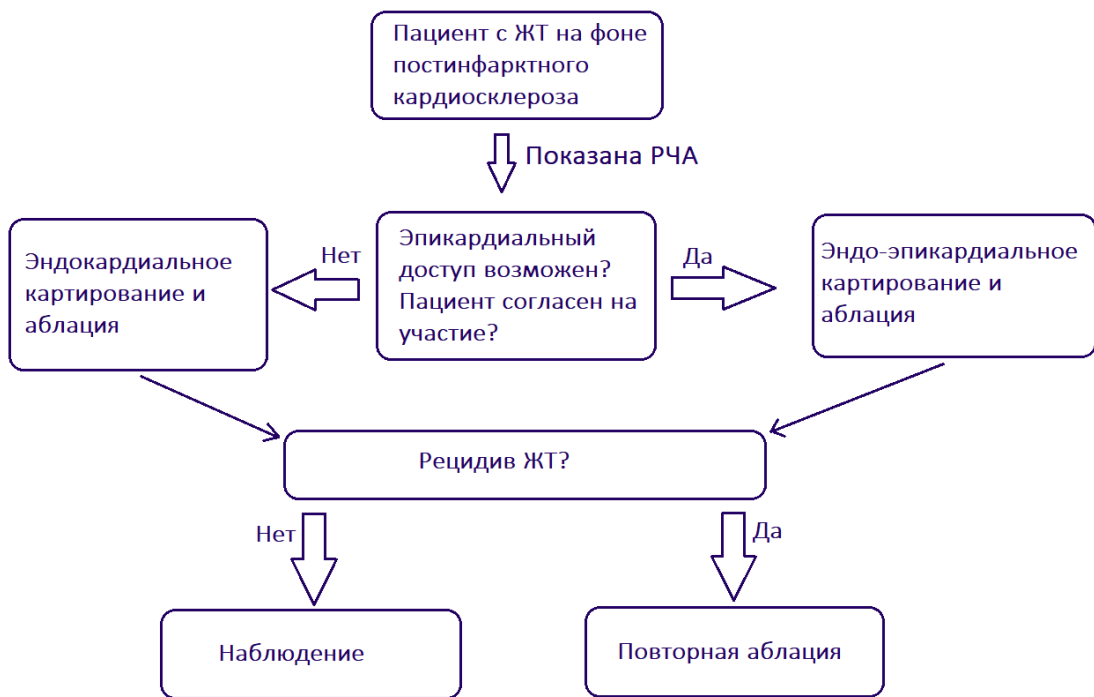


Рисунок 3 - Схема включения в исследование пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

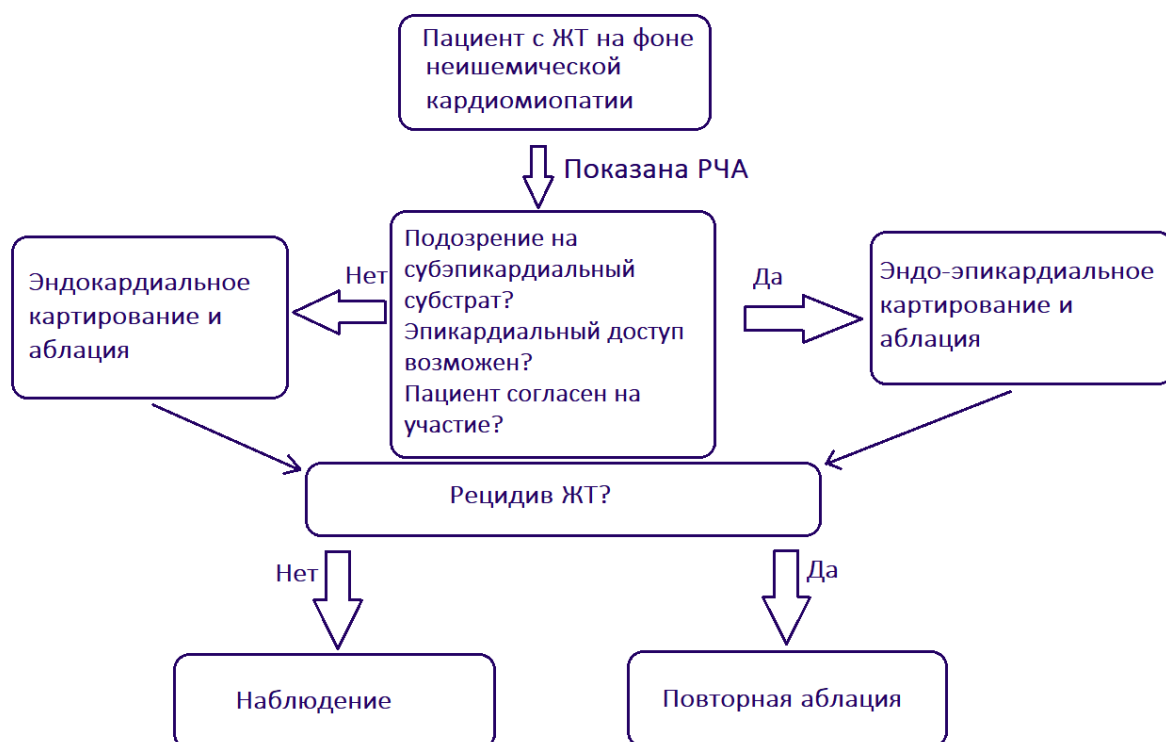


Рисунок 4 - Схема включения в исследование пациентов с неишемическими кардиомиопатиями

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании и выполнение эпикардиального доступа и картирования, составили группу исследования. Из этой группы у 9 пациентов было взято отдельное согласие на генетический анализ образцов перикардиальной жидкости. Остальные пациенты составили группу контроля.

2.3 Конечные точки исследования и дополнительные параметры оценки результатов

Первичная конечная точка – рецидив ЖТ на момент последнего визита пациента (не менее 6 месяцев после аблации).

Вторичные конечные точки – полный внутриоперационный эффект аблации (отсутствие индукции любых ЖТ); количество повторных процедур; нежелательные явления, связанное с процедурой; смерть.

Дополнительные параметры оценки результатов исследования: сократительная функция желудочков, количество срабатываний ИКД до аблации, предшествующие аблации ЖТ, гемодинамически нестабильная ЖТ, электрический шторм или непрерывная ЖТ, площадь регистрации низкоамплитудных сигналов, поздних потенциалов (субстрата ЖТ) на эндокардиальной и эпикардиальной поверхностях на картах регистрации биполярных и униполярных сигналов.

2.3.1. Эндокардиальный и эпикардиальный доступы, электрофизиологическое исследование и катетерная аблация

В условиях рентген-операционной проводилось электрофизиологическое исследование, картирование субстрата тахикардии и радиочастотная катетерная аблация. Анестезиологическое обеспечение осуществлялось с проведением искусственной вентиляции легких.

Чрескожный эпикардиальный доступ осуществлялся посредством субкостифоидальной пункции. Для осуществления доступа игла Tuohy (для эпидуральной анестезии, Spinosan, Германия) от края мечевидного отростка направляется к левому плечу под углом 45° к груди. Пункция проводилась под контролем флюороскопии (в прямой проекции или с использованием косых проекций) с применением небольшого количества контрастного вещества. Далее по методике Сельдингер в перикардиальное пространство вводился интродьюсер (транссептальный или специальный для эпикардиального картирования) и через него аблационно-картирующий катетер (рисунок 5).

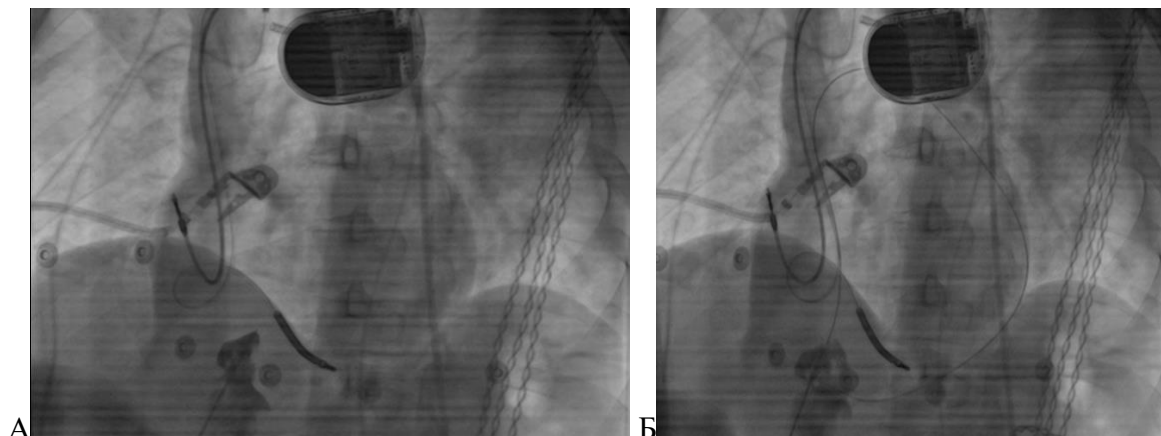


Рисунок 5 – флюороскопическое изображение в момент пункции перикардального пространства

Примечание: А - пункция перикардального пространства иглой Tuohy. Б - в перикардальное пространство введен проводник. Изображения взяты из архива ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова

Для эндокардиального доступа к правому желудочку проводилась пункция бедренной вены по методике Сельдингера. Доступ к левому желудочку осуществлялся двумя способами: ретроградно трансаортально путем пункции бедренной артерии и трансептально. Пункция межпредсердной перегородки так же проводилась под контролем флюороскопии иглой Brockenbrough BKR-1 (St. Jude Medical, США). В левое предсердие и затем в левый желудочек вводился трансептальный интродьюсер Preface Multipurpose (Cordis, США). После позиционирования интродьюсера в левых камерах внутривенно болюсно вводился гепарин натрия в дозе 80-100 МЕ на 1 кг массы тела, с дальнейшим поддержанием гипокоагуляции под контролем активированного времени свертывания крови (целевое значение более 250 с). В правый желудочек вводился диагностический четырехполюсный электрод Webster (Biosense Webster, США).

Процедура проводилась с применением нефлюороскопической системы навигации CARTO 3. Для картирования и аблации использовался

3,5-миллиметровый аблационно-картирующий орошаемый электрод NaviStar Thermocool или SmartTouch (Biosense Webster, США), у части пациентов для картирования применялся многополюсный навигационный электрод PentaRay (Biosense Webster, США).

Сначала выполнялась трехмерная реконструкция эндокардиальной поверхности правого и левого желудочков, затем – реконструкция эпикардиальной поверхности сердца. При построении вольтажных карт применялись следующие границы детекции рубцовых и измененных зон: 0,5 – 1,5 мВ при биполярной регистрации сигналов и 5,0 – 9,0 мВ при униполярной регистрации сигналов. Биполярные сигналы отражают изменения миокарда на ограниченной площади под кончиком электрода, униполярные сигналы косвенно отражают трансмуральные изменения, охватывая толщу миокарда. Электроанатомические карты были построены с границей цветового заполнения 5-10 мм при картировании аблационным катетером NaviStarThermocool или SmartTouch (Biosense Webster, США) и 2 мм при картировании многополюсным катетером PentaRay (Biosense Webster, США). На картах отмечали области регистрации поздних потенциалов, двойных и фрагментированных потенциалов. С помощью встроенного модуля «Area Measurement» при обведении контура миокарда автоматически производился подсчет площади обведенной поверхности. Таким образом оценивалась площадь регистрации измененной электрической активности и низкоамплитудного миокарда как на биполярной, так и на униполярной картах на эндокардиальной и эпикардиальной поверхностях (рисунок 6).

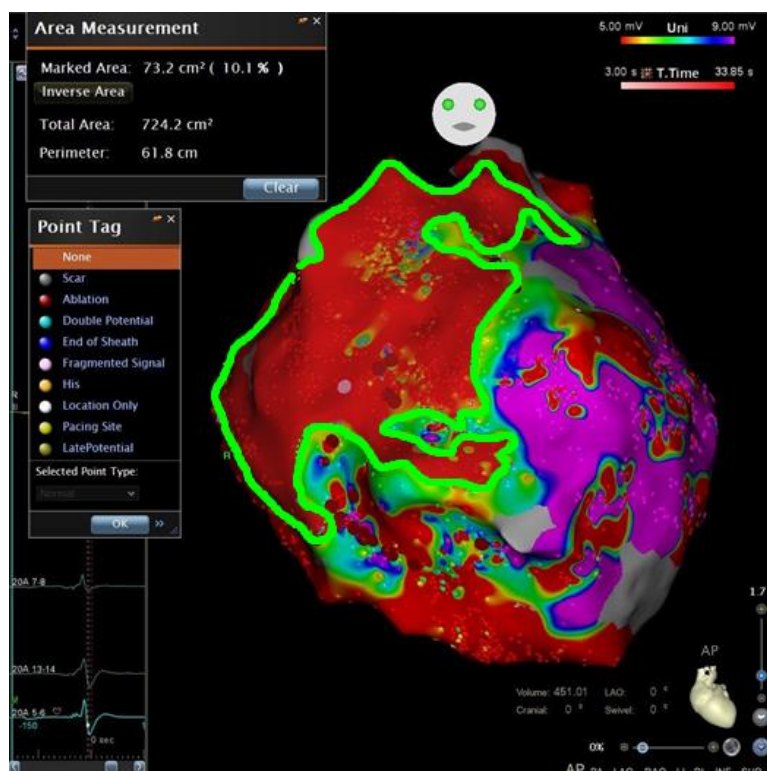


Рисунок 6 - Оценка площади низкоамплитудного миокарда на эпикардальной поверхности на карте регистрации униполярных сигналов с использованием модуля «Area Measurement», CARTO 3 (Biosense Webster, США)

При наличии низкоамплитудных сигналов на перегородочной стенке и индукции ЖТ, несмотря на абляцию в левом желудочке, или при индукции правожелудочковой тахикардии проводилось картирование правого желудочка и абляция в нем. Картирование проводилось на фоне синусового ритма или на фоне стимуляции правого желудочка.

Локализацию очага ЖТ определяли по результатам активационного и стимуляционного картирования, по положительному эффекту от абляции.

Проводился стандартный протокол ЭФИ для индукции ЖТ: программируемая стимуляция с 1, 2, 3 и 4 экстрастимулами из верхушки правого желудочка и выходного тракта правого желудочка или из левого желудочка, частая залповая стимуляция желудочков. Проводилось стимуляционное картирование потенциальных каналов проведения внутри

рубцов и зон входа и выхода тахикардий из рубцовых областей и участков регистрации поздних и фрагментированных потенциалов. В случае индукции устойчивой и гемодинамически переносимой ЖТ проводилось entrainment-картирование (стимуляция с опережением цикла ЖТ и оценкой интервалов стимул-QRS, постстимуляционного интервала до локального потенциала).

Записи электрокардиосигналов сохранялись в электрофизиологической системе (CardioLab, GE, США), затем делились на участки, в зависимости от типа основного ритма, и выгружались в текстовом формате в специально разработанную базу с собственным интерфейсом (разработка совместно с ФГАОУВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»). Все участки электрокардиографических сигналов размечались в соответствии с заранее предложенным алгоритмом, а фрагментированные и поздние электрические потенциалы аннотировались. Размеченная база данных сигналов (см. Приложение 1) использовалась для последующей обработки данных.

Перед нанесением радиочастотного воздействия на эпикардальной поверхности проводилась селективная коронарография для исключения повреждения коронарных артерий во время аблации (для коронарографии использовались катетеры Judkins 6F, Cordis, США). Радиочастотные аппликации наносились на расстоянии не менее 8-10 мм от коронарной артерии. Выполнялось стимуляционное картирование зоны анатомической проекции левого диафрагмального нерва с целью профилактики его возможного повреждения во время аблации в области боковой стенки ЛЖ.

Радиочастотное воздействие проводилось со следующими параметрами: мощность 40-50 Вт, длительность до 40 секунд, с орошением электрода раствором NaCl 0,9% со скоростью 30 мл/мин. Радиочастотные воздействия наносились в область регистрации измененных потенциалов до их элиминации или значительного снижения амплитуды потенциалов (больше 85%). При картировании зон входа/выхода ЖТ и каналов

замедленного проведения внутри рубца в этих зонах также выполнялась абляция. Если проводилось картирование цикла ЖТ, то РЧ-аппликации наносились в области «критического» истмуса тахикардии.

Воздействие считалось эффективным, если при повторном картировании области абляции отсутствовали поздние и фрагментированные потенциалы, отсутствовал захват стимуляции (амплитуда 10В, длительность стимула 1 мс, цикл 500 мс). Стимуляция проводилась с помощью мультипрограммируемого многоканального стимулятора Micropace EPS 320 (Micropace, Австралия).

По окончании вмешательства проводился повторный протокол стимуляции для индукции ЖТ. Процедура считалась полностью эффективной при отсутствии индукции любой ЖТ; неэффективной – при продолжающейся индукции клинической ЖТ; отсутствие индукции клинической ЖТ оценивалось как частичный эффект. Индукция фибрилляции желудочков не учитывалась в оценке острого эффекта.

В конце процедуры перикардальный интродьюсер удалялся или заменялся на дренаж, который удаляли через 12-24 часа. Перед удалением перикардального интродьюсера в перикардальную полость вводились глюкокортикостероиды (триамцинолон в дозе 2 мг/кг) с целью профилактики образования перикардальных спаек.

2.3.2 Наблюдение

После проведения радиочастотной катетерной модификации субстрата как в группе исследования, так и в группе контроля, проводился контроль СМЭКГ в первые трое суток после операции в стационаре, далее пациенты проходили контрольные визиты через 6, 12 и 24 месяца. Регистрация рецидивов ЖТ проводилась при программировании ИКД, СРТ-Д и при проведении СМЭКГ. Пациенты из удаленных регионов отправляли результаты программирования имплантированных устройств и протоколы СМЭКГ по электронной почте. Программирование имплантированных

устройств проводилось планово 1 раз в год или чаще при срабатывании ИКД. Абляция субстрата ЖТ считалась эффективной при отсутствии регистрации рецидивов ЖТ в течение всего периода наблюдения. Эффективной также считалась абляция желудочковой экстрасистолии, если количество экстрасистол доминирующей морфологии в сутки сокращалось на 90 % от исходного числа ЖЭ по результатам СМЭКГ.

2.3.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы согласно стандарту обследования пациентов с ЖТ в соответствии с текущими рекомендациями Российского Кардиологического Общества, утвержденными Министерством Здравоохранения Российской Федерации, и стандартами оказания специализированной медицинской помощи.

2.3.4 Электрокардиография и суточное мониторирование электрокардиограммы

При анализе 12-канальной ЭКГ покоя в группе исследования и в группе контроля оценивались следующие параметры: ширина комплекса QRS, длина интервала QTc, нарушение проводимости исходно, амплитуда комплекса QRS в стандартных отведениях.

При наличии зарегистрированной ЭКГ с клинической ЖТ также оценивали ряд характеристик: длину цикла ЖТ, количество морфологий клинических ЖТ и их оси, ширину псевдо-дельта волны, ширина QRS, индекс времени внутреннего отклонения, амплитуда комплекса QRS в стандартных отведениях. У части пациентов отсутствовали ЭКГ с документированной ЖТ, в том числе в связи с купированием пароксизмов ЖТ шоками ИКД до приезда бригады скорой помощи. Поэтому все перечисленные параметры учитывались при анализе записи электрофизиологического исследования.

Всем пациентам проводилось 12-канальное СМЭКГ до процедуры абляции для выявления частой желудочковой экстрасистолии, оценки её

морфологии и проведения топической диагностики, а также выявления пароксизмов устойчивых/неустойчивых желудочковых тахикардий и определения вероятной локализации очага аритмии.

2.3.5 Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография также входит в стандарт обследования. При проведении эхокардиографии учитывали следующие параметры: индекс объема левого предсердия, линейный размер левого предсердия, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка, систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана, скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, размер правого желудочка, толщину его свободной стенки, наличие аневризмы, дискинезию, давление в легочной артерии, степень митральной недостаточности, наличие тромбов в камерах сердца.

2.3.6 Коронарная ангиография

Коронарная ангиография проводилась пациентам с неизвестной анатомией коронарных сосудов, пациентам с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе для выявления пациентов, нуждающихся предварительно в реваскуляризации, а затем в повторной оценке необходимости аблации субстрата ЖТ.

2.3.7 Магнитно-резонансная томография сердца

Магнитно-резонансная томография сердца применялась как дополнительный специфический метод обследования, как правило, для уточнения диагноза у пациентов с АКПЖ (согласно пересмотренным критериям рабочей группы от 2010 г.) и визуализации субэпикардального фиброза. Проведение МРТ на предоперационном этапе дает дополнительную информацию о локализации зоны фиброза, о структурно-функциональном состоянии миокарда, позволяет планировать ход оперативного вмешательства и оценивать риск рецидива

желудочковой тахикардии после радиочастотной абляции. При необходимости современные системы картирования позволяют совмещать трехмерную электроанатомическую карту с загруженными в систему изображениями МРТ сердца. Однако, применение данного диагностического метода ограничено в первую очередь наличием ранее имплантированных ИКД/СРТ-Д (часто МРТ-несовместимые модели) и частой желудочковой экстрасистолией, что также не позволяет выполнить исследование.

2.3.8 Генетическое исследование

У 9 пациентов (6 пациентов с АКПЖ и 3 пациента с ПИКС) после осуществления чрескожного эпикардального доступа были взяты образцы эпикардальной жидкости для проведения анализа микроРНК. После забора перикардальную жидкость центрифугировали 3000 g при 4°C в течение 15 мин. Надосадочную жидкость собирали, дегидратировали, хранили при T -80 °C. Геномную ДНК выделяли из крови при помощи набора FlexiGene (Qiagen). Целевое секвенирование 108 генов, ассоциированных с кардиомиопатией и аритмией, было выполнено с использованием обогащения мишеней Haloplex (Agilent) с последующим секвенированием с использованием MiSeq (Illumina). Перед экстракцией РНК образцы дополнительно центрифугировали при 3000 g при 4 °C в течение 15 мин и полученный супернатант использовали для экстракции РНК. Малые РНК были извлечены с помощью набора PLIT RNA Extraction Kit (Lexogen). Количество выбранных микроРНК оценивали методом количественной ПЦР. Проводился корреляционный анализ для изучения связи между данными секвенирования малых РНК и данными ПЦР в реальном времени.

2.3.9 Эндомиокардиальная биопсия

Биопсия проводилась при подозрении на АКПЖ, активный миокардит и/или в соответствии с диагностическими сценариями, описанными в экспертном

соглашении АНА/АСС/ЕСС 2007 г. по проведению ЭМБ [68]. ЭМБ выполнялась под флюороскопическим контролем в нескольких проекциях через бедренный или подключичный доступ. Проводилось гистологическое, иммуногистохимическое исследования и полимеразная цепная реакция биоптатов.

2.3.10 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета STATISTICA 12 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, США). Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения; медианы и 25% и 75% квартилей в случае ненормального распределения. Для анализа различий показателей с распределением, отличным от нормального, применялся тест Манна-Уитни или Вилкоксона, для показателей с нормальным распределением t-критерий. Для категориальных переменных проводился анализ Хи-квадрат. Различия считались значимыми при значении $P < 0,05$. Расчет объема экспериментальной выборки определялся следующим образом: при предполагаемом эффекте параметров 0,2 (т.е. эффект выше среднего значения), статистической мощности исследования 80% и предполагаемом количестве предикторов в модели, равном 3 (например, этиология заболевания сердца, площадь изменённой электрической активности миокарда, неиндуцируемость тахикардии после аблации), необходимый размер выборки для проведения многовариантного регрессионного анализа – 76 пациентов. С учетом возможного выпадения из группы эпикардиального картирования - 10% пациентов, объем планируемой выборки составляет 80 пациентов, по 40 пациентов в группе исследования и группе контроля.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проводимое перспективное наблюдательное нерандомизированное исследование включено 82 пациента: 39 - выполнено эндо-эпикардальное картирование (группа исследования), 43- только эндокардиальное (группа контроля).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группу исследования составили пациенты с ПИКС - 15 пациентов (38%), АКПЖ – 14 пациентов (36%), миокардитом – 6 пациентов (15%) и с другими заболеваниями миокарда было включено 4 пациента. Группу контроля (изолированной эндокардиальной аблации) составили 43 пациента, из них 31 пациент (72%) с ПИКС в анамнезе, остальные заболевания миокарда (АКПЖ, миокардит и другие) были представлены в равных долях. Таким образом, группы характеризовались различием в доле отдельных этиологий поражения миокарда.

Сопутствующая патология в группе исследования была представлена гипертонической болезнью у большинства пациентов (54% пациентов), у 15% пациентов имела место непароксизмальная форма фибрилляции предсердий, электрический шторм в анамнезе был у 11 пациентов (28%). Тогда как в группе контроля гипертоническая болезнь встречалась у 81% пациентов ($p=0,03$), сахарный диабет 2 типа и ХОБЛ встречались у 23% пациентов, непароксизмальная форма фибрилляции предсердий и электрический шторм отмечались у 18% пациентов.

В группе эндо-эпикардальной аблации проявления хронической сердечной недостаточности II-IV ФК (NYHA) отмечены у 19 пациентов (49%), при этом 14 из них имели II ФК (NYHA). В группе изолированной эндокардиальной аблации клиническую картину ХСН II-IV ФК (NYHA) имели 34 пациента (79%), при этом 25 из них имели II ФК (NYHA).

Комбинированная эндо-эпикардальная аблация применялась первично у 17 пациентов. Предшествующие попытки РЧ модификации аритмогенного

субстрата с временным эффектом или без эффекта ранее предпринимались у 23 пациентов (58%) (от 1 до 4-х процедур в анамнезе). Тогда как в группе контроля предшествующие попытки катетерной модификации аритмогенного субстрата были у 6 пациентов.

Средний возраст пациентов на момент оперативного вмешательства отличался, пациенты в группе изолированной эндокардиальной аблации были старше: 59 ± 10 лет против 50 ± 16 лет, $p < 0,05$. Также наблюдались достоверные отличия и по другим параметрам, таким как средняя ширина псевдо-дельта волны (72 ± 27 мс в группе исследования против 51 ± 14 мс в группе контроля, $p = 0,001$), медиана индекса объема левого предсердия (40 [МКД:32;54] мл/м² в группе исследования против 52 [МКД: 42; 64] мл/м² в группе контроля, $p = 0,008$), средняя ФВЛЖ ($46 \pm 14\%$ в группе исследования против $38 \pm 15\%$ в группе контроля, $p = 0,02$), средняя ширина комплекса QRS на синусовом ритме (115 ± 33 мс в группе исследования против 136 ± 37 мс в группе контроля, $p = 0,008$). Таким образом, отмечались различия в исходных характеристиках групп пациентов, что отражает отсутствие рандомизации и характер формирования групп, и является неизбежным в исследованиях подобного рода.

В группе эндо-эпикардального картирования антиаритмическая терапия амиодароном проводилась у 21 пациента, из них 15 пациентов получали амиодарон в сочетании с бета-блокаторами, 11 пациентов получали только бета-блокаторы и у 4 больных применялся амиодарон в анамнезе, но был отменен из-за развития побочных эффектов. Все пациенты на момент проведения вмешательства получали бета-блокаторы. В группе исследования у 1 пациента возможность антиаритмической терапии была ограничена клинически значимой синусовой брадикардией на фоне минимальных доз бета-блокаторов (небиволол 2,5 мг/ сутки), у 1 пациента терапия целевой дозой бета-блокатора была ограничена тяжелым течением бронхиальной астмы.

В группе только эндокардиального картирования (контроля) исходно антиаритмическую терапию амиодароном получали 27 пациентов, при этом у 22 пациентов амиодарон был назначен в сочетании бета-блокаторами. Бета-блокаторы, как единственный антиаритмический препарат, исходно получали 16 пациентов.

Успешный эпикардиальный доступ был осуществлен у 37 из 39 пациентов.

Анализ эндо- и эпикардиальных карт был проведен у 34 пациентов. Из анализа выпали 5 пациентов, у которых не было возможности провести анализ эндо- и эпикардиальных карт желудочков в связи с техническими сложностями (ограниченное картирование поверхности).

Комбинированная эндо-эпикардиальная абляция применялась первично у 17 пациентов, 22 пациентам ранее проводились попытки эндокардиальной абляции аритмогенного субстрата с временным эффектом или без эффекта (от 1 до 4-х процедур в анамнезе). В группе контроля процедура абляции была повторной у 6 пациентов (14%).

3.1 Подгруппа пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

Подгруппу пациентов с постинфарктными ЖТ составили 46 пациентов, из них 13 в группе исследования, средний возраст которых составлял около $58,1 \pm 9,8$ лет (12 мужчин и 1 женщина). У 9 пациентов комбинированный эндо-эпикардиальный подход применялся первично, предшествующих абляций ЖТ в анамнезе не было. 4 пациентам ранее проводилась эндокардиальная катетерная модификация субстрата постинфарктной ЖТ с отсутствием эффекта или с наличием временного эффекта (от одной до двух процедур в анамнезе). Двум пациентам до процедуры эндо-эпикардиальной абляции было выполнено МРТ и выявлены трансмуральные постинфарктные рубцы. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа эндокардиального картирования (n=39)	Группа только эндокардиального картирования (n=43)	P
Этиология ЖТ, n*	Ишемические/неишемические		0,008
- ПИКС	15	31	-
- АКПЖ	14	3	-
- миокардит	6	3	-
- другое	4	6	-
Гипертоническая болезнь, n*	21	35	0,03
Сахарный диабет, n	4	10	0,31
ХОБЛ, n	6	10	0,54
Фибрилляция предсердий (персистирующая/постоянная формы), n	6	8	0,83
Электрический шторм, n	11	8	0,47
ИКД/ СРТ-Д, n	29	39	0,26
Амиодарон исходно	21	29	0,29
Амиодарон через 12 мес.	10	20	0,24
Бета-блокаторы (% от целевой дозы) исходно	25[МКД:12,5; 68,75]	37,5 [МКД:21,88;50]	0,66
Бета-блокаторы (% от целевой дозы) через 12 мес.	37,5 [МКД:25;56,25]	50 [МКД:25;79,6]	0,23

Время наблюдения, мес.	24 [МКД:6; 33]	19 [МКД: 4; 30]	0,31
Средний возраст на момент оперативного вмешательства, лет*	50±16	59±10	0,003
Длительность анамнеза аритмии, мес.	19,5 [МКД:5; 48]	26 [МКД: 8;42]	0,63
Средняя длина цикла ЖТ, мс*	375 [МКД:332; 471]	333 [МКД: 300;392]	0,05
Предшествующие процедуры РЧА субстрата*	22	6	0,0003
- 1 операция	13	4	-
- 2 и больше операции	9	2	-
«Острый» эффект	32	26	-
Частичный эффект	4	9	-
Наличие поздних потенциалов на эпикардальной поверхности	27	-	-
Ширина псевдо-дельта волны, мс*	72±27	51±14	0,001
Средняя ФВ ЛЖ, %*	46±14	38±15	0,02
TAPSE, мм	18±5	17±3	0,14
QTc на синусовом ритме, мс	462 [МКД:438;513]	476 [МКД:445;511]	0,38
Амплитуда QRS желудочковой тахикардии в III отведении	1,23 [МКД: 0,84;1,52]	1,2 [МКД: 0,98; 1,68]	0,93

* - $p \leq 0,05$

Эпикардальный доступ был осуществлен у 12 из 13 пациентов, у одного пациента субсифоидальная пункция была неуспешной,

предположительно из-за спаек после перенесенного инфаркта миокарда на нижней стенке левого желудочка. В одном случае, в связи с техническими сложностями, не было возможности провести анализ эндо- и эпикардиальных карт желудочков. Таким образом, анализ эндо- и эпикардиальных карт был проведен у 11 пациентов (таблица 3).

Таблица 2 - Клиническая характеристика подгруппы пациентов с постинфарктными желудочковыми тахикардиями

Параметры	Значения
Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, n (%)	13 (100%)
Гипертоническая болезнь, n	10 (76,9%)
Сахарный диабет, n	3 (23%)
ХОБЛ, n	1 (7,7%)
Фибрилляция предсердий, n	6 (46,2%)
ИКД, n	9 (69,3%)
СРТ-Д, n	2 (15,4%)
Пациенты с синкопе/внезапной смертью в анамнезе, n	10 (76,9%)
Шок ИКД в анамнезе, n пациентов	4 (30,8%)
Наружная кардиоверсия/дефибрилляция в анамнезе	7 (53,8%)
Средняя ФВ ЛЖ, %	38,8±10,6 %
Средний КДО ЛЖ	193,8±73,7 мл

Средний КСО ЛЖ	125,3±54,9 мл
Данные коронарографии	
-без гемодинамически значимых стенозов	9 (69,3%)
-ангиопластика и стентирование в анамнезе	5 (38,5%)
-повторное ЧКВ	2 из 5 пациентов
Аорто-коронарное шунтирование	0
Рубцы по данным ЭхоКГ	-
-нижняя стенка	10 (76,9%)
-боковая стенка	7 (53,8%)
-верхушка	2 (15,4%)
-перегородка	4 (30,8%)
-передняя стенка	2 (15,4%)

Таблица 3 - Результаты электроанатомического вольтажного картирования в подгруппе пациентов с постинфарктными желудочковыми тахикардиями

	Эндокардиально					Эпикардиально				
	Биполярные сигналы			Униполярные сигналы		Биполярные сигналы			Униполярные сигналы	
Номер	S сигнала	S сигнала	S поздних	S сигнала	S сигнала	S сигнала	S сигнала	S поздних	S сигнала	S сигнала

пац иен та	<0,5 мВ эндо кард иаль но на бипо лярн ой карте , см ²	>0,5 ...<1, 5 мВ эндокар диально на на бипо лярн ой карте , см ²	поте нци алов , см ²	<0,5 мВ эндокар диально на унипо лярн ой карте , см ²	>0,5 ...<1, 5 мВ эндокар диально на унипо лярн ой карте , см ²	<0,5 мВ эндокар диально на бипо лярн ой карте , см ²	>0,5... <1,5 мВ эндокар диально на бипо лярн ой карте, см ²	поте нци алов , см ²	<0,5 мВ эндокар диально на унипо лярн ой карте , см ²	>0,5... <1,5 мВ эндокар диально на унипо лярн ой карте, см ²
1.	8,6	6,0	25,2	45,8	14,6	54,6	315,2	0	417,1	23,7
2.	2,3	0	0	2,6	25,0	46,0	2,0	49,8	77,5	64,4
3.	1,7	7,5	4,1	27,8	22,9	49,9	26,1	19,8	122,1	45,0
4.	11,8	12	44,1	81,6	23,7	19,7	29,7	0	574,1	45,2
5.	21,9	23,8	0,7	8,6	49,6	0	37,3	0	0	17,1
6.	0	0	3,5	2,0	7,6	56,4	35,0	47,2	125,0	40,1
7.	66,8	63,5	18,3	88,9	55,9	124,5	650,7	29,3	212,8	569,7
8.	344,5	91,2	22,4	84,1	93	166,8	439,4	30,5	91,1	487,9
9.	28,6	22,3	0	109,2	195,7	19,5	39,7	0	99,6	19,4
10	47,3	172,6	52,7	152,2	159	2,4	19,5	19,5	107,5	491,8
11	0	0	0	25,5	64,4	12,3	32,1	9,3	35,4	42,9
Ме диа на (1 и 3	11,8 (МК Д:2,0 ; 31,6)	12,0 (МК Д:3,0 ; 43,7)	4,1 (МК Д:0, 4; 23,8	45,8 (МК Д:17, 1; 86,5)	49,6 (МК Д:23, 3; 78,7)	19,6 (МК Д:12, 3; 53,8)	36,2 (МКД: 30,3; 236,4)	14,4 (МК Д:0; 29,7)	95,4 (МК Д:52, 2; 120,6	54,8 (МКД: 40,8 460,5)

кварти ли)	*)	*		*)	*	
---------------	---	--	---	---	--	---	--	--	---	---	--

* $p < 0,05$

При сравнении карт регистрации биполярных и униполярных сигналов на эндокардиальной поверхности миокарда левого желудочка было выявлено превалирование медианы площади низкоамплитудного миокарда на униполярных картах по сравнению с биполярными в 3,7 раза (45,8 (МКД:17,1;86,5) см² против 11,8 (МКД:2,0;31,6); $p=0,035$).

Среди пациентов с анализом картирования, только в одном случае площадь аритмогенного субстрата на карте регистрации биполярных сигналов превышала таковую на карте регистрации униполярных сигналов в 2,5 раза на эндокардиальной поверхности. Также у этого пациента не было выявлено зон сниженной электрической активности на эпикардиальной поверхности.

У одного пациента площадь регистрации измененной активности была мала (2,6 см²), и не было превалирования площади низкоамплитудного миокарда на униполярной карте. В одном случае низкоамплитудный миокард полностью отсутствовал на биполярной карте эндокардиально и был мало представлен на униполярной карте. Площадь регистрации поздних потенциалов, маркированная соответствующими точками на карте, оценивалась как потенциально аритмогенная зона.

При обсчете картированной эпикардиальной поверхности также обращало внимание преобладание медианы площади низкоамплитудного миокарда на карте регистрации униполярных сигналов в 2,34 раза: 107,7 (МКД:84,3;168,9) см² против 46 (МКД: 15,9;55,5); $p=0,041$ (пример такого распределения субстрата – рисунок 7). Следует отметить, у одного пациента не был обнаружен субстрат эпикардиально (рисунок 8), у двух пациентов эндокардиально аритмогенный субстрат был больше, чем на эпикардиальной

поверхности (таблица 3). Однако достоверной ассоциации между распространенностью аритмогенного субстрата на эндокардиальной и эпикардиальной поверхностях выявлено не было.

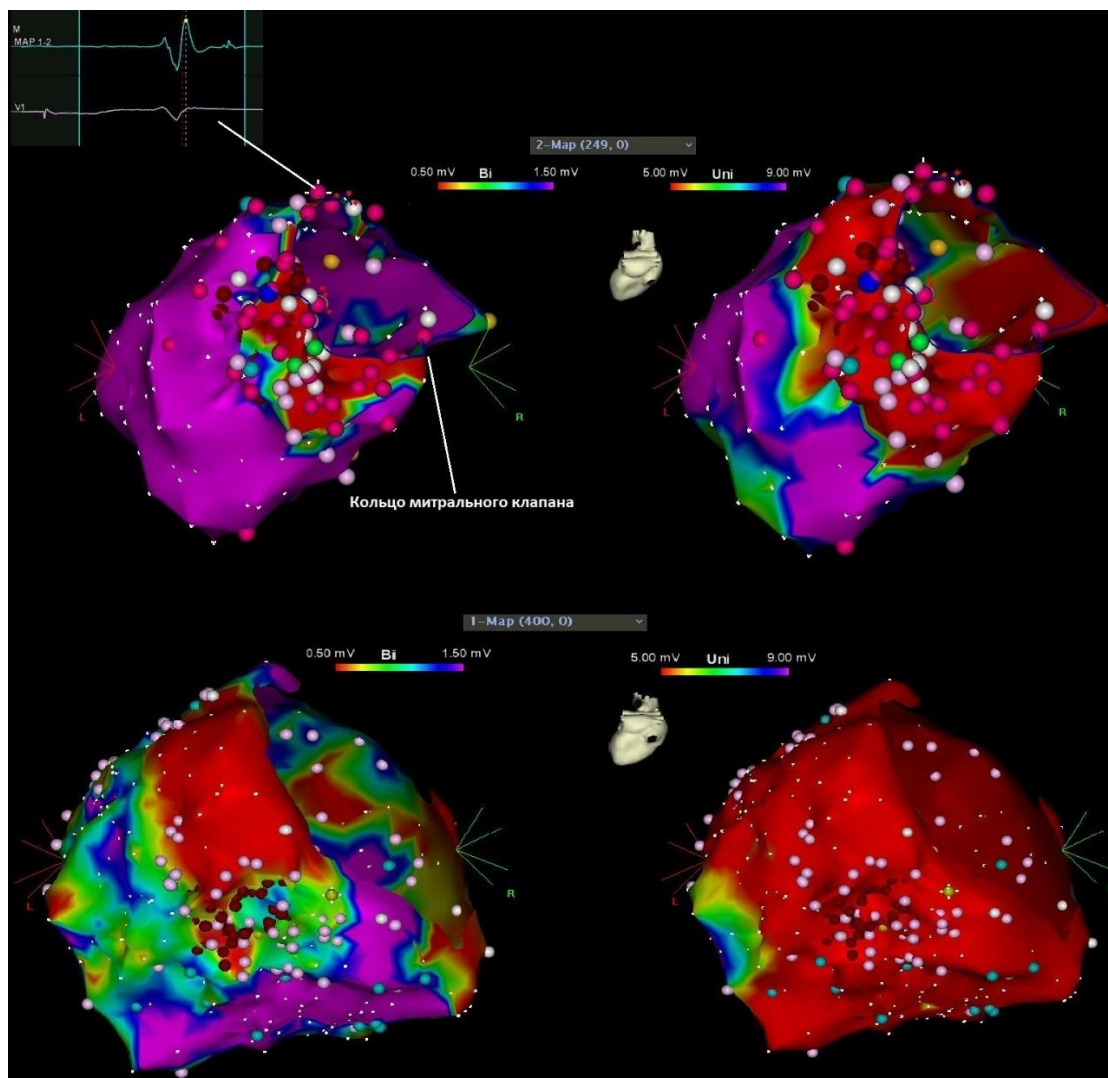


Рисунок 7 - Вольтажные карты (сверху эндокардиальная, внизу эпикардиальная) пациента №1 (слева биполярная, справа униполярная), задняя проекция

Примечание: цветом кодирована амплитуда сигнала. Красным цветом кодирован миокард с амплитудой сигнала менее 0,5 мВ и 5,0 мВ для биполярной и униполярной карт, соответственно. Фиолетовым обозначен интактный миокард с амплитудой сигнала более 1,5 мВ и 9,0 мВ также для биполярной и униполярной карт. Бледно-розовым отмечены точки регистрации фрагментированных потенциалов. На рисунке видно их

обширное распространение. Розовыми точками обозначены области регистрации поздних потенциалов, вынесена эндограмма с регистрацией позднего потенциала на эндокардиальной карте. Обращает внимание субтотальное поражение миокарда задне-нижней поверхности левого желудочка на униполярной карте, тогда как на биполярной рубцовая зона имеет ограниченную площадь. Такое распределение может говорить об интрамуральном субстрате

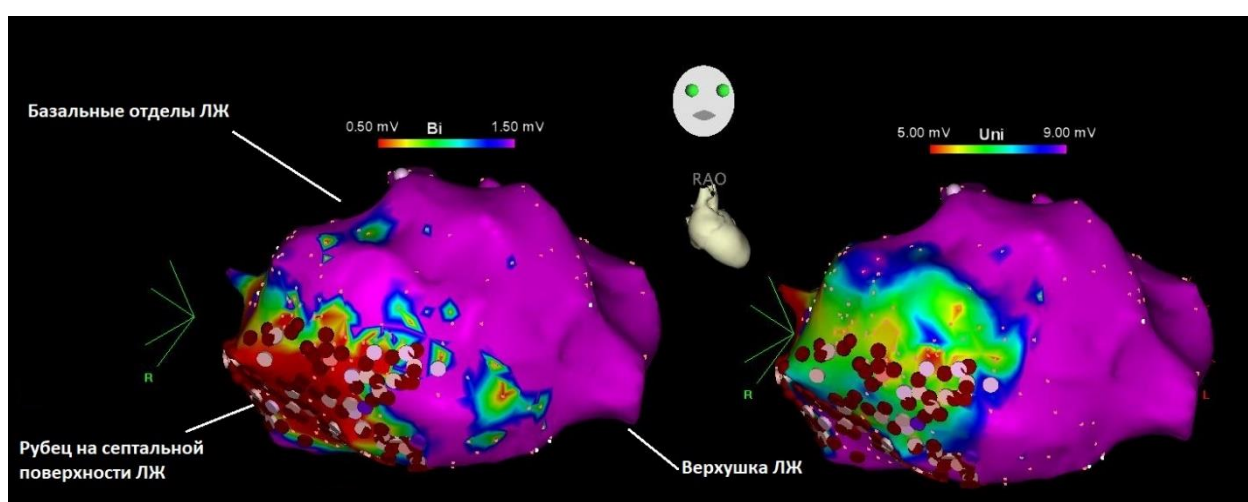


Рисунок 8 - Вольтажная карта миокарда пациента № 5 с изолированным эндокардиальным расположением аритмогенного субстрата (постинфарктного рубца), правая косая проекция

Примечание: обращает внимание преобладание субстрата на биполярной карте по сравнению с униполярной картой. Цветом кодирована амплитуда сигнала. Красным цветом кодирован миокард с амплитудой сигнала менее 0,5 мВ и 5,0 мВ для биполярной и униполярной карт, соответственно. Фиолетовым обозначен интактный миокард с амплитудой сигнала более 1,5 мВ и 9,0 мВ также для биполярной и униполярной карт соответственно

Также, помимо амплитудных характеристик аритмогенного субстрата желудочковой тахикардии, оценивалась его локализация относительно анатомических структур на эндокардиальной и эпикардиальной картах.

Совпадение локализации аритмогенного очага на эндокардиальной и эпикардиальной поверхностях было отмечено у 8 человек. У одного пациента аритмогенный субстрат располагался изолированно эпикардиально. У одного пациента постинфарктный рубец картирован только эндокардиально в межжелудочковой перегородке. Еще у одного больного отмечено несоответствие локализации аритмогенного субстрата эндо- и эпикардиально: эндокардиально рубец располагался нижнесептально, тогда как эпикардиально был картирован рубец на свободной стенке правого желудочка.

Зоны регистрации измененных потенциалов оценивались как потенциально аритмогенные области и цели для нанесения радиочастотного воздействия. На эпикардиальной поверхности такие участки были выявлены у 9 пациентов.

Средняя длительность вмешательства составила 228 ± 62 мин., средняя длительность флюороскопии 45 ± 21 мин. У 12 пациентов по окончании вмешательства был достигнут полный интраоперационный эффект, то есть не индуцировалась желудочковая тахикардия, из них у двоих агрессивной стимуляцией индуцирована фибрилляция желудочков, купированная наружной дефибрилляцией. Таким образом, в 12 из 13 случаев достигнута полная острая эффективность аблации. В одном случае оперативное вмешательство было остановлено в связи с развитием гемоперикарда после транссептальной пункции.

Отдаленные результаты. Подгруппа пациентов с желудочковой тахикардией на фоне ПИКС проходила наблюдение в рамках протокола через 6, 12, 24 месяца. Медиана периода наблюдения составила 28 [МКД:4; 36] месяцев. Из 11 пациентов, оперированных с эпикардиальным доступом, 2 больных, проживающих в других регионах, выпали из наблюдения. У 3 пациентов период наблюдения составил менее 6 месяцев, за это время рецидивов ЖТ не было. У одного пациента (6 оперативных вмешательств в

анамнезе) отмечается отсутствие рецидивов ЖТ. В течение последних 3 лет рецидивы желудочковой тахикардии не зарегистрированы. У одного пациента отмечались рецидивы ЖТ через 1 год после оперативного вмешательства: всего за 2 года зарегистрировано 11 пароксизмов ЖТ, купировались антиаритмической стимуляцией (АТС), был нанесен 1 шок в связи с акселерацией ЖТ до фибрилляции желудочков (ФЖ) после АТС. У 4 пациентов с ранее неэффективной эндокардиальной аблацией после проведения комбинированной эндо-эпикардиальной аблации в 2 случаях отмечено отсутствие дальнейших рецидивов ЖТ за все время наблюдения.

Вторая наиболее широко представленная нозология в группе исследования – АКПЖ. Данная подгруппа пациентов заслуживает отдельного внимания.

3.2 Подгруппа пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Клиническая характеристика пациентов группы исследования подгруппы АКПЖ.

В исследуемую группу вошли 10 пациентов, средний возраст которых составил $42,5 \pm 14,6$ года (8 мужчин и две женщины). Амiodарон в качестве ААТ амиодарон получали девять пациентов в комбинации с бета-блокаторами, в трех случаях амиодарон был отменен до оперативного вмешательства в связи с развитием осложнений.

Диагноз АКПЖ был определен как «точный» у 8 пациентов (согласно пересмотренным критериям от 2010 года), как «пограничный» у одного пациента и «возможный» у одного пациента. Возраст манифестации ЖТ составил $34,4 \pm 16$ лет. Средняя частота сокращений желудочков на фоне клинической ЖТ составляла 178 ± 44 уд. /мин., у шести больных пароксизмы ЖТ были гемодинамически значимы и сопровождались синкопальными состояниями.

Предшествующие попытки радиочастотной модификации субстрата тахикардии предпринимались у 9 пациентов, при этом в пяти случаях

повторно с временным эффектом или отсутствием эффекта. У одного пациента эпикардиальная абляция применялась первично и одному пациенту дважды выполнялось эпикардиальное вмешательство. ИКД для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован у 9 из 10 пациентов (у одного пациента желудочковая тахикардия была представлена частой желудочковой эстрасистолией).

По данным ЭхоКГ у двух пациентов отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка меньше 50%. (Таблица 4). МРТ сердца выполнена пяти пациентам, по результатам которой у трех из них выявлены критерии АКПЖ и подтверждены признаки субэпикардиального расположения субстрата. У пяти из десяти пациентов проводилось генетическое тестирование, по результатам которого была выявлена мутация в гене RCP2.

Для уточнения диагноза АКПЖ согласно утвержденным критериям 2010 г. интраоперационно эндомикардиальная биопсия была выполнена всем пациентам, при этом у четырех пациентов повторно. По результатам гистологического анализа был выявлен большой критерий АКПЖ.

Средняя ширина комплекса QRS желудочковой эктопии составила 172 ± 38 мс, а ширина псевдо-дельта волны - 54 ± 19 мс.

Таблица 4 - Клиническая характеристика пациентов группы исследования подгруппы с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

	Группа исследования
Время наблюдения, в месяцах	$25 \pm 12,5$
Диагноз «уточненный»	8
Диагноз «пограничный»	1
Диагноз «возможный»	1
Средний возраст на момент оперативного вмешательства	$42,5 \pm 14,6$
Возраст манифестации ЖТ	$34,4 \pm 16$

Длительность анамнеза аритмии, лет	6 (МКД:2,5;8,75)
Устойчивые ЖТ	9/10
Средняя ЧСЖ ЖТ, уд. /мин.	178±43,8
Обмороки	6/10
ИКД	9/10
ЭМБ	10/10
«Большой» критерий АКПЖ по результатам гистологического исследования	6
Индуцируемость ЖТ до РЧ воздействия	4/10
Предшествующие процедуры РЧА субстрата	9/10
- 1 операция	4/9
- 2 и больше операции	5/9
Многоэлектродное картирование (PentaRay)	3/10
Полный «острый» эффект	9/10
Анатомическое совпадение локализации зон измененной электрической активности на эндо- и эпикардиальной поверхностях	6/10
Наиболее частая область локализации аритмогенного субстрата эндокардиально	передняя стенка ПЖ - 4/10
Наиболее частая область локализации аритмогенного субстрата эпикардиально	Передняя – 4/10 и боковая стенка ПЖ
ЭхоКГ	

ФВ ЛЖ, %	56,6±8,7
PLAX, мм	40,4±12,5
PSAX, мм	45,7±13,8
TAPSE, мм	17,3±5,1
MPT	5/10
MPT –признаки АКПЖ [†]	3/5
Признаки поражения левого желудочка (по данным MPT и/или вольтажного картирования)	6/10
Генетическое исследование	5/10, у 3 мутация в РКР 2

[†] снижение сократительной способности, расширение полости ПЖ, дискинезия ПЖ, аневризма ПЖ

Таблица 5 - Вольтажное картирование эндокардиальной и эпикардиальной поверхностей

Площадь в см ²	Эндокардиально	Эпикардиально
Низкоамплитудный миокард <0,5 мВ (биполярные сигналы)	6,7(МКД:4,4;35,5) *	65,3 (МКД:55,6;91,3) *
Низкоамплитудный миокард <5,0 мВ (униполярные сигналы)	75,4 (МКД:23,2;211,9) *	234,9 (МКД:152,9;716,4)
Общая площадь картированной поверхности	225,3 (МКД:166;293) *	630,6 (МКД:360,1;829,8) *
Поздние потенциалы	0,7 (МКД:0;5,6)	7,6 (МКД:1,1;29,0)
Количество точек	322 (МКД:152,5;344,5)	702 (МКД:360,5;1123,8)

У двух больных не было выявлено ни рубцовых зон, ни измененных потенциалов на эпикардиальной поверхности, а зоны измененной электрической активности располагались изолированно эндокардиально. В таком случае радиочастотное воздействие наносилось только с эндокардиальной поверхности.

При оценке вольтажных карт обращает внимание преобладание площади низкоамплитудного миокарда на униполярных картах по сравнению с биполярными на эндокардиальной поверхности сердца.

Так, площадь низкоамплитудного миокарда на униполярной карте превышала таковую на биполярной в 11 раз: $75,4 \text{ см}^2$ [МКД: 23,2;211,9] против $6,7 \text{ см}^2$ [МКД: 4,4;35,5] ($P=0,009$). При сравнении отношения площади низкоамплитудного миокарда к общей площади картированной поверхности значимо преобладал показатель на униполярной карте по сравнению с биполярной: $0,41$ [МКД: 0,12; 0,71] против $0,09$ [МКД: 0,03; 0,12] ($P=0,015$). Также значимо преобладала площадь регистрации низкоамплитудных сигналов на эпикардиальной поверхности на биполярных картах в сравнении с униполярными: в 9,7 раз $65,3 \text{ см}^2$ [МКД: 55,6;91,3] против $6,7 \text{ см}^2$ [МКД: 4,4; 35,3] ($P=0,005$).

При этом при сравнении площади «рубца» на униполярной карте эндокардиальной поверхности и на биполярной карте эпикардиальной поверхности не было выявлено значимой разницы: $75,4 \text{ см}^2$ (МКД: 23,2;211,9) против $65,3 \text{ см}^2$ (МКД: 55,6; 91,3) ($P>0,05$). Наиболее частыми областями локализации зоны измененной электрической активности являлись передняя стенка правого желудочка эндокардиально и передняя и передне-боковая стенка правого желудочка эпикардиально. Отмечено совпадение локализации субстрата аритмии на эндо- и эпикардиальной поверхностях сердца у шести пациентов. При этом изолированно эндокардиально локализованный аритмогенный субстрат встречался у двух пациентов, у одного пациента аритмогенный субстрат располагался на

противоположных стенках правого желудочка (задне-базально на эндокардиальной поверхности и на передней стенке выходного тракта правого желудочка (на эпикардиальной поверхности) и в одном случае обширная область с регистрацией измененных потенциалов локализовалась изолированно эпикардиально.

Вовлечение миокарда левого желудочка оценивалось по совокупности результатов МРТ сердца и вольтажного картирования и было выявлено у шести пациентов из 10.

Отдаленные результаты. Среднее время наблюдения после процедуры аблации аритмогенного субстрата составило $22,3 \pm 10,5$ месяцев.

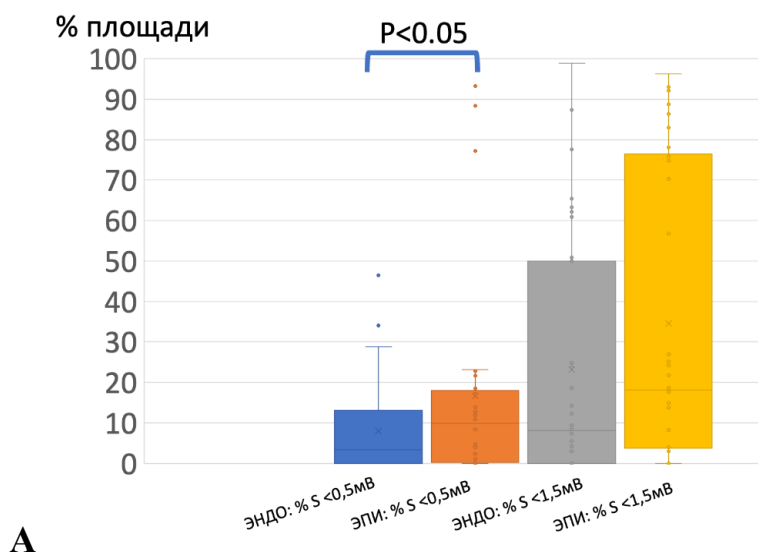
Один пациент выпал из наблюдения, у 6 пациентов не были зарегистрированы рецидивы желудочковой тахикардии, у трех пациентов регистрировались пароксизмы устойчивой ЖТ. Следует отметить, что у одного пациента учащение рецидивов ЖТ возникло спустя 3 года наблюдения на фоне лучевой терапии по поводу сопутствующего онкологического заболевания. У второго пациента 2 рецидива ЖТ возникли через 3 месяца после радиочастотной аблации на фоне титрации бета-блокаторов. Возможность терапии амиодароном была ограничена в связи с тиреотоксикозом в анамнезе. Тем не менее, у пациента удалось добиться снижения количества шоков ИКД: за 24 месяца наблюдения шоков ИКД не было. У третьего пациента за 12 месяцев наблюдения зарегистрировано два пароксизма ЖТ, которые были купированы антиаритмической стимуляцией. Возможности применения антиаритмической терапии была ограничена в связи с тяжелым течением бронхиальной астмы, а также развитием амиодарон-ассоциированного поражения легких. Следует отметить, что два последних пациента имели признаки бивентрикулярного поражения миокарда по данным МРТ и ЭхоКГ.

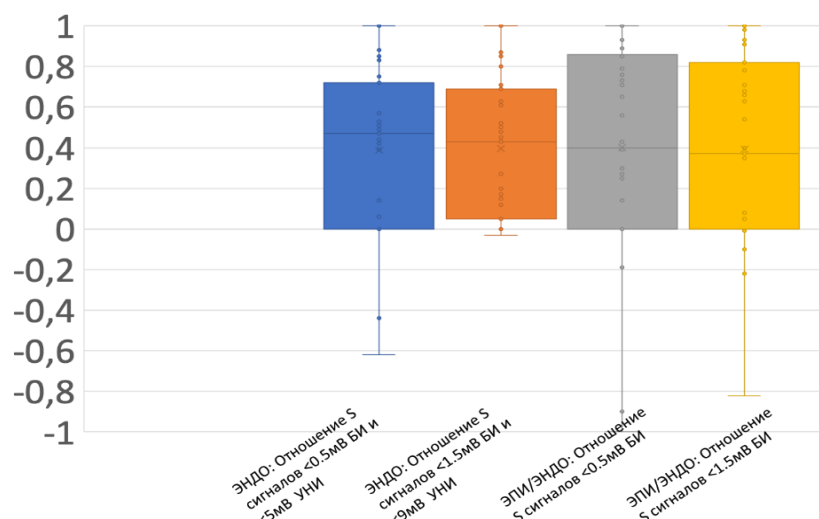
Осложнения. У одного пациента после выполнения эндомиокардиальной биопсии в конце процедуры развился гемоперикард,

было выполнено чрескожное дренирование. Осложнений, ассоциированных с эпикардиальным доступом, не было как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде

3.3 Отдаленные результаты комбинированной эндо-эпикардиальной абляции в группе исследования

В 6 случаях аритмогенный субстрат локализовался изолированно на эпикардиальной поверхности и у трех пациентов субстрат был выявлен только эндокардиально. Подробно результаты картирования представлены в таблице 9. На эпикардиальной поверхности относительная площадь низкоамплитудного миокарда (амплитуда $<0.5\text{мВ}$) преобладала над эндокардиальной: 12,5% [МКД:4,2 – 18,9] против 5,4% [МКД: 1,3-13,4], $P=0,04$ (Рисунок 9 А). Также на эндокардиальной поверхности отмечено преобладание площади «рубца» на карте униполярных сигналов по сравнению с картой биполярных сигналов: только у 3 пациентов вычисляемый коэффициент был с отрицательным значением (Рисунок 9 Б).





Б

Рисунок 9 - Гистограммы, характеризующие относительные площади распространения низкоамплитудных электрических сигналов во всей группе пациентов

Примечание: А - относительная площадь (в процентах от общей площади поверхности) регистрации электрических потенциалов <0,5мВ и <1,5мВ на эндо- и эпикардиальных картах желудочков. Б - нормализованное отношение площадей регистрации низкоамплитудных потенциалов на эндокардиальной и эпикардиальной поверхностях. S – площадь; БИ – биполярные сигналы; УНИ – униполярные сигналы; ЭНДО – эндокардиальная поверхность; ЭПИ – эпикардиальная поверхность

В группе только эндокардиального картирования (контроля) у 30 пациентов выявлено преобладание площади низкоамплитудного миокарда на униполярной карте, по сравнению с биполярной 30,8 [МКД:14,8;45]% против 7,8 [МКД:4,5; 12,4]%, $p=0,000001$.

								диальн ых поверхн остях ^{††}
1	5	8,4	0,57	0,61	12,3	83	0,73	0,92
2	4,2	4,2	0,06	0,85	23,1	24,1	0,90	0,91
3	3	14,2	0,88	0,62	17,2	70,3	0,85	0,82
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	1	5,4	0,88	0,69	10,9	27,5	0,93	0,78
6	1,4	8,1	0,75	0,63	2,7	4	0,25	0,35
7	8,9	18,6	-0,44	0,12	0	4,3	-1,0	-0,10
8	0	0	1,0	1,0	8,9	14,4	1,0	1,0
9	0	0	1,0	1,0	2,3	8,5	1,0	1,0
10	5,7	6	0,49	0,50	8,4	8,4	0,65	0,63
11	4	87,3	0,73	0,05	3,9	78,1	0,39	0,35
12	14	23,8	0,72	0,61	17,8	25,1	0,14	0,05
13	25,6	50	0,14	0,05	13,9	86,6	0,30	0,71
14	7,9	23,6	-0,62	0,2	11,8	21,8	0,56	0,37
15	3,3	12,2	0,83	0,80	12,9	75,8	0,89	0,91
16	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-
18	1,3	7,4	0,47	0,45	-	-	-	-
19	-	-	-	-	88,3	92,1	-	-
20	10,8	65,4	-	-	-	-	-	-
21	14	50,9	0,42	0,17	22,8	83	0,66	0,66
22	8,4	14,9	0,58	0,71	4,5	13,7	-0,19	0,08
23	13,2	62,1	1,0	1,0	19,2	56,8	1,0	1,0
24	13,1	60,9	0,53	0,17	0,3	2,9	-0,90	-0,82

25	28,8	63,3	0,51	0,20	21,6	26,9	0,27	-0,01
26	0	7,6	-	0,27	1,1	8,2	1	0,68
27	0	0	-	-	0	0	-	-
28	6,6	9,3	0,44	0,81	18,5	93	0,76	0,93
29	21,6	24,8	0,44	0,43	12,7	14,9	0,40	0,40
30	-	-	-	-	-	-	-	-
31	0	0,5	0,49	0,52	2,4	74,8	0,71	0,66
32	-	-	0,54	0,44	-	-	-	-
33	0	0	-	1,0	4,7	8,4	1,0	1,0
34	1,2	2,9	0,48	0,48	77,2	86,4	1,0	0,98
35	46,5	98,9	0,39	0,15	12,5	17,6	0,43	0,09
36	22,6	77,6	0,49	-0,03	17,1	18,6	0,31	-0,22
37	34	87,9	0,45	0,05	93,3	96,3	0,79	0,54
38	2,3	5,8	0,85	0,87	88,7	88,7	0,86	0,68
39	-	-	-	-	-	-	-	-
Медиа на [МКД: кварти ль 1; кварти ль 3], %	5,4 [1,3; 13,4]	13,2[5, 7; 53,4]	0,51 [0,4; 0,8]	0,5[0,2;0,8]	12,5[4, 2; 18,9]	25,1[1 1,1; 80,6]	0,71[0,3; 0,9]	0,66[0,4 ; 0,9]

* - P < 0,05

* по формуле:

$$(S1_{\text{эндо_уни}} - S1_{\text{эндо_би}}) / (S1_{\text{эндо_уни}} + S1_{\text{эндо_би}}), \quad (2)$$

где $S1_{\text{эндо_би}}$ – площадь регистрации биполярных сигналов $<0,5\text{мВ}$ на эндокардиальной поверхности;

$S1_{\text{эндо_уни}}$ - площадь регистрации униполярных сигналов $<5\text{мВ}$ на эндокардиальной поверхности.

** по формуле:

$$(S2_{\text{эндо_уни}} - S2_{\text{эндо_би}}) / (S2_{\text{эндо_уни}} + S2_{\text{эндо_би}}), \quad (3)$$

где $S2_{\text{эндо_би}}$ – площадь регистрации биполярных сигналов $<1,5\text{мВ}$ на эндокардиальной поверхности;

$S2_{\text{эндо_уни}}$ - площадь регистрации униполярных сигналов $<9\text{мВ}$ на эндокардиальной поверхности.

† по формуле:

$$(S1_{\text{эпи_би}} - S3_{\text{эндо_би}}) / (S1_{\text{эпи_би}} + S3_{\text{эндо_би}}), \quad (4)$$

где $S1_{\text{эндо_би}}$ – площадь регистрации биполярных сигналов $<0,5\text{мВ}$ на эндокардиальной поверхности;

$S3_{\text{эпи_би}}$ - площадь регистрации биполярных сигналов $<0,5\text{мВ}$ на эпикардиальной поверхности.

†† по формуле:

$$(S2_{\text{эпи_би}} - S4_{\text{эндо_би}}) / (S2_{\text{эпи_би}} + S4_{\text{эндо_би}}) \quad (5)$$

где $S4_{\text{эндо_би}}$ – площадь регистрации биполярных сигналов $<1,5\text{мВ}$ на эндокардиальной поверхности;

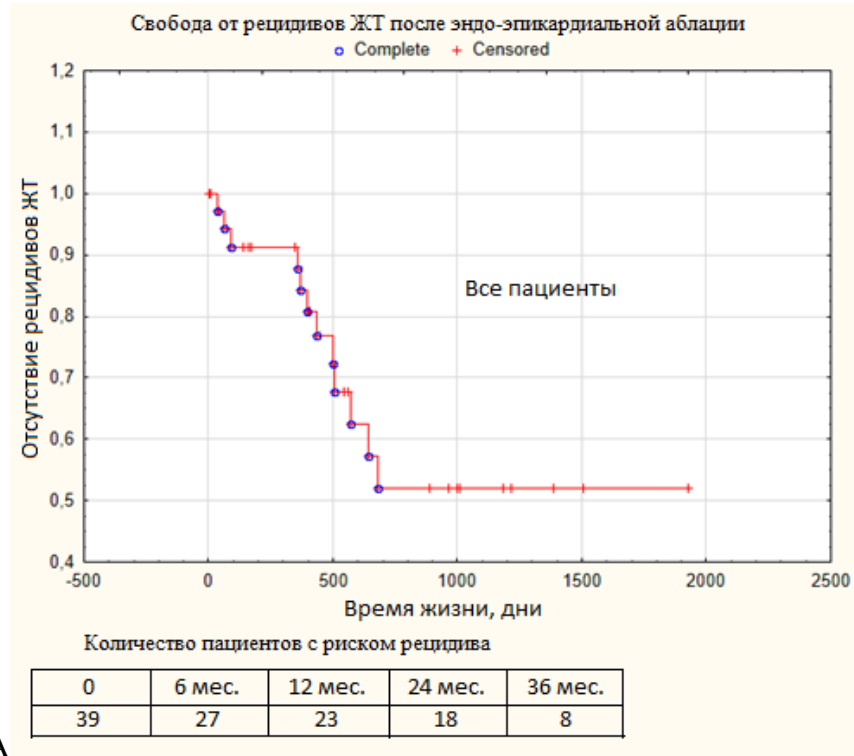
$S2_{\text{эпи_би}}$ – площадь регистрации биполярных сигналов $<1,5\text{мВ}$ на эпикардиальной поверхности.

При сравнении соотношения площадей низкоамплитудного миокарда на уни- и биполярной картах эндокардиальной поверхности в группе исследования и в группе контроля выявленная разница была статистически достоверна: 0,51 [0,4; 0,8] против 0,31 [МКД:0,23;0,54], $P=0,003$. Таким образом, аритмогенный субстрат на униполярной карте превалировал над таковым на биполярной карте, и в группе исследования это соотношение было более выражено.

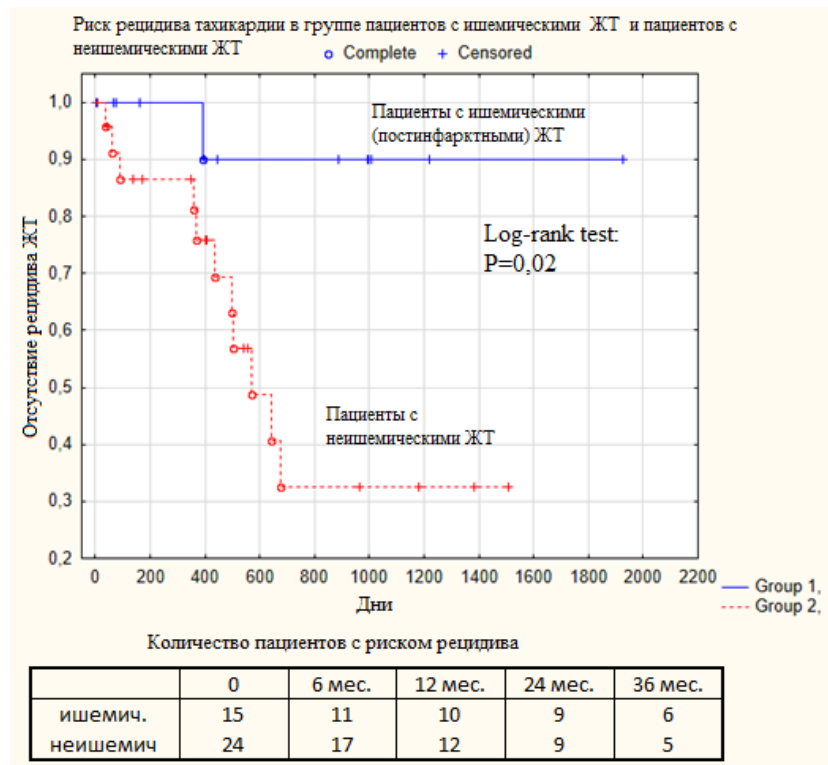
В группе эндо-эпикардиального картирования и аблации в отдаленном послеоперационном периоде оценивали ряд факторов и их ассоциацию с рецидивом ЖТ через 6, 12 и 24 месяца.

На рисунке 10А представлена кривая выживаемости Kaplan-Meier, характеризующая свободу от рецидива желудочковой тахиаритмии после индексной аблации. Обращает на себя внимание, что к 700 дню наблюдения (23 месяца) почти у половины пациентов возникает рецидив желудочковой тахикардии.

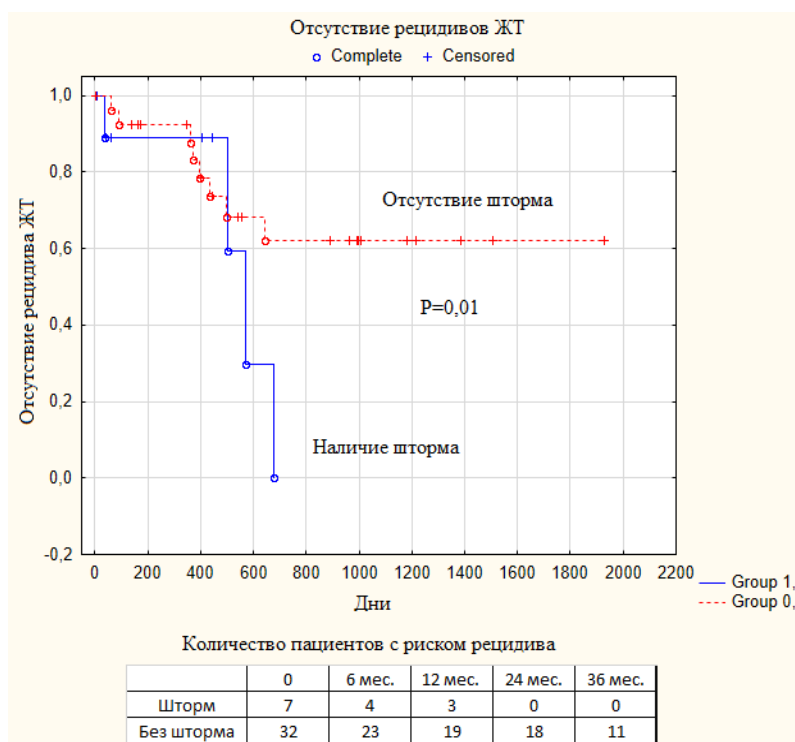
При анализе риска рецидива желудочковой тахиаритмии у пациентов с различной этиологией ЖТ, отмечается значительно меньшее количество рецидивов у лиц с постинфарктным кардиосклерозом (Рисунок 10Б). Также значительно более высокий риск рецидива ЖТ отмечался у пациентов с электрическим штормом (показание к индексной аблации) (Рисунок 10В).



А



Б



В

Рисунок 10 - Кривая выживаемости Kaplan-Meier: свобода от рецидивов желудочковой тахикардии после эндо-эпикардальной абляции

Примечание: А - отсутствие рецидива желудочковой тахикардии в общей группе пациентов. Б - риск рецидива тахикардии в группе пациентов с ишемическими (постинфарктными) желудочковыми тахикардиями (группа 1) и пациентов с неишемическими желудочковыми тахикардиями (на фоне неишемической кардиомиопатии) (группа 2) Log-rank test: $P=0,02$. В: риск рецидива тахикардии в группе пациентов с наличием электрического шторма (группа 1) и без него (группа 2) на момент абляции желудочковой тахикардии. Тест Кокса: $P=0.01$

Через 12 месяцев после процедуры рецидивы ЖТ чаще регистрировались у пациентов с частичным интраоперационным эффектом, чем у лиц с полным эффектом (33% против 7% пациентов, $P=0,02$). Отмечалась тенденция к более частым рецидивам ЖТ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, хотя на границе статистической значимости. При анализе антиаритмической терапии была выявлена тенденция ассоциации

более высокой дозы бета-адреноблокаторов (в процентах от целевой дозы как в момент включения в исследование, так и на момент 12-месячного наблюдения) с рецидивом желудочковой тахикардии в течение года.

К 24 месяцам после катетерной аблации субстрата чаще встречались рецидивы ЖТ у пациентов с наибольшим количеством предшествующих попыток радиочастотной модификации аритмогенного субстрата в анамнезе (таблица 6). Была выявлена значимая прямая корреляция между длиной цикла клинической желудочковой тахикардии и превалированием рубца на эпикардиальной поверхности над эндокардиальной ($\rho=0,58$).

Таблица 6 - Клиническая характеристика и характеристики электрофизиологического субстрата у пациентов группы исследования с рецидивами и без рецидивов желудочковой тахикардии после индексной аблации

	6 мес.		12 мес.		24 мес.	
	Рецидив ЖТ	Нет рецидива ЖТ	Рецидив ЖТ	Нет рецидива ЖТ	Рецидив ЖТ	Нет рецидива ЖТ
количество пациентов под наблюдением	7	27	6	14	6	18
Пол (м/ж)	4/3*	25/2*	5/1	11/3	5/1	17/1
доля ишемических %	1 (14%)	10 (37%)	0 %	8 (57%)	0 ^{††}	9 (50%) ^{††}
Гипертоническая болезнь, n	5 (71%)	14 (52%)	3 (50%)	11 (79%)	3 (50%)	11 (61%)

Сахарный диабет, n	2 (29%)	2 (7%)	1(17%)	3 (21%)	1 (17%)	2 (11%)
ХОБЛ, n	2 (29%)	3 (11%)	2 (33%)	3 (21%)	1 (17%)	3 (17%)
Фибрилляция предсердий (персистирующая/постоянная формы), n	3 (43%)*	2 (7%)*	1 (17%)	3 (21%)	1 (17%)	1 (6%)
Электрический шторм в анамнезе, n	1 (14%)	4 (15%)	3 (50%)	5 (36%)	2 (33%)	1 (6%)
Средний возраст на момент оперативного вмешательства, лет (медиана [МКД])	48 [30;62]	53 [38;61]	34 [25;45]	53 [39;61]	39 [29;50]	54 [44;64]
Длительность анамнеза аритмии, мес. (медиана [МКД])	37 [18;73]	20 [5;48]	37 [27;54]	20 [5;61]	61 [55;78]	9 [3; 25]
ФВ ЛЖ, % (медиана [МКД])	38 [32;49]	48 [38;59]	40 [29;50]	52[38;60]	49 [46;53]	55 [42;60]

[МКД])						
ТАPSE, мм (медиана [МКД])	19 [16; 21]	18 [15; 21]	17 [16;21]	18 [14;21]	21 [20; 22]	18 [14; 20]
QRS синусовый ритм, мс (медиана [МКД])	111 [85;151]	104 [92;126]	106 [89; 138]	97 [88; 117]	93 [81; 152]	98 [90; 121]
QTс, синусовый ритм (медиана [МКД])	484[436;5 47]	457[434;4 85]	411 [402; 488]	461[443; 518]	488 [425; 557]	460 [438; 487]
QRS ЖТ, мс (медиана [МКД])	250 [223;250]	203 [199;240]	223 [202; 250]	204 [194;243]	200 [195; 214]	208 [202; 250]
Средняя длина цикла ЖТ, мс (медиана [МКД])	399 [398;400]	361 [319;482]	355 [299;42 6]	379 [356;556]	399 [380; 455]	379 [332; 571]
Ширина псевдо- дельта волны, мс (медиана [МКД])	76 [67;88]	66 [57;89]	67 [66;76]	65 [56;84]	56 [50; 60]	68 [58; 89]
Частичный	1 (14%)	3 (11%)	2	1 (7%) [†]	1 (17%)	2 (11%)

острый эффект аблации			(33%) [†]			
Наличие поздних потенциалов на эпикардиальной поверхности	7 (100%)	18 (67%)	5 (83%)	13 (93%)	5 (83%)	9 (50%)
Амплитуда QRS желудочковой тахикардии в III отведении (медиана [МКД])	0,6 [0,4;1,1]*	1,3 [1,0;1,5]*	0,8 [0,4;1,5]	1,2 [0,8;1,4]	0,9 [0,5;1,9]	0,6 [0,4;0,8]
Соотношение площадей биполярных сигналов <0,5мВ на эпи- и эндокардиальных поверхностях (среднее) (медиана	0,87 [0,8;0,9]*	0,4 [0,2;0,7]*	0,79[0,65;0,86]	0,5 [0,2;0,8]	0,8 [0,7;0,9]	0,5 [0,3;0,9]

[МКД])						
Доза бета- блокаторов (в % от целевой дозы) (медиана [МКД])	28,1 [25; 100]	25 [6,25; 62,5]	100 [62,5; 106,25] †	25 [15,6;50, 0] †	50 [40,63; 87,5]	43,75 [34,38; 62,5]
Количество предшеству ющих попыток РЧА субстрата ЖТ в анамнезе (медиана [МКД])	1 [0,5; 1,5]	1 [0; 1]	1 [0,25; 1]	1 [0; 1]	2 [1; 3,8] ††	0 [0; 1] ††

* P <0,05 между группой с рецидивом и группой без рецидива к 6 месяцу;

† P <0,05 между группой с рецидивом и группой без рецидива к 12 месяцу;

†† P <0,05 между группой с рецидивом и группой без рецидива к 24 месяцу.

Осложнения

В группе эндо-эпикардальной аблации было зарегистрировано 2 тампонады сердца: у одного пациента осложнение развилось в результате неудачной попытки транссептальной пункции после эпикардального картирования (потребовала хирургической коррекции), в другом случае - гемоперикард развился после выполнения эндомиокардиальной биопсии в конце вмешательства (выполнено чрескожное дренирование). Осложнений,

непосредственно связанных с эпикардиальным доступом или аблацией, не было ни в остром, ни в отдаленном периоде.

В группе контроля было зарегистрировано 3 осложнения: у 1 пациента развился гемоперикард на фоне радиочастотной аблации, потребовавший чрескожного дренирования, у 1 пациента в области сосудистого доступа развилась ложная аневризма правой общей бедренной артерии, потребовавшая хирургической коррекции, и у 1 пациента сосудистый доступ осложнился диссекцией подвздошной артерии. Различий в частоте осложнений между группами не было ($P>0,05$).

3.4 Подгруппа эндо-эпикардиального картирования и аблации как первой линии лечения

У 17 пациентов эндо-эпикардиальный доступ применялся первично. Данную подгруппу составили пациенты с постинфарктным кардиосклерозом (10 исследуемых), 4 пациента с АКПЖ и 3 пациента с миокардитом. Средняя ФВЛЖ составила $45\pm 15\%$, длина цикла ЖТ 333 [МКД:280;398] мс, у одного пациента был электрический шторм в анамнезе. У двух пациентов эпикардиальный доступ был неуспешен и вмешательство было продолжено эндокардиально.

В данной подгруппе было зарегистрировано только 2 рецидива в течение первых 6 месяцев (рисунок 11). Осложнения, ассоциированные с эпикардиальным доступом, не были зарегистрированы.

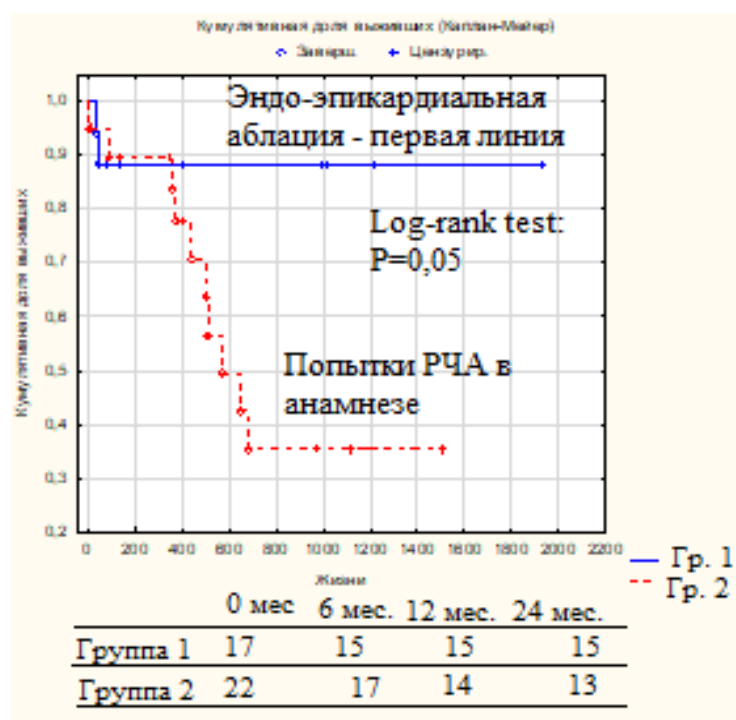


Рисунок 11 - Кривая выживаемости Каплана-Майера

Примечание: рецидивы желудочковой тахикардии в группе пациентов с эндо-эпикардальным доступом как первой линией терапии регистрировались реже по сравнению с пациентами с предшествующими попытками катетерной абляции в анамнезе (Log-rank test: $p=0,05$)

3.5 Предикторы рецидивов желудочковой тахикардии в отдаленном периоде в группе эндо-эпикардальной абляции

Средний период наблюдения пациентов, включенных в исследование, составил $22,8 \pm 15,2$ месяцев, от 3 месяцев до 5 лет. При проведении унивариантного регрессионного пропорционального анализа рисков Кокса были выявлены следующие параметры, ассоциированные с рецидивами желудочковых тахикардий с наибольшей статистической значимостью: ФВЛЖ $<35\%$ (на границе статистической значимости, $P=0,07$) и электрический шторм ($P=0,04$) до абляции (Таблица 7). В мультивариантной модели были тестированы оба параметра, при этом единственным независимо ассоциированным с рецидивом ЖТ фактором был факт

электрического шторма на момент аблации (отношение рисков 4,32; 95% ДИ: 1,06-17,48; P=0,04).

Таблица 7 - Унивариантный и мультивариантный анализ предикторов желудочковой тахикардии

	Исследуемый эффект	Отношение рисков	Нижний уровень 95%	Верхний уровень 95%	P
Унивариантная модель					
Электрический шторм	Да	4,70	1,20	18,35	0,03
ФВ ЛЖ <35%	Да	3,88	0,87	17,27	0,07
Мультивариантная модель					
Электрический шторм	Да	4,32	1,06	17,48	0,04
ФВ ЛЖ <35%	Да	3,39	0,71	16,02	0,12

ДИ – доверительный интервал

3.6 Предикторы рецидивов желудочковой тахикардии в отдаленном периоде среди всех пациентов (группа исследования и группа контроля)

При анализе общей группы пациентов и проведения унивариантного регрессионного пропорционального анализа рисков Кокса среди анализированных параметров (факт эпикардиальной аблации; ишемическая этиология ЖТ; возраст и пол пациента; ФВ ЛЖ; параметры эхокардиографии по объемам полостей сердца; амплитуда QRS на фоне синусового ритма и на фоне ЖТ в отведениях ЭКГ; наличие и ширина псевдо-дельта волны комплексов QRS ЖТ; электрический шторм как показание к аблации; анамнез фибрилляции предсердий и ее тип; тип внутриоперационного эффекта аблации; антиаритмическая терапия на момент проведения аблации; площади регистрации измененной электрической активности желудочков –

биполярных сигналов и униполярных на эндокардиальной поверхности; отношение площадей регистрации измененных потенциалов – биполярной к униполярной; количество морфологий спонтанных и индуцируемых ЖТ; длина цикла ЖТ) были выявлены параметры, наиболее ассоциированные с рецидивами желудочковых тахикардий, а именно факт проведения эпикардиальной аблации ($p=0,02$), а также длина цикла клинической желудочковой тахикардии: чем меньше длина цикла ЖТ, тем выше риск рецидива (на границе статистической значимости, $p=0,09$) – таблица 8..

Примечательно, что отношение рисков такого параметра, как длина цикла ЖТ, было близким к единице, то есть статистически эффект был отмечен, но его влияние было незначительным. В мультивариантную модель регрессии Кокса были включены оба обозначенных выше параметра, при этом ни один из них не имел независимой ассоциации с рецидивом ЖТ в объединенной популяции пациентов ($P>0.05$; таблица 9).

Таким образом, только факт эпикардиальной аблации имел статистически выявляемую ассоциацию с более низким риском рецидива ЖТ после аблации субстрата тахиаритмии, однако этот фактор не был независимым предиктором свободы от рецидива.

Таблица 8 – Унивариантный анализ основных параметров – потенциальных предикторов рецидива желудочковой тахикардии в общей группе пациентов

	Исследуемый эффект	Отношение рисков	Нижний уровень 95% ДИ	Верхний уровень 95% ДИ	P
Унивариантная модель					
Эпикардиальная аблация	Нет	1,85	1,1	3,1	0,02
Длина цикла ЖТ	-	1,0	0,99	1,0	0,09

ДИ – доверительный интервал

Таблица 9 - Мультивариантный анализ параметров – потенциальных предикторов рецидива желудочковой тахикардии в общей группе пациентов

	Исследуемый эффект	Отношение рисков	Нижний уровень 95% Д	Верхний уровень 95% Д	P
Унивариантная модель					
Эпикардальная абляция	Нет	1,59	0,86	2,95	0,13
Длина цикла ЖТ	-	1,0	0,99	1,0	0,29

3.7 Генетическое исследование

Характеристика пациентов, которым был выполнен генетический анализ перикардиальной жидкости, представлена в таблице 10.

Таблица 10 – характеристика пациентов подгруппы секвенирования микроРНК перикардиальной жидкости

Номер пациента	Возраст	Пол	Генетический вариант АКПЖ	Диагноз	Имплантирован ИКД	ФВЛЖ , %	Дисфункция ПЖ	Функциональный класс ХСН	ААТ*	Количество индуцируемых ЖТ	Внутриоперационный эффект аблации
1	73	m	No	ИБС, ПИКС	Нет	23%	Нет	II	ББ	1	ЖТ неиндуцируема
2	70	m	No	ИБС, ПИКС	Да	40%	Нет	II	Амиодарон + ББ	2	ЖТ неиндуцируема
3	53	m	No	ИБС, ПИКС	Да	30%	Нет	III	Соталол	1	ЖТ неиндуцируема
4	30	f	<i>RKР2 c.C2</i>	АКПЖ,	Да	57%	Нет	I	ББ	0	ЖТ

			35T, p.R79X, rs12143442 0	«определенны й» (definite)							неиндуци руема
5	53	m	<i>PKP2</i> с.25 09delA, p.S837Vfs, rs72750443 2, <i>DSG2</i> с. T3352A, p.S1118T	АКПЖ, «определенны й» (definite)	Да	64%	Да	I	Амиодарон + ББ	1	ЖТ неиндуци руема
6	59	f	Нет	АКПЖ, «определенны й» (definite)	Да	67%	Нет	I	Амиодарон	0	ЖТ неиндуци руема
7	38	m	<i>JUP</i> с.G21 05A, p.R702H,	АКПЖ, «определенны й» (definite)	Да	60%	Да	I	ББ	0	ЖТ неиндуци руема

			rs20069047 9								
8	20	m	<i>FLNC</i> с.G3 800A, p.R1267Q,, rs76876778 4	АКПЖ, «определенны й» (definite)	Да	53%	Нет	I	ББ	ФЖ	Клиничес кая ЖТ неиндуци руема
9	24	m	<i>DSG2</i> с.G6 71A, p.S224N	АКПЖ, «определенны й» (definite)	Нет	50%	Нет	I	ВВ	0	ЖТ неиндуци руема

ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКПЖ - аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЖТ - желудочковая тахикардия; ББ - бета-адреноблокатор; ФЖ - фибрилляция желудочков; ААТ - антиаритмическая терапия; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

* Антиаритмическая терапия во время аблации

Всего генетическое исследование перикардиальной жидкости проводилось 9 пациентам. У 4 из 6 пациентов с АКПЖ были выявлены генетические варианты заболевания (PKP2, DSG2, and JUP) с мутациями в генах, кодирующих десмосомные белки — плакофилин-2, десмоглеин-2 и плакоглобин. В одном случае был выявлен вариант мутации гена FLNC, кодирующего актин-связывающий филамин С. У одного пациента не было выявлено специфичного для заболевания генетического варианта после полногеномного секвенирования. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом не было выявлено мутаций, ассоциированных с АКПЖ.

Секвенирование микроРНК обнаружило их присутствие во всех образцах перикардиальной жидкости. Были проанализированы микроРНК, обнаруженные в перикардиальной жидкости, по следующим критериям: (1) принадлежность к тому или иному семейству микроРНК; (2) клеточно- и тканеспецифичная экспрессия. Так, в каждом образце было обнаружено 145-411 микроРНК, при этом идентифицировано 19 семейств микроРНК, представленных в перикардиальной жидкости двумя или более микроРНК (рисунок 12).

Семейство микроРНК	Количество микроРНК	микроРНК
let-7	11	hsa-let-7a-3p; hsa-let-7a-5p; hsa-let-7b-5p; hsa-let-7c-5p; hsa-let-7d-3p; hsa-let-7d-5p; hsa-let-7e-5p; hsa-let-7f-5p; hsa-let-7g-5p; hsa-let-7i-5p; hsa-miR-98-5p
miR-10	9	hsa-miR-10a-3p; hsa-miR-10a-5p; hsa-miR-10b-5p; hsa-miR-99a-3p; hsa-miR-99a-5p; hsa-miR-99b-5p; hsa-miR-100-5p; hsa-miR-125a-5p; hsa-miR-125b-5p
miR-30	7	hsa-miR-30a-3p; hsa-miR-30a-5p; hsa-miR-30b-5p; hsa-miR-30c-5p; hsa-miR-30d-5p; hsa-miR-30e-3p; hsa-miR-30e-5p
miR-181	5	hsa-miR-181a-3p; hsa-miR-181a-5p; hsa-miR-181b-5p; hsa-miR-181c-5p; hsa-miR-181d-5p
miR-28	4	hsa-miR-28-3p; hsa-miR-28-5p; hsa-miR-151a-3p; hsa-miR-151a-5p
miR-8	3	hsa-miR-141-3p; hsa-miR-200a-3p; hsa-miR-200b-3p
miR-15	3	hsa-miR-15b-5p; hsa-miR-16-5p; hsa-miR-195-5p
miR-26	3	hsa-miR-26a-5p; hsa-miR-26b-3p; hsa-miR-26b-5p
miR-148	3	hsa-miR-148a-3p; hsa-miR-148b-3p; hsa-miR-152-3p
miR-320	3	hsa-miR-320a-3p; hsa-miR-320b; hsa-miR-320c
miR-17	2	hsa-miR-93-5p; hsa-miR-106b-3p
miR-25	2	hsa-miR-25-3p; hsa-miR-92a-3p
miR-27	2	hsa-miR-27a-3p; hsa-miR-27b-3p
miR-29	2	hsa-miR-29a-3p; hsa-miR-29c-3p
miR-95	2	hsa-miR-95-3p; hsa-miR-421
miR-146	2	hsa-miR-146a-5p; hsa-miR-146b-5p
miR-199	2	hsa-miR-199a-3p; hsa-miR-199b-3p
miR-221	2	hsa-miR-221-3p; hsa-miR-222-3p
miR-335	2	hsa-miR-335-3p; hsa-miR-335-5p

Рисунок 12 – Семейства микроРНК с двумя или более микроРНК, выявленных в образцах перикардиальной жидкости

Поскольку перикардиальная жидкость может быть обогащена сердечными микроРНК, оценивалось наличие известных, специфичных для кардиомиоцитов, микроРНК: hsa-miR-1-3p, -133a-3p, -208a-3p, -208b-3p, -486-5p и -486-3p. Анализ экспрессии выявил пять микроРНК, дифференциально экспрессирующихся между АКПЖ и контрольной группой (ПИКС). Среди дифференциально экспрессируемых микроРНК hsa-miR-1-3p и hsa-miR-21-5p анализ обогащения выявил выраженную ассоциацию между дифференциально экспрессируемым набором микроРНК и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая персистирующую фибрилляцию предсердий, ишемическую болезнь сердца, неуточненные заболевания сердца и аритмии. Был проведен корреляционный анализ пяти дифференциально экспрессируемых уровней микроРНК, измеренных с помощью секвенирования малых РНК и полимеразной цепной реакцией в реальном времени (кПЦР). Между секвенированием малых РНК и результатами кПЦР отмечалась частичная корреляция: только три из пяти микроРНК, дифференциально экспрессируемых между АКПЖ и группой ПИКС, показали сильную корреляцию между двумя методами, используемыми для количественной оценки. В результате проведенной работы был описан состав микроРНК перикардиальной жидкости и выявлены пять дифференциально экспрессируемых микроРНК: две из них были подавлены в группе АКПЖ по сравнению с контрольной группой (hsa-miR-3679-5p и hsa-miR-21-5p), а у трех экспрессия была усилена в группе АКПЖ по сравнению с контрольной группой. (hsa-miR-122-5p, hsa-miR-206 и hsa-miR-1-3p) (Рисунок 13).

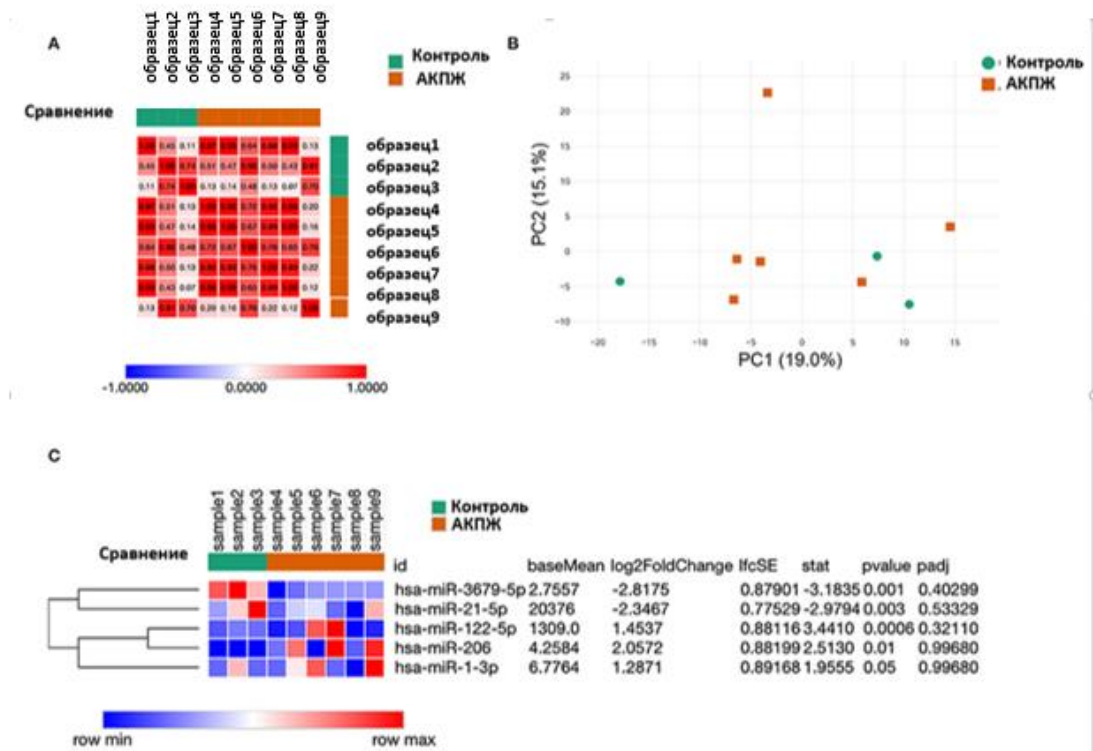


Рисунок 13 - Результаты кластеризации образцов и анализа дифференциальной экспрессии микроРНК

Примечание: А - матрица сходства образцов перикардиальной жидкости, рассчитанная на основе их паттернов экспрессии микроРНК. В - анализ основных компонентов образцов перикардиальной жидкости.

С - тепловая карта экспрессии и результат статистического анализа пяти дифференциально экспрессируемых микроРНК перикардиальной жидкости между контрольной группой и группой аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые проведена оценка встречаемости субэпикардального электрофизиологического субстрата ишемических ЖТ у пациентов с первичным эпикардальным вмешательством, найдены электрофизиологические критерии субэпикардального расположения субстрата ЖТ при эндокардиальном картировании, проведена оценка эффективности и безопасности эндо-эпикардальной аблации, определены факторы, ассоциированные с рецидивом ЖТ, выявлен независимый предиктор рецидива ЖТ после комбинированной эндо-эпикардальной аблации субстрата аритмии.

В данной работе рассматривалась как группа эндо-эпикардального картирования в целом, так и отдельно по нозологическим подгруппам в связи со значимыми различиями структурно-функциональных характеристик миокарда.

Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе могут иметь электрофизиологически детектируемые изменения миокарда как на эндокардиальной, так и на эпикардальной поверхностях. В нашей неселектированной группе пациентов из 11 человек субэпикардальный электрофизиологический субстрат был выявлен в 82% случаев. При этом у 2 из 4 пациентов с предшествующими неэффективными попытками эндокардиальной радиочастотной модификации аритмогенного субстрата проведение эпикардальной аблации было успешным и позволило избавиться от рецидивов ЖТ при относительно длительном наблюдении.

Следует упомянуть результаты работы Sosa E. и его коллег, продемонстрировавших на группе пациентов с перенесенным инфарктом миокарда наличие петли ри-ентри, вовлекающей субэпикардальные слои миокарда в 23% случаев картирования ЖТ у половины пациентов, включенных в исследование [80]. J.Brugada и соавторами также было показано наличие субэпикардального субстрата у пациентов с ПИКС [33].

Вместе с тем проводились попытки выявления эпикардиального субстрата по данным эндокардиального картирования, было показано, что площадь «рубца» на карте регистрации униполярных сигналов, преобладающая над площадью эндокардиального «рубца» на карте регистрации биполярных сигналов, может свидетельствовать о наличии субэпикардиального субстрата [48]. Сходные данные были получены и в нашей работе.

Комбинированная эндо-эпикардиальная абляция показала свою эффективность при первичном применении, а также после неэффективной попытки эндокардиальной абляции, как раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленном периоде. В нашем исследовании была показана безопасность данного метода при условии выполнения процедуры в специализированном центре с большим опытом подобных вмешательств.

В литературе имеются данные об эффективности и целесообразности применения эндо-эпикардиальной абляции в случае рецидива ЖТ после безуспешной эндокардиальной процедуры [33, 34].

«Рубец», определяемый на карте регистрации биполярных сигналов как миокарда с амплитудой менее 0,5 мВ, а также области регистрации измененных потенциалов, в том числе поздних, являются зоной интереса для радиочастотной катетерной абляции. Эти данные коррелируют с результатами Nakahara S., Tung R. и соавт., описавшими эпикардиальный субстрат у пациентов с ишемической кардиомиопатией [68]. Были детектированы поздние потенциалы на эндо- и эпикардиальной поверхностях. Также было показано, что элиминация поздних потенциалов, оцениваемых как канал проведения цепи ри-ентри, ассоциирована с эффективностью эпикардиальной абляции.

В нашем исследовании эпикардиальный подход показал свою эффективность как первично в рамках эндо-эпикардиального вмешательства, так и после безуспешной эндокардиальной абляции. Наши данные коррелируют с результатами, описанными в работе Schmidt B. И соавт. [76].

В этой работе было показано, что приблизительно треть пациентов с ЖТ и ишемической кардиомиопатией, оперируемых повторно эпикардальным доступом, имеют электрофизиологический субстрат как на эндо-, так и на эпикардальной поверхностях. При этом еще у трети пациентов выявлен только эпикардальный электрофизиологический субстрат ЖТ при повторном вмешательстве. В нашем исследовании у 7 пациентов из 11 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом отмечалось наличие субэпикардального электрофизиологического субстрата, совпадающего по локализации с таковым на эндокардиальной поверхности.

У пациентов с АКПЖ заранее можно предполагать наличие субэпикардального субстрата, исходя из патогенеза заболевания. В исследованной нами группе пациентов с АКПЖ площадь аритмогенного субстрата на униполярной карте была в 11 раз больше по сравнению с биполярной картой на эндокардиальной поверхности. А площадь аритмогенного субстрата на карте регистрации биполярных сигналов на эпикардальной поверхности сердца была в 9,7 раз больше таковой на эндокардиальной. Прогностическая значимость площади низкоамплитудного миокарда на униполярной карте была показана в работе В. Dinov и соавт., а также определена как независимый предиктор рецидива ЖТ [44].

У пациентов с АКПЖ с наличием субэпикардального субстрата при анализе интервальных ЭКГ-критериев желудочковой эктопии обращало на себя внимание несоответствие ширины псевдо-дельта волны и индекса времени внутреннего отклонения алгоритму диагностики, предложенному E. Valles и соавт. в 2010 г. [83]. Интервальные ЭКГ критерии диагностики эпикардального генеза ЖТ не всегда корректны, что говорит о необходимости дальнейшего изучения ЭКГ-предикторов субэпикардального субстрата аритмии.

При оценке результатов электроанатомического вольтажного картирования складывается представление о трансмуральности

патологического процесса в связи с выявлением электрофизиологического субстрата на картах регистрации биполярных сигналов как эндо-, так и эпикардиально, совпадающих по локализации. Вовлечение миокарда левого желудочка в патологический процесс было ассоциировано с большим риском рецидива ЖТ. Данную взаимосвязь между левожелудочковым типом поражения миокарда и повышенным риском рецидива ЖТ также обнаружил и опубликовал в своей работе А. Berruezo и соавт. [28]. Комбинированная эндо-эпикардиальная абляция показала хорошую эффективность в раннем и позднем послеоперационном периоде на обследованной нами группе пациентов. Аналогичные результаты были получены F.C. Garcia, где коллективом ученых была продемонстрирована эффективность эндо-эпикардиальной абляции у пациентов с АКПЖ и неэффективной изолированной эндокардиальной абляцией в анамнезе [46]. R. Bai и соавт. показали более длительную свободу от рецидивов ЖТ в группе комбинированной абляции по сравнению с группой изолированной эндокардиальной абляции [24]. Также J.Romero в опубликованном мета-анализе показал, что комбинированная эндо-эпикардиальная абляция у пациентов с ЖТ и структурным заболеванием сердца ассоциирована с более низким риском рецидива ЖТ по сравнению с эндокардиальной модификацией аритмогенного субстрата [74]. А эффективность комбинированной эндо-эпикардиальной катетерной абляции субстрата ЖТ как в остром, так и в отдаленном послеоперационном периоде была продемонстрирована А. Berruezo в 2017 году [28]. В нашей работе также было показано, что комбинированный подход позволяет добиться большей эффективности в лечении ЖТ. В то время как в отдаленном рецидивы возникали у пациентов с бивентрикулярным поражением миокарда, что также коррелирует с работами коллег.

Оценивая группу исследования в целом, можно заключить, что в смешанной группе пациентов после проведения эндо-эпикардиальной

аблации субстрата ЖТ, чаще возникали рецидивы желудочковой тахикардии у пациентов с неишемической этиологией заболевания. Мы объясняем это большей площадью вовлеченного миокарда и прогрессирующим характером заболевания с последующим ремоделированием миокарда [56].

Наиболее важной находкой, на наш взгляд, является прогностическая значимость электрического шторма (то есть 3 или более эпизодов ЖТ в течение 24 часов, требующих кардиоверсии или электротерапии ИКД) как показания к индексной аблации. Пациенты с электрическим штормом в анамнезе имеют наибольший риск рецидива ЖТ в отдаленном послеоперационном периоде. Несмотря на высокую эффективность РЧ катетерной аблации как метода купирования электрического шторма, что было опубликовано в литературе [17,43], эффективность в отдаленном периоде существенно ниже, что было показано в нашей работе. Мы полагаем, что такой результат объясняется экстренной процедурой аблации, ограниченной модификацией определенной области субстрата тахикардии или триггера тахикардии. Данная процедура позволяет «стабилизировать» пациента и выиграть время для принятия решение о дальнейшей тактике.

Различная эффективность катетерной аблации аритмогенного субстрата зависит от этиологии самого субстрата. Так, неоднократно подчеркивалась эффективность аблации субстрата постинфарктных и неишемических ЖТ в остром периоде и значительное ее снижение до 57% и 40,7%, соответственно, через 1 год после вмешательства [7].

Преимущество комбинированной эндо-эпикардальной катетерной аблации над изолированной эндокардиальной аблацией очевидно и показано в ряде исследований, однако эффективность аблации далека от желаемой в отдаленном послеоперационном периоде [24,75,78]. В связи с чем актуален поиск факторов, ассоциированных с рецидивами ЖТ.

В нашей работе была показана взаимосвязь между наличием непароксизмальной формы фибрилляции предсердий с рецидивом желудочковой тахикардии к 6 месяцам наблюдения после процедуры. На наш взгляд, это обусловлено повышенным тонусом симпатической нервной системы и степенью прогрессирования кардиомиопатии с поражением миокарда предсердий. Следует отметить, что в литературе опубликованы работы, рассматривающие факт наличия фибрилляции предсердий как фактора риска рецидива ЖТ, а также как независимый предиктор смерти у пациентов с ЖТ [27, 55].

Также интересным представляется повышенный риск рецидива ЖТ у пациентов со сниженной амплитудой комплекса QRS в отведении III на фоне ЖТ. Проанализировав амплитуду QRS в других отведениях, статистически достоверной разницы не было выявлено у пациентов с рецидивом ЖТ и без него. Вероятно, что низкая амплитуда комплекса QRS может говорить о септальном выходе тахикардии, более рефрактерной к аблации области или же свидетельствовать о распространенном поражении миокарда желудочков, что предрасполагает к множественным ЖТ.

Прогностическая значимость ЭКГ параметров была показана в работах ранее, когда была выявлена взаимосвязь между шириной комплекса QRS ЖТ и ее рецидивом после катетерной аблации [85]. В нашей работе так же оценивался такой параметр как длина интервала QTc на синусовом ритме, было выявлено, что чаще регистрировались рецидивы ЖТ у пациентов с большей длительностью QTc. Полученный результат соотносится с литературными данными [70].

Описывая электрофизиологический субэпикардальный аритмогенный субстрат, следует указать ряд обнаруженных нами характеристик. Была выявлена отрицательная корреляция времени внутреннего отклонения в V5 на синусовом ритме и соотношения площади низкоамплитудного миокарда на картах эндокардиальной поверхности при униполярной и биполярной

регистрации сигнала, а также отрицательная связь между амплитудой комплекса QRS ЖТ в отведении I и соотношением площади «рубца» и «переходной зоны» на эндокардиальной поверхности. Данная находка, как мы полагаем, объясняется большей степенью поражения миокарда. В подгруппе пациентов с ишемической кардиомиопатией была выявлена заметная прямая корреляционная связь между шириной псевдо-дельта волны и соотношением площади рубца на эндокардиальной поверхности, что укладывается в предложенные алгоритмы диагностики эпикардиальных желудочковых тахикардий [83]. Также была выявлена корреляция между шириной комплекса QRS и длиной цикла ЖТ на синусовом ритме, а также площадью низкоамплитудного миокарда на эпикардиальной поверхности миокарда. То есть, чем больше субэпикардиальное поражение миокарда, тем шире комплекс QRS на синусовом ритме, тем меньше длина цикла желудочковой тахикардии, то есть тахикардия «быстрее».

На основании полученных результатов корреляционного анализе можно предположить, что у пациентов с большей площадью субэпикардиального поражения миокарда, характерно снижение амплитуды QRS ЖТ и выше риск развития рецидива тахиаритмии через 6 месяцев после аблации. Однако данное соотношение не соблюдалось в подгруппе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом: при трансмуральном рубце выявлена тенденция к большей длине цикла ЖТ, то есть тахикардия была «медленнее». Эта находка коррелирует с результатами других исследователей [22]. Мы полагаем, что это несовпадение обусловлено различной «геометрией» рубца, различной степенью неомогенности, разной площадью «пограничной зоны», что может влиять на длину петли ри-ентри ЖТ.

Также следует упомянуть тот факт, что через 24 месяца после аблации субстрата ЖТ рецидивы аритмии чаще регистрировались у пациентов с большим количеством предшествующих процедур в анамнезе. Данный

результат свидетельствует о более тяжелом прогрессивном течении заболевания, что требовало РЧ модификации субстрата аритмии.

Площадь картируемого «рубца» на эндокардиальной поверхности на уни- и биполярной картах, а также соотношение этих площадей позиционируется как критерий оценки распространенности и трансмуральности аритмогенного субстрата. Ранее исследователями были предприняты попытки выведения коэффициента соотношения площадей, который мог бы служить прогностическим и/или диагностическим критерием. Так Müssigbrodt А. и соавторы продемонстрировали, что соотношение площади рубца на би- и униполярной картах $\geq 0,58$ являлось предиктором рецидива желудочковой тахикардии [67]. Тогда как Berguezo А. и соавторы в своей работе на большей выборке пациентов показали, что при соотношении площади рубца на биполярной и униполярной картах эндокардиальной поверхности $> 0,23$ площадь субэпикардиального субстрата мала и эти пациенты нуждаются преимущественно в эндокардиальной модификации аритмогенного субстрата [30].

По имеющимся в литературе данным, площадь низкоамплитудного миокарда на эндокардиальной поверхности при униполярной регистрации сигнала является сильным независимым предиктором рецидива желудочковой тахиаритмии [43]. Этот критерий мы также учитывали при оценке площадей. При этом наличие аритмогенного субстрата на униполярной эндокардиальной карте при одновременном его отсутствии на биполярной карте свидетельствует о его интрамуральной/субэпикардиальной локализации [52].

В нашей работе мы применяли оригинальную формулу соотношения площадей в связи с тем, что встречались случаи изолированной детекции аритмического субстрата исключительно на эндокардиальной или эпикардиальной поверхности. Простое деление привело бы к выпадению части наблюдений из анализа в связи с проблемой деления площади на ноль

или к некорректной оценке результата. В нашей работе распространенность миокарда с низкой амплитудой сигнала оценивалась в нормализованном диапазоне от -1 до +1. В соответствии с данным анализом, у пациентов с превалирующим поражением миокарда на субэпикардальной поверхности по сравнению с эндокардиальной чаще регистрируются рецидивы ЖТ через 6 месяцев после эндо-эпикардальной аблации.

Полный интраоперационный эффект (неиндуцируемость любой ЖТ) влиял на риск развития рецидива ЖТ: у пациентов с частичным интраоперационным эффектом чаще регистрировались рецидивы аритмии через 12 месяцев после вмешательства по сравнению с пациентами с полным интраоперационным эффектом. Данное наблюдение соответствует результатам ранее опубликованных исследований [36,42,89]. Метаанализ 24 наблюдательных исследований показал, что у пациентов с неишемической кардиомиопатией и ЖТ неиндуцируемость ЖТ после процедуры аблации является предиктором отсутствия рецидива тахиаритмий. Таким образом, результаты нашей работы подтверждают имеющиеся в литературе данные [51,71].

С нашей точки зрения, выявленная корреляция более высоких доз бета-блокаторов с риском рецидива ЖТ, вероятно, обусловлена более тяжелым течением основного заболевания, частыми рецидивами желудочковой тахиаритмии до аблации и после неё.

Планирование эпикардального доступа может осуществляться на предоперационном этапе при наличии ЭКГ-критериев эпикардального выхода ЖТ, неэффективности предшествующей эндокардиальной аблации, а также признаков субэпикардального фиброза по результатам МРТ сердца. Интраоперационно решение о необходимости выполнения эпикардального доступа может быть принято на основании результатов картирования, а именно, в случае превалирования площади аритмогенного субстрата на униполярной карте по сравнению с биполярной картой.

На сегодняшний день, метод кПЦР является золотым стандартом для выявления микроРНК. Однако быстро развивающиеся технологии секвенирования нового поколения позволяют проводить точную количественную и качественную оценку нуклеиновых кислот, включая малые РНК, выделенные из твердых или жидких образцов тканей. В нашей работе впервые было выполнено секвенирование микроРНК, извлеченных из перикардиальной жидкости, описан состав микроРНК перикардиальной жидкости и проведен анализ дифференциальной экспрессии с последующим анализом обогащения набора микроРНК. В соответствии с ранее опубликованными работами, мы обнаружили микроРНК во всех исследованных образцах перикардиальной жидкости [63]. Поскольку большинство микроРНК экспрессируются в широком спектре типов клеток и тканей, трудно определить их происхождение. Однако были обнаружены несколько микроРНК, которые, как известно, экспрессируются преимущественно в фибробластах, эндотелиальных клетках или эритроцитах. Интересно, что специфичные для сердца микроРНК присутствовали не во всех образцах, что указывает на то, что их средний уровень в перикардиальной жидкости низкий. Эти данные согласуются с предыдущими публикациями. Можно сделать вывод, что повышение уровня специфичных для сердца микроРНК в перикардиальной жидкости аналогично тому, что наблюдается в сыворотке крови на ранних стадиях инфаркта миокарда, может указывать на повреждение миокарда [64]. Анализ экспрессии выявил пять микроРНК, дифференциально экспрессирующихся между АКПЖ и контрольной группой (ПИКС). Среди дифференциально экспрессируемых микроРНК hsa-miR-1-3p и hsa-miR-21-5p, имеют значимую экспрессию кардиомиоцитами и фибробластами сердца, соответственно. При анализе имеющейся литературы была обнаружена выраженная связь между дифференциально экспрессируемыми микроРНК и генами, связанными с фиброзом, кодирующими белки, ответственные за отложение и

ремоделирование внеклеточного матрикса. Таким образом, четыре из пяти дифференциально экспрессируемых микроРНК (hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-206, hsa-miR-122-5p) прямо или косвенно регулируют ген матриксной металлопротеиназы 2 и гены, кодирующие изоформы коллагена. Комбинация данных секвенирования с последующим анализом кПЦР выбранных целей позволяет использовать преимущества обоих методов и проверять результаты с использованием независимого подхода. Мы провели корреляционный анализ пяти дифференциально экспрессируемых уровней микроРНК, измеренных с помощью секвенирования малых РНК и кПЦР. Наблюдалась частичная корреляция между секвенированием малых РНК и результатами кПЦР: только три из пяти микроРНК, дифференциально экспрессируемых между пациентами с АКПЖ и контрольной группой пациентов, показали сильную корреляцию между двумя методами, используемыми для количественной оценки.

В заключение, мы провели профилирование микроРНК перикардиальной жидкости, полученной у пациентов с возвратной ЖТ у пациентов с АКПЖ и анамнезом инфаркта миокарда, с использованием метода секвенирования малых РНК. Мы описали состав микроРНК перикардиальной жидкости и выявили пять дифференциально экспрессируемых микроРНК. При подтверждении результатов в более крупных исследованиях, эти микроРНК могут быть использованы для дифференциальной диагностики структурных заболеваний сердца у пациентов, в частности АКПЖ, направленным на эпикардиальную катетерную аблацию.

Ограничения исследования

К ограничениям работы следует отнести нерандомизированный дизайн исследования, а также различия в исходной клинической характеристике пациентов в двух группах сравнения. Следует упомянуть, что рандомизация у пациентов с ЖТ всегда существенно затруднена, особенно это касается

возможностей эпикардальной аблации. Второе ограничение полностью вытекает из первого, однако проведенный анализ прогностических факторов рецидива ЖТ на основании регрессионного анализа позволил корректировать возможные случайные ассоциации результатов с неомогенностью групп.

ВЫВОДЫ

1. Преобладание площади регистрации сниженной амплитуды электрической активности на униполярной вольтажной карте желудочков (<9 мВ) по сравнению с площадью зоны снижения биполярной электрической активности (<1.5 мВ) на эндокардиальной поверхности свидетельствует о наличии субэпикардального электрофизиологического субстрата желудочковых тахиаритмий.
2. У пациентов с анамнезом инфаркта миокарда в 82% случаев выявлено наличие электрофизиологических признаков аритмогенного субстрата на эпикардальной поверхности левого желудочка.
3. В перикардальной жидкости выявлено пять микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-206 и hsa-miR-3679-5p) и дифференциально экспрессирующихся у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и постинфарктным кардиосклерозом. При подтверждении данного результата на большей выборке пациентов, анализ экспрессии микроРНК может быть полезен в дифференциальной диагностике аритмогенной кардиомиопатии.
4. Комбинированная эндо-эпикардальная абляция - эффективный метод купирования желудочковых тахиаритмий у пациентов со структурными заболеваниями сердца. Частота рецидивов желудочковых тахиаритмий в отдаленном периоде ниже у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, чем у пациентов с неишемическим поражением миокарда (13,3% против 37,5% при наблюдении до 5 лет). В качестве первой линии абляции субстрата желудочковой тахиаритмии, эндо-эпикардальное вмешательство целесообразно у некоторых пациентов с анамнезом инфаркта миокарда, поскольку поражение миокарда может носить трансмуральный характер и электрофизиологический субстрат, требующий абляции, будет

располагаться на субэпикардальной поверхности, а также при неишемических структурных заболеваниях миокарда, с эффективностью 86% в течение первых 6 месяцев после аблации. Как первая линия аблации, эпикардальное вмешательство может быть относительно безопасным в учреждениях со значительным опытом выполнения данных вмешательств.

5. Наличие электрического шторма (необходимость выполнения 3 и более кардиоверсий за 24 часа ввиду рецидивирующей желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков) является независимым предиктором рецидива ЖТ при наблюдении до 5 лет после эндоэпикардальной аблации. В общей популяции пациентов, направленных на катетерную аблацию субстрата желудочковой тахикардии, эпикардальная аблация - фактор, ассоциированный с отсутствием рецидива тахиаритмии, однако это не является независимым предиктором успеха лечения. Другие клинические и электрофизиологические факторы ассоциированы с повышенным риском рецидива желудочковых тахиаритмий после эпикардальной аблации: анамнез непароксизмальной фибрилляции предсердий, преобладание площади эпикардального аритмогенного субстрата (низкоамплитудной электрической активности) над площадью эндокардального субстрата при биполярном картировании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении эндокардиального вольтажного картирования у пациентов с желудочковыми тахикардиями и структурной патологией сердца следует проводить сравнение площади низкоамплитудного миокарда как на биполярной, так и на униполярной картах (пороги анализа амплитуды сигнала 1,5 мВ и 9 мВ, соответственно), так как преобладание площади сниженной амплитуды униполярного сигнала ассоциировано с наличием субэпикардального аритмогенного субстрата. Для оценки соотношения площадей регистрации измененных потенциалов целесообразно использовать формулу:

$$(A-B)/(A+B),$$

где А – площадь регистрации измененных потенциалов на карте униполярных потенциалов;

В – площадь регистрации измененных потенциалов на карте биполярных сигналов.

Формула позволяет оценить соотношение площадей в нормализованном диапазоне от -1 до +1.

2. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и желудочковой тахикардией выполнение комбинированной эндо-эпикардальной аблации целесообразно при неэффективности первичной эндокардиальной процедуры.
3. У пациентов с желудочковыми тахикардиями на фоне неишемической кардиомиопатии и неэффективной антиаритмической терапией следует индивидуально определять

целесообразность эндо-эпикардальной аблации как первой линии лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. В дальнейших исследованиях целесообразно проведение анализа эффективности эпикардального картирования и аблации в качестве первой линии инвазивного лечения желудочковых тахиаритмий в группах пациентов с отдельными нозологиями неишемических заболеваний миокарда с очень отдаленными сроками наблюдения.
2. Целесообразно исследование экспрессии микроРНК перикардальной жидкости у пациентов с желудочковыми тахикардиями при других структурных заболеваниях миокарда (постмиокардитический кардиосклероз, амилоидоз, саркоидоз и другие), что может иметь важное диагностическое значение и способствовать развитию более точных критериев диагностики заболеваний

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААТ – антиаритмическая терапия
- АКПЖ – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
- АТС – анитахикардитическая стимуляция
- ББ – бета-адреноблокатор
- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ДИ – доверительный интервал
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
- КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка
- КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка
- КТ – компьютерная томография
- ЛЖ – левый желудочек
- МКД – межквартильный диапазон
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОР – отношение рисков
- ПЖ – правый желудочек
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РЧ – радиочастотный
- РЧА – радиочастотная абляция
- СМЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы
- СРТ-Д – сердечная-ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФЖ – фибрилляция желудочков
- ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХОКГ – эхокардиография

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л. А. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы — специфическое средство профилактики внезапной сердечной смерти: развитие и стандартизация метода./ Бокерия Л. А., Неминуший Н. М., Михайличенко С. И.// Неотложная кардиология.- 2018(2).- 22—33.
2. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии./ Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З.//, Медпрактика.- 2002 г.-272.
3. Голухова, Е. З. Эволюция методов диагностики и хирургического лечения тахиаритмий / Е. З. Голухова, М. А. Дадашева // Анналы аритмологии. – 2006. – Т. 3. – № 5. – С. 55-61.
4. Иваницкий Э. А. Отдаленная эффективность аблации желудочковых тахиаритмий неишемической этиологии у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка / Иваницкий, В. А. Сакович, Е. Б. Кропоткин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18. – № 1. – С. 11-13.
5. Иваницкий Э. А. Эндо- и эпикардальная аблация желудочковых тахиаритмий у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка / Иваницкий Э. А., Сакович В. А., Кропоткин Е. Б. [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17. – № 4. – С. 23-27.
6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости. Спб.: “Фолиант”, 2004, 672 с
7. Лебедев Д.С. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. / Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., и др. //Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. -2021.-26(7).- 128-189.
8. Лебедев, Д. С. Преимущества навигационного картирования при катетерной аблации постинфарктных желудочковых тахиаритмий / Д. С.

- Лебедев, Р. Б. Татарский, Г. В. Михайлов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 195-202.
9. Лебедев, Д. С. Современные технологии лечения тахиаритмий и сердечной недостаточности / Д. С. Лебедев // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – № S1-2. – С. 69-76.
 10. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. / Мазур Н.А. // Медицина.-1985.-192.
 11. Михайлов Е.Н. Аритмология: от фундаментальных исследований к стандартам лечения/ Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С.//Методы нейромодуляции в лечении желудочковых тахикардий. СПб, 2017. – 232-239.
 12. Михайлов Е.Н. Эндо-эпикардальный доступ при катетерной аблации желудочковых тахиаритмий. //Аритмология: от фундаментальных исследований к стандартам лечения. - 2017. - 272-280
 13. Неминуший, Н. М. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в лечении жизнеугрожающих тахиаритмий и профилактике внезапной сердечной смерти : специальность 14.00.44 : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Неминуший Николай Михайлович. – Москва, 2002. – 46 с.
 14. Ревешвили, А. Ш. Некоронарогенные желудочковые аритмии: клиничко-электрофизиологическая характеристика и методы прогнозирования эффективности операций РЧА / А. Ш. Ревешвили, М. В. Носкова, Е. А. Артюхина // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2004. – Т. 5. – № 11. – С. 97.
 15. Стеклов В.И. Радиочастотная катетерная аблация: биофизические основы и патофизиологические аспекты/ Стеклов В. И., Серговец А. А., Рзаев Ф. Г., [и др.]//Вестник аритмологии. – 2018. – 94. – с. 47-56
 16. Татарский Р. Б. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка: проблемы интервенционного лечения желудочковых тахиаритмий / Р. Б.

- Татарский, В. В. Грохотова, Д. С. Лебедев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2013. – Т. 28. – № 1. – С. 23-28.
17. Татарский Р.Б. Экстренная катетерная абляция электрического шторма у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. / Татарский Р.Б., Михайлов Е.Н., Лебедева В.К., и др. // Российский кардиологический журнал.- 2011. - 11(127). - 57-62
 18. Чапурных А. В. Радиочастотная абляция гемодинамически нестабильной постинфарктной желудочковой тахикардии / Чапурных А. В., Нижниченко В. Б., Лакомкин С. В. [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 3. – С. 126-134.
 19. Чапурных А. В. Стимуляционное entrainment картирование в диагностике и лечении постинфарктной желудочковой тахикардии / Чапурных А. В., Фадеев А. А., Шарипов И. И. [и др.] // Вестник аритмологии. – 2013. – № 73. – С. 71-74.
 20. A d'Avila. Epicardial mapping and catheter ablation of ventricular arrhythmias./ A d'Avila. // 20th Prague Workshop on Catheter Ablation
 21. Albert C.M. Risk stratifiers for sudden cardiac death (SCD) in the community: primary prevention of SCD. / Albert C.M., Ruskin J.N. // Cardiovasc Res. - 2001. - 50(2). - 186–96
 22. Alexandre J. Scar extent as a predictive factor of ventricular tachycardia cycle length after myocardial infarction: implications for implantable cardioverter-defibrillator programming optimization./ Alexandre J., Saloux E, Lebon A et al. // Europace.- 2014. - 16(2). - 220–226.
 23. Anderson R.D. Catheter ablation versus medical therapy for treatment of ventricular tachycardia associated with structural heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and comparison with observational studies. / Anderson R.D., Ariyaratna N., Lee G. et al. // Heart Rhythm. – 2019. - 16(10) - 1484-1491.

24. Bai R. Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: arrhythmia-free survival after endoepicardial substrate based mapping and ablation. / Bai R., Di Biase L., Shivkumar K. et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol* . – 2011. - 4(4). - 478-85.
25. Bazan V. Site-specific twelve-lead ECG features to identify an epicardial origin for left ventricular tachycardia in the absence of myocardial infarction. / Bazan V., Gerstenfeld E.P., Garcia F.C. et al. // *Heart Rhythm*. - 2007. - 4(11). - 1403-10.
26. Bazan V. Twelve-lead ECG features to identify ventricular tachycardia arising from the epicardial right ventricle. / Bazan V., Bala R., Garcia F.C. et al. // *Heart Rhythm*. – 2006. – 3. -1132–1139.
27. Behnes M. Atrial Fibrillation Is Associated with Increased Mortality in Patients Presenting with Ventricular Tachyarrhythmias. / Behnes M., Rusnak J., Taton G. et al. // *Sci Rep*. – 2019. - 9 (1). - 14291.
28. Berruezo A. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. / Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L et al. // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. - 2012. - 5(1). - 111-21.
29. Berruezo A. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. / Berruezo A., Mont L., Nava S., et al. // *Circulation*. – 2004. - 109. - 1842–1847
30. Berruezo A. Safety, long-term outcomes and predictors of recurrence after first-line combined endoepicardial ventricular tachycardia substrate ablation in arrhythmogenic cardiomyopathy. Impact of arrhythmic substrate distribution pattern. A prospective multicentre study. / Berruezo A., Acosta J., Fernandez-Armenta J. et al. // *Europace*. – 2017. - 19(4). - 607-616.
31. Berte B. VT Recurrence After Ablation: Incomplete Ablation or Disease Progression? A Multicentric European Study. / Berte B., Sacher F., Venlet J. et al. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2016. - 27(1). - 80-7.

32. Betensky B.P. Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter-defibrillators. / Betensky B.P., Tschabrunn C.M., Zado E.S. et al. // Heart Rhythm. – 2012. - 9. - 884-891.
33. Brugada J. Nonsurgical transthoracic epicardial radiofrequency ablation: an alternative in incessant ventricular tachycardia/ Brugada J., Berruezo A., Cuesta A. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. - 41. – P. 2036 – 2043.
34. Cardoso R. Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia: a Review/ Cardoso R., Aryana A., Singh S.M. et al. //Korean Circulation Journal. – 2018. - 48(9). – 778-791.
35. Cheng W.H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diverse substrate characteristics and ablation outcome. / Cheng W.H., Chung F.P., Lin Y.J. et al. // Rev Cardiovasc Med. – 2021. – 22. - 22(4). - 1295-1309
36. Christiansen M.K. Incidence, Predictors, and Success of Ventricular Tachycardia Catheter Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (from the Nordic ARVC Registry). / Christiansen M.K., Haugaa K.H., Svensson A. et al. // Am J Cardiol. – 2020. - 125(5). - 803-811.
37. Cooper L.T. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. / Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2007. - 50(19). - 1914-1931.
38. Corrado D. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. / Corrado D., Calkins H., Link M.S., et al. // Circulation. – 2010. – 122. - 1144-1152

39. Daimee U.A. Clinical outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Insights from the Johns Hopkins ARVC Program. / Daimee U.A., Assis F.R., Murray B. et al. // Heart Rhythm. – 2021. - 18(8). - 1369-1376
40. De Luna A.B. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. / De Luna A.B., Coumel P, Leclerq JF. // Am Heart J. - 1989. – 117. - 151–159/
41. Della Bella P. Epicardial Ablation for Ventricular Tachycardia A European Multicenter Study. / Della Bella P., Brugada J., Zeppenfeld K. et al. // Arrhythmia and Electrophysiology. - 2011. – 4. - 653–659.
42. Dinov B. Catheter ablation of ventricular tachycardia and mortality in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: can noninducibility after ablation be a predictor for reduced mortality? / Dinov B., Arya A., Schratte A. et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2015. - 8(3). - 598-605
43. Dinov B. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. / Dinov B., Fiedler L., Schönbauer R. et al. // Circulation. - 2014. - 129 (7). - 728-36.
44. Dinov B. Procedural Outcomes and Survival After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Relation to Electroanatomical Substrate in Patients With Nonischemic-Dilated Cardiomyopathy: The Role of Unipolar Voltage Mapping. / Dinov B., Schratte A., Schirripa V. et al. // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2015. - 26(9). - 985-993.
45. Gandjbakhch E. Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. / Gandjbakhch E., Laredo M., Berruezo A. et al. // Europace. – 2021. - 8. - 23(9). - 1428-1436.
46. Garcia F.C. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular

- cardiomyopathy/dysplasia. / Garcia F.C., Bazan V., Zado E.S. et al. // *Circulation*. – 2009. -120 (5). - 366-75.
47. Haines D. Biophysics of Ablation: Application to Technology/ Haines D. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. - 15(10). – P.2–11.
48. Hayashi T. Epicardial Ventricular Tachycardia in Ischemic Cardiomyopathy: Prevalence, Electrophysiological Characteristics, and Long-term Ablation Outcomes/ Hayashi T., Liang J.J., Muser D. et al.//*Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. - 2018. - 29. –1530-1539
49. Hendriks A.A. Ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy; a combined endo-epicardial ablation as the first procedure versus a stepwise approach (EPILOGUE) – study protocol for a randomized controlled trial. / Hendriks A.A., Khan M., Geller L. et al.// *Trials*. - 2015. – 16. - 487.
50. Hinkle L.E. Jr. Clinical classification of sudden cardiac death. / Hinkle LE Jr, Thaler T.E. // *Circulation*. – 1982. – 65. - 457–64.
51. Hu J. Can ventricular tachycardia non-inducibility after ablation predict reduced ventricular tachycardia recurrence and mortality in patients with non-ischemic cardiomyopathy? A meta-analysis of twenty-four observational studies. / Hu J, Zeng S, Zhou Q et al. // *Int J Cardiol*. – 2016. – 222. - 689-695.
52. Hutchinson M.D. Endocardial Unipolar Voltage Mapping to Detect Epicardial Ventricular Tachycardia Substrate in Patients With Nonischemic Left Ventricular Cardiomyopathy. / Hutchinson M.D., Gerstenfeld E.P., Desjardins B. et al. // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2011. – 4. - 49–55
53. Issa Z.F. My approach to the patient with ventricular arrhythmia and no structural heart disease. / Issa Z.F. // *Trends Cardiovasc Med*. - 2019 . - 29(3). - 190
54. Iwai K. Pathological studies on sarcoidosis autopsy – early change, mode of progression and death pattern. / Iwai K., Takemura T., Kitaichi M., et al. // *Acta Pathol Jpn*. – 1993. – 43. - 377-385.

55. Kim Y.G. Atrial fibrillation is associated with increased risk of lethal ventricular arrhythmias. / Kim Y.G., Choi Y.Y., Han K.D. et al. // *Sci Rep.* – 2021. - 11. - 18111.
56. Kirubakaran S. Characterization of the arrhythmogenic substrate in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy undergoing ventricular tachycardia ablation. / Kirubakaran S., Bisceglia C., Silberbauer J. et al. // *Europace.* – 2017. - 19(6). - 1049-1062.
57. Kumar S.H. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. / Kumar S.H., Gandjbakhch B.E., Maury P. et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – 68. - 2299-2307
58. Kumareswaran R. Practical Guide to Ablation for Epicardial Ventricular Tachycardia: When to Get Access, How to Deal with Anticoagulation and How to Prevent Complications. / Kumareswaran R., Marchlinski F.E. // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* – 2018. - 7(3). - 159-164.
59. Kuo L. Multimodality Imaging to Guide Ventricular Tachycardia Ablation in Patients with Non-ischaemic Cardiomyopathy. / Kuo L., Liang J.J., Nazarian S. et al. // *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* – 2020. - 8(4). - 255-264.
60. Kuosmanen S.M. MicroRNA profiling of pericardial fluid samples from patients with heart failure. / Kuosmanen S.M., Hartikainen J., Hippeläinen M. et al. // *PLoS ONE.* – 2015. - 10. - 1–23.
61. Kuwabara Y. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. / Kuwabara Y., Ono K., Horie T. et al.// *Circ Cardiovasc Genet.* – 2011. – 4. - 446–54.
62. Mahida S. Ablation Compared to Drug Therapy for Recurrent Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy; Results from a Multicenter Study. / Mahida S., Venlet J., Saguner A.M. et al. // *Heart Rhythm.* – 2019. - 16(4). - 536-543.

63. Maron B.J. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. / Maron B.J., Spirito P., Shen W.K. et al. // JAMA. -2007. – 298. - 405-412.
64. Martinez B.K. Systematic review and meta-analysis of catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic heart disease. / Martinez B.K., Baker W.L., Konopka A. et al. // Heart Rhythm. – 2020. - 17(1). - 206-219.
65. Meinertz T. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. / T. Meinertz, T. Hofmann, W. Kasper, et al. // Am J Cardiol. - 1984. – 53. - 902-907.
66. Mohanty S. Endocardial Scar-Homogenization With vs Without Epicardial Ablation in VT Patients With Ischemic Cardiomyopathy. / Mohanty S., Trivedi C., Di Biase L. et al. // JACC Clin Electrophysiol. – 2022. - 8(4). - 453-461.
67. Müssigbrodt A. Myocardial voltage ratio in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. / Müssigbrodt A., Bertagnolli L., Efimova E. et al. // Herzschrittmacherther Elektrophysiol. – 2017. - 28(2). - 219-224.
68. Nakahara S. Characterization of the Arrhythmogenic Substrate in Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy: Implications for Catheter Ablation of Hemodynamically Unstable Ventricular Tachycardia. / Nakahara S., Tung R., Ramirez R.J. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. - 55(21). – 2355-2365.
69. Olshausen K. Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. / Olshausen K., Schafer A., Mehmel H.C. // Br Heart J. – 1984. - 195-201
70. Patel S.I. QT prolongation and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. / Patel S.I., Ackerman M.J., Shamoun FE et al. // Acta Cardiol. – 2019. - 74(1). - 53-58.
71. Piers S.R.D. Outcome of ventricular tachycardia ablation in patients with nonischemic cardiomyopathy: the impact of noninducibility. / Piers S.R.D., Leong D.P., van Huls van Taxis C.F.B. et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2013. - 6(3). - 513-21.

72. Polin G.M. Endocardial unipolar voltage mapping to identify epicardial substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. / Polin G.M., Haqqani H, Tzou W. et al. // Heart Rhythm. – 2011. - 8(1). - 76-83.
73. Reithmann C. Epicardial ventricular tachycardia substrate visualized by magnetic resonance imaging: need for a transpericardial ablation approach? / Reithmann C., Herkommer B., Fiek M. // Clin Res Cardiol. – 2016. - 105 (10). - 827-37.
74. Romero J. Combined Endocardial-Epicardial Versus Endocardial Catheter Ablation Alone for Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Romero J., Cerrud-Rodriguez R.C., Di Biase L. et al. // JACC Clin Electrophysiol. – 2019/ - 5(1). - 13-24.
75. Romero J. Endo-epicardial ablation vs endocardial ablation for the management of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. / Romero J., Patel K., Briceno D. et al. // J Cardiovasc Electrophysiol. - 2020. - 31(8). - 2022-2031.
76. Schmidt B. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? / Schmidt B., Julian Chun K.R., Bänsch D. et al. // Heart Rhythm. – 2010. - 7(12). – 1746-1752.
77. Sedlacek K. The effect of ICD programming on inappropriate and appropriate ICD Therapies in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: the MADIT-RIT trial. / Sedlacek K., Ruwald A.C., Kutiyifa V. et al. // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2015. – 26. - 424-433
78. Shen L.S. Ablation strategies for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. / Shen L.S., Liu L.M., Zheng L.H. et al. // Journal of Geriatric Cardiology.- 2020.- 17.- 694-703
79. Sosa E. A New Technique to Perform Epicardial Mapping in the Electrophysiology Laboratory. / Sosa E. Scanavacca M., d'Avila A. et al. //Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 1996. – 7. - 531-536.

80. Sosa E. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction/ Sosa E., Scanavacca M., d'Avila A. et al.//Journal of the American College of Cardiology. - 2000. – 35. – P.1442–1449.
81. Tung R. Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia. Methodist Debaquey. / Tung R., Shivkumar K. // Cardiovasc J. – 2015. - 11(2). - 129-34.
82. Tzou W.S. Core isolation of critical arrhythmia elements for treatment of multiple scar-based ventricular tachycardias. / Tzou W.S., Frankel D.S., Hegeman T., et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2015. - 8(2). - 353-61.
83. Vallès E. ECG Criteria to Identify Epicardial Ventricular Tachycardia in Nonischemic Cardiomyopathy. / Vallès E., Bazan V., Marchlinski F.E. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2010. – 3. - 63–71.
84. Vaseghi M. Outcomes of Catheter Ablation Of Ventricular Tachycardia Based On Etiology In Non-Ischemic Heart Disease: An International Ventricular Tachycardia Ablation Center Collaborative Study. / Vaseghi M., Hu T. Y., Tung R. et al. // JACC Clin Electrophysiol/ - 2018. - 4(9). - 1141-1150.
85. Vestal M. Electrocardiographic predictors of failure and recurrence in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia and ectopy who underwent radiofrequency catheter ablation. / Vestal M., Wen M.S., Yeh S.J. et al.// Journal of Electrocardiology. - 2003. - 36(4). - 327–332.
86. Wei. Long-Term Outcomes of Radio-Frequency Catheter Ablation on Ventricular Tachycardias Due to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Single Center Experience. / Wei W., Liao H. , Xue Y. et al// PLoS One. – 2017. – 25. – 12.
87. Wever E.F.D. Sudden death in patients without structural heart disease. / Wever E.F.D., Robles de Medina Et. O.// J Am Coll Cardiol. – 2004. - 43. - 1137–1144.
88. Catheter Ablation, or ICD? / Wichter T, Paul TM, Eckardt L et al //Herz. – 2005. - 30(2). - 91-101

89. Yokokawa M. Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. / Yokokawa M., Kim H.M., Baser K. et al // J Am Coll Cardiol. – 2015. - 65(18). - 1954-9.
90. Zeppenfeld K. 2022 HRS expert consensus statement on evaluation and management of arrhythmic risk in neuromuscular disorders. / Zeppenfeld K., Groh W.J., Bhakta D., et al. // Heart Rhythm. – 2022
91. Zipes D.P. Sudden cardiac death. / Zipes D.P., Wellens H.J.J. //Circulation . – 1998. - 98. - 2334–2351.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Структура базы данных синхронных записей поверхностной ЭКГ высокого разрешения и внутрисердечных электрограмм при различных нарушениях ритма сердца (ЭКГВР - ЦА-ЛЭТИ)

Правообладатели:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

БАЗА ДАННЫХ

«База данных синхронных записей поверхностной ЭКГ высокого разрешения и внутрисердечных электрограмм при различных нарушениях ритма сердца – ЭКГВР – ЦА-ЛЭТИ»

Фрагменты базы данных

Авторы: Солиман Х., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Юлдашев З. М.,
Немирко А.П., Манило Л.А., Симонова К. А., Рипка Д. С.

Санкт-Петербург

2021 г.

Список признаков базы данных «База данных синхронных записей
поверхностной ЭКГ высокого разрешения и внутрисердечных электрограмм
при различных нарушениях ритма сердца – ЭКГВР – ЦА-ЛЭТИ»

№	Код признака	Расшифровка кода признака	Расшифровка значения признака	Ед. измерения
A	ID	Идентификационный номер	Индивидуальный номер пациента в базе данных в формате его LA_порядкового_номера (три цифры)	Код
B	Age	Возраст	Возраст пациента, выраженный в целых числах от 10 до 99	Годы
C	Sex	Пол	m-мужской f-женский	Буква
D	Main CV disease	-	-	Слова
E	Paced baseline rhythm	-	-	Слова
F	Arrhythmia type	тип аритмии	-	Слова
G	File name	Имя файла записи	-	Код
H	Normal	наличие нормального	у- да п- нет	Буква

		синусового ритма		
I	potentials	тип зарегистрированных потенциалов	0- нет 1- фрагментированные 2- двойные 3- поздние	Буква
J	Potentials area	область зарегистрированных потенциалов	г- правый желудочек 1- левый желудочек - нет	Буква
K	Type	тип аритмии, зафиксированный в записях	0- синусовый ритм 1- желудочковая тахикардия 2- желудочковые экстрасистолы 3- фибрилляция предсердий 4- трепетание предсердий 5- другой	Код
L	Channels number	количество сигнальных каналов	в целых числах от 14 до 38	Код
M	Channel identification	идентификационные названия зарегистрированных каналов	-	Код
N	Duration	Время записи	в целых числах от 1 секунды	Код
O	Detailed description	Подробные аннотации записанных	-	Слова

		сигналов		
P	Ablation	Настоящая процедура аблации первичная или повторная	1-первичная 2-повторная	Код
Q	Operation date	Дата процедуры катетерной аблации	Дата	ДД/ММ/ГГГГ