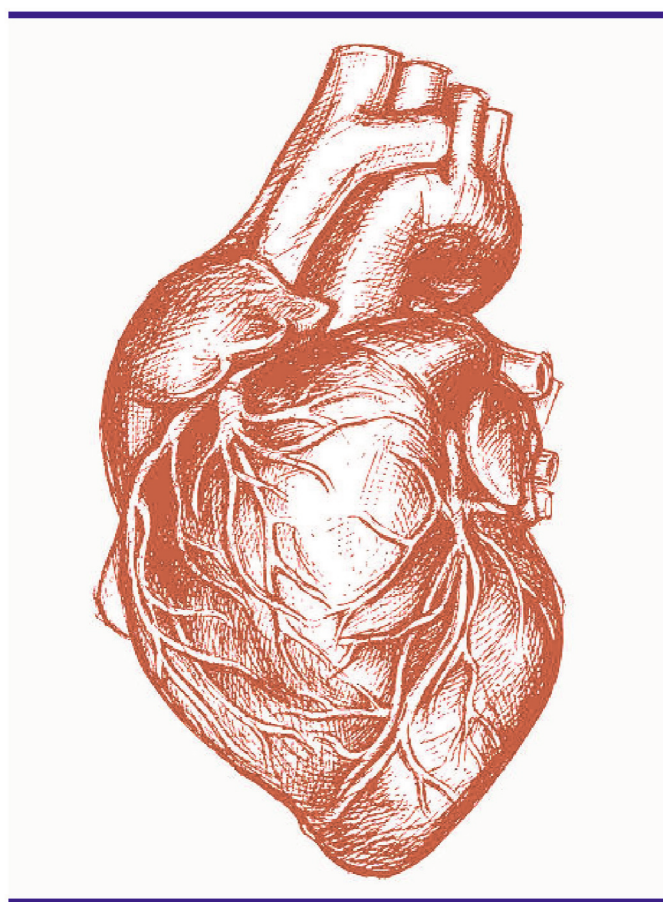




Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН Л. С. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

зам. гл. редактора д-р мед. наук, чл.-корр. РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

зам. гл. редактора д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

академик РАН Б. Г. Алесян (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)
д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)
академик РАН А. М. Караськов (Новосибирск, РФ)
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)

д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)
академик РАН Ю. П. Никитин (Новосибирск, РФ)
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)
академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)
д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)
проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)
д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)
д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 14.01.05 Кардиология, 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия, 14.01.20 Анестезиология и реаниматология, 14.01.24 Трансплантология и искусственные органы, 14.03.03 Патологическая физиология, 14.01.04 Внутренние болезни.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<http://journal.kemcardio.ru/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: <http://journal.kemcardio.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>. Информация о подписке: www.journal.kemcardio.ru/jour/index. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки - 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (<http://journal.kemcardio.ru/jour/index>)

EDITOR-IN-CHIEF

RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS

RAS cor. member O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR

PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

EDITORIAL BOARD

RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)

PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)

RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)

PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, RF)

RAS cor. member S. A. Boytsov (Moscow, RF)

RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)

PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)

PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)

PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)

PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)

PhD Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)

PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)

PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)

RAS academician A. M. Karaskov (Novosibirsk, RF)

RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)

PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)

PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)

PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)

RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)

PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)

PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)

RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF)

RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)

RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)

PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)

PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)

RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)

PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)

PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)

PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)

RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)

PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)

MD J. A. Reiss (Washington, USA)

Prof. A. M. Seifalian (London, UK)

PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor, PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 14.01.05 Cardiology, 14.01.26 Cardiovascular Surgery, 14.01.20 Anaesthesiology and Intensive Care, 14.01.24 Transplantology and artificial organs, 14.03.03 Pathological physiology, 14.01.04 Internal diseases.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<http://journal.kemcardio.ru/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» (www.cyberleninka.ru). Authors guidelines: <http://journal.kemcardio.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

For subscription: www.journal.kemcardio.ru/jour/index. The subscription index in the catalog «Newspapers. Journals» Rospechat - 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author's manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisements.

Published: 4 issues per year. The schedule is presented in the web-site (<http://journal.kemcardio.ru/jour/index>)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

J.A. Reiss, D.A. Evans

Achieving low radiation exposure and contrast usage without compromising safety and efficacy during watchman left atrial appendage occlusion device implant

6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

А.В. Трегубов, Ю.В. Шубик

Холтеровское мониторирование и эхокардиография для прогнозирования эффективности изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий

12

A.V. Tregubov, Y.V. Shubik

Holter monitoring and echocardiography for predicting the effectiveness of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation

Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков, М.С. Хлынин, А.В. Сморгон, С.В. Попов, В.Е. Бабокин

Эффективность аблации персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом тахи-бради и сахарным диабетом 2-го типа

24

E.A. Archakov, R.E. Batalov, S.Yu. Usenkov, M.S. Khlynin, A.V. Smorgon, S.V. Popov, V.E. Babokin

Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus present with tachybrady syndrome

А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, А.А. Попова, Е.Н. Березикова, Е.В. Гракова, М.Н. Неупокоева, А.М. Валеева, Ш.М. Тулеутаев, К.В. Копьева

Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы, рецептора эндотелина-1 и NADPH-оксидазы при развитии сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии

33

A.T. Teplyakov, S.N. Shilov, A.A. Popova, E.N. Berezikova, E.V. Grakova, M.N. Neupokoeva, A.M. Valeeva, Sh.M. Tuleutaev, K.V. Kopeva

The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity

А.В. Федосеенко, С.А. Зенин, О.В. Кононенко, О.В. Пятаева, Ю.Е. Воскобойников

Опыт применения ривароксабана у пациентов с трепетанием предсердий 1 типа: эффективность, безопасность, комплаентность

44

A.V. Fedoseenko, S.A. Zenin, O.V. Kononenko, O.V. Pyataeva, Y.E. Voskoboynikov

Rivoroxaban in patients with type I atrial flutter: effectiveness, safety and compliance

К.М. Ваккосов, В.И. Ганюков, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Тридцатидневные результаты реваскуляризации миокарда посредством стентирования биодеградируемым каркасом и малоинвазивного маммаро-коронарного шунтирования на работающем сердце

56

K.M. Vakkosov, V.I. Ganjukov, S.V. Ivanov, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

Percutaneous coronary intervention with bioresorbable vascular scaffold versus minimally invasive off-pump bypass surgery: 30-days follow up

Н.А. Кочергин, А.М. Кочергина, В.И. Ганюков, О.Л. Барбараш

Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

65

N.A. Kochergin, A.M. Kochergina, V.I. Ganjukov, O.L. Barbarash

Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease

Ю.Н. Одаренко, Н.В. Рутковская, Е.В. Горбунова, Е.А. Хоменко, С.Г. Кокорин, Л.С. Барбараш

Применение биопротезов в хирургии митральных пороков: возможности отказа от антикоагулянтной терапии

72

Yu.N. Odarenko, N.V. Rutkovskaya, E.V. Gorbunova, E.A. Khomenko, S.G. Kokorin, L.S. Barbarash

The use of tissue prosthesis for mitral valve replacement: possibility of discontinuation of anticoagulation

Д.У. Малаев, Е.И. Кретов, В.И. Байструков, Р.А. Найденов, А.А. Прохорихин, А.А. Бойков Трансрадиальный и трансфеморальный доступ при каротидном стентировании с акцентом на диагностику микроэмболических очагов на ДВ МРТ (TACTILE trial)	83	D.U. Malaev, E.I. Kretov, V.I. Baystrukov, R.A. Naidenov, A.A. Prokhorikhin, A.A. Boykov Transradial and transfemoral access for carotid artery stenting with an emphasis on the detection of micro-embolization with diffusion weighted magnetic resonance imaging (TACTILE trial)
М.А. Евсеев, Е.Д. Чумаченко, Г.П. Плотников, Д.Л. Шукевич Безопиатная анестезия при вмешательствах на экстракраниальных артериях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом	94	M.A. Evseev, E.D. Chumachenko, G.P. Plotnikov, D.L. Shukevich Opioid-free anesthesia for extracranial bypass surgeries in patients with polyvascular disease
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEWS
Л.А. Бокерия, Н.М. Неминуший, А.С. Постол Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы в повышении эффективности метода	102	L.A. Bokeria, N.M. Neminushchiy, A.S. Postol Cardiac resynchronization therapy. Indications and novel approaches to the improvement of its efficiency
С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, М.П. Романова Подходы к ведению больных с высоким риском внезапной смерти с наджелудочковыми тахикардиями: обзор рекомендаций	117	S.E. Mamchur, E.A. Khomenko, T.Y. Chichkova, M.P. Romanova Management approaches for patients with supraventricular tachycardias and high risk of sudden cardiac death: a review of current guidelines
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		CASE STUDY
К.А. Козырин, А.В. Сотников, К.В. Баковский, Ю.Н. Неверова Успешное торакоскопическое удаление инородных тел верхней полой вены и правой плевральной полости (электроды для временной стимуляции миокарда)	129	K.A. Kozyrin, A.V. Sotnikov, K.V. Bakovsky, Yu.N. Neverova Successful thoracoscopic retrieval of foreign bodies from the superior vena cava and right pleural cavity (temporary pacing electrodes)
Р.С. Тарасов, А.В. Протопопов, Н.С. Бохан, О.А. Нагирняк, И.Н. Сизова, В.И. Ганюков Эндоваскулярная вальвулопластика у пациентки с критическим митральным стенозом и массивным тромбозом левого предсердия	134	R.S. Tarasov, A.V. Protopopov, N.S. Bokhan, O.A. Nagirnyak, I.N. Sizova, V.I. Ganyukov Endovascular valvuloplasty in a patient with critical mitral stenosis and massive left atrial thrombosis
А.А. Бойков, Е.И. Кретов, В.И. Байструков, А.А. Прохорихин, Д.У. Малаев Transradial Ultra Support Technique: новый метод поддержки проводникового катетера в интервенционном лечении хронических окклюзий коронарных артерий	140	A.A. Boykov, E.I. Kretov, V.I. Baystrukov, A.A. Prokhorikhin, D.U. Malaev Transradial Ultra Support Technique: a novel method enhancing guide catheter support in the interventional treatment of chronic total occlusion in coronary arteries

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

В последние годы эндоваскулярная диагностика и лечение и интервенционная аритмология стали наиболее динамично развивающимися направлениями кардиологии, что определило отбор статей в третий номер нашего журнала за 2018 год.

Следует отметить ряд статей из раздела оригинальных работ. Так, интересное исследование, проведенное Н.А. Кочергиным и коллегами, посвящено изучению нестабильных атеросклеротических бляшек в «нецелевых» коронарных артериях при плановом одностосудистом стентировании у больных стабильными формами ИБС. Авторы в своем исследовании демонстрируют, что наличие нестабильных бляшек в сосудах, не подвергавшихся стентированию, может являться одной из причин отдаленных острых коронарных событий.

Е.А. Арчаков с соавт. при помощи удаленного мониторинга антиаритмических устройств показали, что катетерная абляция – высокоэффективная методика коррекции персистирующей формы фибрилляции предсердий у больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, и тяжесть диабета, оцениваемая по уровню гликированного гемоглобина, не влияет на риск развития отдаленных рецидивов аритмии после вмешательства.

В статье J.A. Reiss et al. приводится уникальный опыт имплантации 75 окклюдеров ушка левого предсердия с использованием техники, направленной на уменьшение длительности флюороскопии и, следовательно, дозы ионизирующего излучения, получаемого пациентом и медицинским персоналом. Следует отметить, что минимизация или полный отказ от флюороскопии – одно из наиболее актуальных направлений последних лет в интервенционной аритмологии.

Следует отметить статью Д.У. Малаева с соавт., представивших обзор современного состояния вопроса относительно возможности использования трансрадиального доступа при каротидном стентировании. Авторы подчеркивают, что эффективность и безопасность такого подхода является предметом острых дискуссий ввиду отсутствия данных, полученных в исследованиях высокой степени доказанности. Обзор органично дополняет оригинальное исследование, в котором авторы, на основании проведенного ими рандомизирован-



ного проспективного исследования, убедительно продемонстрировали, что трансрадиальный доступ не уступает трансфеморальному по эффективности и безопасности.

Среди причин внезапной смерти у аритмологических пациентов на первое место традиционно выступают желудочковые аритмии. Тем не менее, в России ежегодно регистрируется около 200 случаев внезапной смерти среди больных суправентрикулярными тахикардиями, причем большинство из умерших – дети. Обзор С.Е. Мамчура с соавт. посвящен катетерной абляции как мере профилактики внезапной смерти у данной категории больных.

Уважаемые коллеги, надеюсь, что настоящий номер будет интересен и полезен эндоваскулярным хирургам, аритмологам и всем практикующим специалистам и ученым, занимающимся лечением и профилактикой болезней системы кровообращения. Наш журнал тепло приветствует письма в редакцию и лично авторам от всех желающих поддержать дискуссию по представленным в номере статьям.

**Главный редактор, академик РАН
Л.С. Барбараш**



УДК 616.12.89:616.125.2:616.089.819.1
DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-6-11

ACHIEVING LOW RADIATION EXPOSURE AND CONTRAST USAGE
WITHOUT COMPROMISING SAFETY AND EFFICACY DURING
WATCHMAN LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUSION DEVICE IMPLANT

J.A. Reiss¹✉, D.A. Evans²

¹PeaceHealth Southwest Medical Center, Heart & Vascular, 200 NE Mother Joseph Place, Suite 400, Vancouver, WA 98664, United States; ²PeaceHealth Southwest Medical Center, Performance Improvement, 200 NE Mother Joseph Place, Suite 400, Vancouver, WA 98664, United States;

Highlights

- The study demonstrates the safety, feasibility and effectiveness of a comprehensive approach to minimize fluoroscopy and contrast use during Watchman left atrial closure device implantation.

Background

The introduction of Watchman left atrial appendage occlusion device (WM) has provided an effective alternative to anticoagulation for patients with a high risk of cerebrovascular accidents (CVA) and high risk of bleeding and who are unable to take long-term anticoagulation therapy. Since its introduction, WM has been implanted more than 50,000 times worldwide. While the implant procedure is relatively safe, it involves the use of fluoroscopy and contrast and, as such, poses some associated risk to patient safety. The adoption of procedural techniques which reduce fluoroscopy exposure and contrast use have the potential to provide clinical patient benefit without compromising safety or efficacy.

Aim

To demonstrate that WM implant can be performed with minimal exposure to both ionizing radiation and IV contrast without compromising safety or efficacy.

Methods

A retrospective chart review of all 75 consecutive Watchman implantations by a single operator at a single center between December 2015 and December 2017. Every effort to optimize the WM implant procedure and minimize radiation and contrast exposure was incorporated as implant techniques evolved. Contrast and radiation exposure data were collected and analyzed year-over-year.

Results

Charts from 75 consecutive cases were reviewed with all cases at index procedure (100%), and included the majority of patients presenting in paroxysmal AF (63%). Baseline patient characteristics were consistent across years. Procedural characteristics also were consistent over time. The median absorbed radiation dose was low (75 mGy in 2015) and did not change significantly over time. Similarly, the median fluoroscopy time used after the initial case was low (2.8 minutes) and did not vary. 73 of 75 (97%) of procedures resulted in successful implantation. There were no procedural complications; notably, no cases resulted in stroke, death, pericardial effusion, vascular accidents or device embolization.

Conclusion

The current generation of WM can be successfully implanted using low fluoroscopy and contrast without compromising safety or efficacy using the techniques described.

Keywords

Left atrial appendage closure device • Stroke risk reduction • Fluoroscopy • Radiation • X-ray • Contrast

Received: 11.05.18; received in revised form: 25.06.18; accepted: 20.07.18

Abbreviations

AF – atrial fibrillation	LAA – left atrial appendage
CVA – cerebral vascular accident	LAO – left atrial appendage occlusion device
EP – electrophysiology	OAC – oral anticoagulation
FT – fluoroscopy time	PA – posterior-anterior
IAS – inter-atrial septum	TEE – transesophageal echocardiogram
ICE – intracardiac echocardiography	WM – Watchman left atrial occlusion device
LA – left atrium	

Introduction

For patients with AF who are at elevated risk of thromboembolic CVA, an elevated risk of bleeding and a relative contraindication to the use of anticoagulants, left atrial occlusion device placement is a proven safe and effective alternative to OAC [1, 2]. WM is a novel technology which involves the delivery of a LAA occlusion device via a transeptal approach and is widely in use in the United States and Europe. While standard implant techniques have been refined since the early clinical trials, device delivery continues to require both fluoroscopy and direct injection of IV contrast into the left atrium to ensure appropriate positioning and to verify appendage occlusion.

Methods

Patients:

This is a retrospective observational study and analysis of all 75 consecutive WM implants performed by a single operator at a single center from 12/1/15 to 12/31/17. All patients met local implant criteria and provided informed consent. In addition, the majority (99%) of patients met the more rigorous Medicare implant criteria which included a CHADS₂VASC₂ rank of at least 3 and a HASBLED score of at least [1].

Procedure:

All patients presented for WM implant at our center's EP or hybrid structural heart laboratory. All patients were diagnosed with well-documented atrial fibrillation and underwent a screening TEE pre-procedure. All patients received general anesthesia including intubation and underwent TEE probe placement at the beginning of the procedure. Intra-procedural TEE was used to rule-out left atrial appendage thrombus and to guide transeptal puncture and WM delivery. Femoral vein access was obtained only under direct ultrasound visualization to avoid vascular accidents. In all patients a figure-of-eight stitch was placed around femoral vein access wires at the beginning of the procedure and were used to achieve hemostasis post-procedure and to minimize the need for manual pressure during recovery. All patients underwent arterial pressure monitoring via radial artery sheath placement. All transeptal punctures were performed under either TEE guidance or, in a minority of patients, using a combination of both TEE and intracardiac echocardiography (ICE) guidance. ICE was performed using the Zonare ultrasound system (Zonare, Mountainview, CA). A single transeptal puncture was performed using the Baylis radiofrequency needle and ProTrack transeptal spiral wire. In those cases where the standard 14 F Boston Scientific transeptal sheath could not be easily passed through the intra-atrial septum (IAS), a 6 mm x 40 mm angioplasty balloon was inflated across the septum to pre-dilate. All patients presented on chronic warfarin therapy for at least four weeks prior and warfarin was not held prior the procedure. In addition, all patients

received heparin bolus and continuous infusion to maintain an activated clotting time (ACT) >300 seconds prior to the transeptal puncture and until all catheters and sheaths were removed from the LA. 73 patients (97%) underwent successful implant with the current generation WM device with sizes ranging from 21 mm to 33 mm diameter.

Techniques to reduce fluoroscopy and contrast use

Low fluoroscopy exposure and contrast use were achieved through several measures:

1. Fluoroscopy system adjustment: fluoroscopy exposure can be reduced by complying with general principles of radiation protection including maximizing collimating, optimizing projection angle and reducing frame rates. Our standard frame rate is 3.8 frames/second to start, though this was increased as necessary during contrast injections and device deployment as necessary to optimize imaging. Most implants were performed in a hybrid cardiac catheterization laboratory dedicated to structural heart procedures and equipped with the newest available fluoroscopy software.

2. Saved images: In addition to using a low frame rate, we also used a «single shot» technique where individual one-second exposures were performed and the static image was saved to a separate review screen and used to guide decision-making.

3. Operator preference: perhaps the most critical component to reducing fluoroscopy exposure is operator awareness, motivation and diligence. In our experience, physicians agree to monitor their use and actively «stay off the pedal» when they realize that fluoroscopy is best used in combination with other forms of imaging (TEE in this case) and not as the sole form of direct visualization.

4. Contrast minimization during appendage cannulation and catheter positioning: we were able to reduce contrast use by administering small (1–2 cc) injections with initial cannulation of the appendage and to confirm distal appendage positioning of the diagnostic pig-tail catheter. We then performed as few longer contrast injections as were necessary to adequately visualize the distal appendage anatomy and os (for sizing and to determine a «landing zone» for the device).

5. Contrast injection during deployment: from the moment deployment is started, small (1–2 cc) injections were performed at short intervals until the device was released.

For this study fluoroscopy and contrast use reduction were seen in the context of an overall «safety first» approach to this procedure. Additional safety steps were taken to reduce the risk of complication including:

- The use of US guidance and micro-puncture kits to access peripheral vessels which minimizes the risk of trauma and effectively eliminates the risk of

inadvertently puncture of the adjacent artery.

- The use of an RF transeptal needle, atraumatic spiral transeptal wire and (when necessary) a dilating balloon to insure safe and efficient delivery sheath placement.

- Placement of an arterial blood pressure monitoring line to allow for beat-to-beat monitoring of hemodynamics parameters changes and early detection of pericardial effusion.

- The maintenance of an ACT of at least 300 seconds prior to the TSP to minimize the risk of CVA due to LA thromboembolism.

- The use of a figure-of-eight groin closure stitch and an adjustable suture tension device to reducing the risk of hematoma and obviate the need for protamine post procedure.

- Limited transthoracic echocardiogram performed within two to 12 hours post-procedure to document any post-procedure pericardial effusion.

Post implant care:

All venous sheaths were removed in the EP lab immediately post-procedure irrespective of ACT or INR levels. Hemostasis in the femoral veins was achieved using a «figure of eight» stitch and suture retention device. The arterial monitoring sheath was removed routinely post procedure when the ACT was under 200 seconds. Protamine was not administered. All patients received a post-procedure transthoracic echocardiogram to confirm the absence of pericardial effusion between one and 12 hours after implant. All patients recovered in our post-anesthesia care unit before being transferred to our telemetry unit overnight and were discharged the following day if they met discharge criteria. All patients remained on warfarin and aspirin post-procedure for 6 weeks before switching to aspirin and clopidogrel for an additional 18 weeks, following which all patients were maintained on aspirin only. The 6-week post-implant TEE demonstrated no thrombus or peri-device flow >6 mm in diameter and no device embolization in all patients.

Data collection and statistical analysis:

Statistics are reported for each WM case. Baseline characteristics for all patients are presented. Frequencies and percentages were displayed for categorical variables. Continuous variables were analyzed as median with interquartile range, unless otherwise stated. Descriptive statistics were calculated in total and by procedure year: 2015, 2016, 2017.

Tools

The primary tools for the statistical analysis were Excel (Microsoft Excel 2016 with the QI Macros 2015 add-in) and RStudio (RStudio v3.4.4 with the ggplot2 package, accessed via RStudio.cloud).

Analysis – Statistical

The data were cleaned and statistically analyzed using Excel. There was only one observation from 2015, so, for the purposes of analysis, that observation

was removed from the data set during hypothesis testing.

For the descriptive statistics, the median was selected due to several of the variables exhibiting non-normality. For consistency, median was the preferred method for determining central tendency throughout the analysis. When calculating the interquartile ranges, the Excel function QUARTILE.EXC was employed.

Hypothesis testing used nonparametric approaches. Continuous-variable data were analyzed using the Mann-Whitney U test. For each such variable, the observations were stratified into two groups by year (2016 and 2017). In each case, the null hypothesis was that the two distributions were equal.

Attribute data were analyzed using the 2 Proportions test. For each such variable, the observations were stratified into two groups by year (2016 and 2017). In each case, the null hypothesis was that the difference between the two proportions was zero.

Analysis – Graphical

Several variables were analyzed graphically using box plots, created in RStudio. In one case (Fluoroscopy Time for 2016), one observation (326 minutes, observation ID 12) was removed. The removal of this outlier did not change the median value (2.8 minutes).

Results

Baseline characteristics:

Between 2015 and 2017, data from 75 procedures were collected retrospectively and presented in Table 1. 73 of 75 patients underwent successful implant. Both patients with failed implant underwent multiple attempts with multiple devices but, due to challenging anatomy and concern for patient safety, the procedures were terminated without successful implant. Patients were a median age of 76 years old and 54.6% male. Patient characteristics were generally consistent across the duration of the study; no differences reached statistical significance ($\alpha = 0.05$ throughout this study). The CHADS₂VASc score remained high (median 4) reflecting multiple risk factors for thromboembolic events. Most patients presented with paroxysmal AF 62.7% (table 2). Notably, there is no difference in measures of patient size, which can impact radiation absorbed dose, across procedure years (median body surface area 1.99 m², median body mass index 30.02 kg/m²).

Procedural characteristics are shown in table 3:

1. Procedure time: remained within an expected range at a median of 55 minutes and remained relatively constant.

2. Device size: device sizes ranged from 21 mm to 33 mm and the distribution did not change significantly over time.

3. Number of device recaptures: The number of device recaptures reflected the complexity of the cases: the more recaptures (partial or full) reflected more

Table 1. Clinical characteristics of studied patients

Attribute	Statistic	All observations	2015	2016	2017	P value	Hypothesis Test
Age	count	75	1	33	41		
	median	76	63	76	77	0.22	Mann-Whitney
	interquartile range	9	n/a	10	8		
Gender	% who are male	54.67%	100.00%	57.58%	51.22%	0.58	2 Proportions
Height (cm)	median	170	185	170	168	0.39	Mann-Whitney
	interquartile range	14.0	n/a	12.5	14.5		
Weight (kg)	median	85.1	106.1	84.6	81.7	0.18	Mann-Whitney
	interquartile range	32.4	n/a	40.7	29.8		
Last BSA (m ²)	median	1.99	2.32	1.99	1.96	0.23	Mann-Whitney
	interquartile range	0.37	n/a	0.46	0.36		
Last BMI (kg/m ²)	median	30.02	31.39	29.92	30.19	0.37	Mann-Whitney
	interquartile range	10.26	n/a	12.53	7.87		
CHADS-VASc Score	median	4	2	4	4	0.17	Mann-Whitney
	interquartile range	2	n/a	2	1		
CHF	% with CHF	16.00%	0.00%	24.24%	9.76%	0.10	2 Proportions
LVEF	median	60	60	60	60	0.23	Mann-Whitney
	interquartile range	11.0	n/a	9.5	10.0		
Obstructive sleep apnea	% with OSA	20.00%	0.00%	15.15%	24.39%	0.31	2 Proportions
Diabetes	% with Diabetes	38.67%	100.00%	45.45%	31.71%	0.22	2 Proportions

Note: Baseline characteristics. An «n/a» entry means not applicable, since there was only one observation. Where performed, hypothesis testing compares the observations from 2016 with the observations from 2017.

Table 2. Atrial fibrillation type distribution

		All observations	2015	2016	2017
Paroxysmal atrial fibrillation	% of cases	62.67%	100.00%	45.45%	75.61%
Persistent atrial fibrillation	% of cases	21.33%	0.00%	36.36%	9.76%
Permanent atrial fibrillation	% of cases	16.00%	0.00%	18.18%	14.63%

Note: Case mix by year.

challenging anatomy. 32% of cases required at least one partial recapture while 24% of cases required at least one full recapture.

4. Radiation exposure and contrast use: Median fluoroscopy time after the first case in 2015 was low (2.8 minutes) and remained low over time. Median absorbed dose (mGy), a more relevant measure of radiation exposure, was low (median 193 mGy) and, while it increased over time, the change was not statistically significant.

Complications:

There were no procedural complications.

Procedural success:

Procedural success was defined as successful implant of WMN device which met all **PASS** criteria: appropriate **P**osition, sufficient **A**ncor, correct

Size (compression between 8 and 20%), evidence of adequate Seal (no peri-device leak of >5mm). Implantation was aborted in 2 (2.7%) patients due to inability to confirm all four **PASS** criteria after multiple attempts and multiple devices.

Discussion

As the number and types of invasive cardiac catheterization laboratory procedures continues to grow worldwide each year, so has the concern for the use of procedure-related fluoroscopy. This is due to the understanding that fluoroscopy requires the use of ionizing radiation, that fluoroscopy continues to be the sole or primary imaging mode for such procedures and that patients who are increasingly likely to need multiple radiation-based procedures over their lifetimes.

Table 3. Procedural characteristics

Attribute	Statistic	All observations	2015	2016	2017	P value	Hypothesis Test
Successful implant	% successful	97.33%	100.00%	100.00%	95.12%	0.15	2 Proportions
Device size (mm)	median	24	24	24	24	0.99	Mann-Whitney
	interquartile range	3	n/a	3	3		
Preimplant Os size (mm)	median	20	17	20	21	0.49	Mann-Whitney
	interquartile range	5	n/a	4	5		
Fluoroscopy exposure dose (mGy)	median	193	75	165	225	0.15	Mann-Whitney
	interquartile range	280	n/a	243	285		
Fluoroscopy time (min)	median	2.8	7.5	2.8	2.8	0.87	Mann-Whitney
	interquartile range	2.0	n/a	2.3	1.5		
Contrast volume (cc)	median	70	65	70	70	0.40	Mann-Whitney
	interquartile range	50.0	n/a	58.0	50.5		
Procedure time (mins)	median	55	59	55	52	0.07	Mann-Whitney
	interquartile range	19.0	n/a	24.5	18.5		
Partial recaptures	% of cases	32.00%	100.00%	30.30%	31.71%	0.90	2 Proportions
Full recaptures	% of cases	24.00%	0.00%	18.18%	29.27%	0.26	2 Proportions

Note: Procedural data. An «n/a» entry means not applicable, since there was only one observation. Where performed, hypothesis testing compares the observations from 2016 with the observations from 2017.

In addition, it is well understood that there is no safe level of radiation exposure [3]. The hypothesis regarding the harmful effects of low-dose exposure is extrapolated from the known effects of radiation at high doses, referred to as the «linear non-threshold model» which accepts that risk is related to the cumulative exposure over time. Fortunately, multiple published studies have demonstrated the feasibility, efficacy and safety of minimizing or eliminating fluoroscopy during electrophysiology studies and the techniques which reduce fluoroscopy use appear to be transferable to other interventional procedures, including WM [4–8].

It is well documented that WM is a safe and effective alternative to OAC in patients with AF and high risk of CVA and bleeding who also have a contraindication to long-term use of OAC [1, 2]. While implant is relatively safe, it requires the use of a combination of fluoroscopy and intra-atrial contrast injections under TEE guidance [9, 10] with the in associated risks. In spite of attempts to find alternatives to fluoroscopy and contrast use (including reported cases of successful device delivery under ICE guidance), implant techniques have not changed significantly since the device received FDA approval for widespread use in the United States in 2015. Until now there are no published studies that have evaluated a systematic approach to reducing fluoroscopy and contrast use during implant.

Over the course of the first 75 implants at our center by a single operator from December, 2015 to December, 2017 a conscientious effort was made to minimize fluoroscopy and contrast use by employing

a variety of techniques and safe practices originally developed for other invasive EP procedures. These data demonstrate that taking such an approach does not increase procedure time beyond what would be expected or result increased complications and does not require additional equipment or operator training beyond what is currently recommended. While this study did not demonstrate a significant reduction in radiation exposure and contrast use over time, median levels started and remained low across time. While median radiation exposure dose did appear to increase over time, this was not statistically significant. Of note, while no direct cause of increased radiation exposure time is obvious from the data, it appears to be due at least in part to the complexity of the cases which appeared to increase in 2017 as we attempted more challenging anatomy. These data reflect a conscientious effort by the operator to ensure patient safety.

Study limitations and future perspective

This study represents a retrospective observational study by a single operator at a single center; interpretations are limited due to the nature of the data. Additionally, the operator is a relatively high-volume WM implanter who also performs over 100 additional transeptal EP procedures annually and has performed over 500 transeptal procedures in the last 7 years. However, as demonstrated here, achieving these results involved no particular skill set which could not be easily developed by any experienced operator.

This study is also limited by the fact that a comparison

cannot be made with prior WM data on fluoroscopy and contrast use, as this was not reported in any of the published papers.

Possible future directions include the use of ICE to effectively visualize the LAA, obviating the need for simultaneous TEE. To date, two studies have demonstrated its safety and efficacy in comparison to current implant methods but wide-spread adoption appears to be limited by several factors, including cost [8, 9]. Finally, the latest generation device, Watchman FLX, holds promise for easier implants due to the limited LAA depth required to deploy the device and greater flexibility in capturing and repositioning.

Conclusion

This retrospective, observational study demonstrates

the safety, feasibility and effectiveness of a comprehensive approach to minimize fluoroscopy and contrast use during WM implants without compromising safety. While neither contrast nor fluoroscopy use decreased over time, both started and remained low. There were no complications associated with this study.

Conflict of interest

J.A. Reiss declares that there are no conflicts of interest related to this article. D.A. Evans declares that there are no conflicts of interest related to this article.

Funding

The authors declare that there is no funding related to this article.

Author Information Form

J.A. Reiss, medical doctor, master of public health, fellow of the American College of Cardiology, fellow of the Heart Rhythm Society, Heart & Vascular Department, PeaceHealth Southwest Medical Center, 200 NE Mother Joseph Place, Suite 400, Vancouver, WA, United States;

D.A. Evans, Manager, Performance Improvement, PeaceHealth Southwest Medical Center, , 200 NE Mother Joseph Place, Suite 400, Vancouver, WA, United States.

Author Contribution Statement

JAR – conceptualization, methodology, administration, validation;

DAE – investigation, formal analysis, writing, review.

REFERENCES

1. Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K., Neuzil P., Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):417-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449.
2. Holmes D.R. Jr., Kar S., Price M.J., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K., Huber K., Reddy V.Y. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
3. Gianni C., Natale A. Reducing radiation exposure in the electrophysiology laboratory: A work in progress. *Heart Rhythm*. 2017 Jun;14(6):817-818. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.032.
4. Heidbuchel H., Wittkamp F.H., Vano E., Ernst S., Schilling R., Picano E., Mont L., Jais P., de Bono J., Piorkowski C., Saad E., Femenia F. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace*. 2014 Jul;16(7):946-64. doi: 10.1093/europace/eut409
5. Fernández-Gómez J.M., Moriña-Vázquez P., Morales Edel R., Venegas-Gamero J., Barba-Pichardo R., Carranza M.H. Exclusion of fluoroscopy use in catheter ablation procedures: six years of experience at a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Jun;25(6):638-44. doi: 10.1111/jce.12385
6. Casella M., Pelargonio G., Dello Russo A., Riva S., Bartoletti S., Santangeli P., Scarà A., Sanna T., Proietti R., Di Biase L., Gallinhouse G.J., Narducci M.L., Sisto L., Bellocci F., Natale A., Tondo C. "Near-zero" fluoroscopic exposure in supraventricular arrhythmia ablation using the EnSite NavX™ mapping system: personal experience and review of the literature. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Aug;31(2):109-18. doi: 10.1007/s10840-011-9553-5
7. Giaccardi M., Del Rosso A., Guarnaccia V., Ballo P., Mascia G., Chiodi L., Colella A. Near-zero x-ray in arrhythmia ablation using a 3-dimensional electroanatomic mapping system: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):150-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.003
8. Yamagata K., Aldhoun B., Kautzner J. Reduction of Fluoroscopy Time and Radiation Dosage During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2016;5(2): 144-149. doi: 10.15420/AER.2016.16.2
9. Matsuo Y., Neuzil P., Petru J., Chovanec M., Janotka M., Choudry S., Skoda J., Sediva L., Kurabayashi M., Reddy V.Y. Left Atrial Appendage Closure Under Intracardiac Echocardiographic Guidance: Feasibility and Comparison With Transesophageal Echocardiography. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 28;5(10). pii: e003695. doi: 10.1161/JAHA.116.003695.
10. Frangieh A.H., Alibegovic J., Templin C., Gaemperli O., Obeid S., Manka R., Holy E.W., Maier W., Lüscher T.F., Binder R.K. Intracardiac versus transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion with watchman. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Aug 1;90(2):331-338. doi: 10.1002/ccd.26805.

To cite: J.A. Reiss, D.A. Evans. Achieving low radiation exposure and contrast usage without compromising safety and efficacy during watchman left atrial appendage occlusion device implant. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (3): 6-11. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-6-11



УДК 616.12-008.313.2

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-12-23

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.В. Трегубов✉, Ю.В. Шубик

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

Основные положения

- Выявление высокой эктопической активности в предсердиях (более 70 эктопических событий максимум в час) можно считать предиктором успеха изоляции устьев легочных вен у пациентов с нормальными размерами левого предсердия.
- Успех интервенционного лечения фибрилляции предсердий достоверно зависит не только от степени увеличения левого предсердия, но и от типа трансмитрального кровотока.
- Полученная дискриминантная функция обладает высокой чувствительностью как для прогнозирования успеха, так и неуспеха изоляции устьев легочных вен, и позволяет выбрать оптимальный способ контроля синусового ритма в зависимости от данных холтеровского мониторинга и эхокардиографии.

Цель

Изучить значение характера предсердной эктопической активности и признаков диастолической дисфункции левого желудочка для прогнозирования эффективности изоляции устьев легочных вен (ИУЛВ) у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили результаты обследования и лечения 54 больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, имеющих нормальную фракцию выброса левого желудочка. До вмешательства пациентам проводили холтеровское мониторирование и эхокардиографию для выявления предикторов успеха ИУЛВ. После аблации пациенты находились под наблюдением в течение 12 месяцев. Эффективность лечения оценивалась с третьего месяца послеоперационного периода. Критерием успеха проводимого лечения являлось отсутствие подтвержденных данными холтеровского мониторирования, суточного и/или многосуточного, пароксизмов ФП продолжительностью более 30 секунд. Достоверность различий между показателями, характеризующими результаты лечения в изучаемых группах, оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Для создания алгоритма, позволяющего прогнозировать результат ИУЛВ, был выполнен дискриминантный анализ. В качестве критерия статистической достоверности получаемых результатов принималась величина $p < 0,05$.

Результаты

Выявление максимального количества предсердных экстрасистол более 70 в час можно считать предиктором успеха ИУЛВ у пациентов с нормальными размерами левого предсердия (ЛП). Выраженное увеличение ЛП следует считать предиктором крайне низкой эффективности аблации. Применение полученной дискриминантной функции позволяет прогнозировать эффективность ИУЛВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в зависимости от данных холтеровского мониторирования и эхокардиографии с высокой чувствительностью для прогнозирования как успеха, так и неуспеха вмешательства.

Заключение

Данные холтеровского мониторирования и эхокардиографии дают возможность прогнозировать эффективность ИУЛВ. Дальнейшего исследования требует эффективность в группах пациентов с выраженным увеличением ЛП и сочетанием нормальных размеров ЛП и максимальным количеством предсердных экстрасистол более 70 в час.

Для корреспонденции: Трегубов Алексей Викторович, e-mail: altregubov@mail.ru; адрес: 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7-9

Corresponding author: Tregubov Alexey V., e-mail: altregubov@mail.ru; address: Russian Federation, 199034, St. Petersburg, 7-9, Universitetskaya naberezhnaya

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Изоляция устьев легочных вен • Катетерная абляция • Холтеровское мониторирование • Эхокардиография • Ремоделирование предсердий

Поступила в редакцию: 03.04.18; поступила после доработки: 25.04.18; принята к печати: 23.05.18

HOLTER MONITORING AND ECHOCARDIOGRAPHY FOR PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF PULMONARY VIEN ISOLATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL AND PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

A.V. Tregubov ✉, Y.V. Shubik

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg State University", Scientific-Clinical and Educational Centre "Cardiology", 7-9, Universitetskaya naberezhnaya, St. Petersburg, Russian Federation, 199034

Highlights

- Excessive atrial ectopic activity (over 70 PAC per hour) is a predictor of the successful pulmonary vein isolation in patients with normal left atrial size.
- The left atrial enlargement and mitral inflow signal profile portend the success of interventional treatment of atrial fibrillation.
- The received discriminant function has a high sensitivity both for predicting the success and failure of the pulmonary vein isolation and allows choosing the optimal way to control the sinus rhythm, depending on the Holter monitoring and echocardiography.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Aim	To evaluate the impact of the atrial ectopic activity and left ventricular diastolic dysfunction on predicting the effectiveness of pulmonary vein isolation (PVI) in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF).
Methods	54 patients with paroxysmal and persistent AF and the normal left ventricular ejection fraction were included in the study. Patients underwent Holter monitoring and echocardiography prior to the intervention to identify the predictors of successful PVI. The follow-up was 12 months after the indexed procedure. The effectiveness of treatment was assessed from the third month of the postoperative period. The criterion of the successful treatment was the absence of the AF paroxysms lasting more than 30 seconds, confirmed by Holter, diurnal and / or multi-day monitoring. The Student's t-test was used to assess the reliability of the differences between the variables characterizing the treatment results in the study groups. The discriminant analysis was performed to develop an algorithm that allows predicting the PVI result. A p value <0.05 was considered statistically significant.
Results	Premature atrial contraction over 70 per hour can be considered as the predictor of the successful PVI in patients with normal left atrial size. The severe LA enlargement should be considered as a predictor of poor ablation efficacy. The obtained discriminant function allows predicting the effectiveness of PVI in patients with paroxysmal and persistent AF depending on Holter monitoring and echocardiography. Its sensitivity is high for both predicting success and failure of the intervention.
Conclusion	Holter monitoring and echocardiography allow predicting the effectiveness of PVI. The intervention's efficacy in the groups of patients with severe LA enlargement and the combination of normal left atrial size with over 70 PAC per hour should be addressed in the further studies.
Keywords	Atrial fibrillation • Pulmonary vein isolation • Catheter ablation • Holter monitoring • Echocardiography • Atrial remodeling

Список сокращений

ИУЛВ — изоляция устьев легочных вен ЛП — левое предсердие

ЛЖ	– левый желудочек	СР	– синусовый ритм
ПЭ	– предсердная экстрасистола	ТМК	– трансмитральный кровоток
ПЭмакс	– максимальное количество предсердных экстрасистол в час	ФП	– фибрилляция предсердий
ПЭСр	– среднее количество предсердных экстрасистол в час	ХМ	– холтеровское мониторирование
		ЭКГ	– электрокардиография
		ЭхоКГ	– эхокардиография

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является наиболее распространенным устойчивым нарушением ритма сердца [1]. К окончанию XX века от этой аритмии страдало до 1–2% жителей развитых стран [2]. В российской популяции расчетное число больных ФП достигает 2,5 млн (1766,1 на 100 тысяч населения) [3]. В настоящее время распространенность ФП увеличивается в связи с совершенствованием диагностических и лечебных возможностей и увеличением продолжительности жизни в популяции. К 2050 году ожидается увеличение случаев этой аритмии в Европе до 14–17 млн [4]. При этом смертность пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у людей того же возраста без этой аритмии. Увеличение смертности связано с развитием осложнений, таких как артериальные эмболии и хроническая сердечная недостаточность [5]. Суммарные затраты, связанные с ФП, в Российской Федерации могут быть оценены в 102,92 млрд руб. в год [3].

Основными задачами, которые необходимо решить врачу при лечении пациента с ФП, являются уменьшение симптомов и профилактика осложнений. Профилактика тромбоэмболий в настоящее время производится в соответствии с действующими национальными и международными рекомендациями с применением специфической терапии, обычно с использованием антикоагулянтов. Уменьшение симптомов аритмии может достигаться посредством сохранения синусового ритма (СР) или контроля частоты сердечных сокращений на фоне ФП [6, 7]. Для практикующего врача очевидны такие преимущества стратегии контроля СР в сравнении с контролем частоты, как улучшение самочувствия пациентов, лучшая переносимость физических нагрузок, улучшение гемодинамики и снижение риска развития сердечной недостаточности. При этом важно отметить, что, по данным крупных исследований, проведенных на рубеже XX–XXI веков (PIAF – 2000 г., AFFIRM – 2002 г., RACE – 2002 г., STAF – 2003 г.), тактика медикаментозного контроля СР не превосходит контроля частоты сердечных сокращений на фоне ФП по способности уменьшать смертность, снижать число госпитализаций и улучшать качество жизни больных [7]. Вероятно, большое значение в столь неутешительном результате исследований имеет низкая эффективность медикаментозной антиаритмической терапии и значительный риск развития проаритмиче-

ского эффекта лекарственных средств, способного влиять на выживаемость больных. Необходимость разработки более эффективного способа лечения обусловила развитие методов интервенционного лечения ФП. За два десятилетия, прошедших после появления работ М. Haissaguerre с соавторами [8], показавших роль «залповой» предсердной тахикардии в аритмогенезе и возможности абляции очагов эктопической активности при лечении ФП, этот метод лечения вошел в клиническую практику и достаточно широко применяется, в том числе и на территории России.

Абляция позволяет добиться снижения риска развития пароксизмов путем изоляции триггера, инициирующего ФП, а также может быть способом воздействия на аритмогенный субстрат в ткани предсердий. Техники абляции могут различаться как по объему, так и по методике проведения [6, 7]. Наиболее часто в настоящее время абляция применяется для изоляции устьев легочных вен (ИУЛВ). Так, с помощью крио- или радиочастотных воздействий достигается блок проведения импульса из зон мышечных муфт легочных вен (или, в более редких случаях, из других источников триггерной активности) к миокарду предсердий. Эффективность интервенционного лечения различается в исследованиях разных авторов и может достигать 70–80% при пароксизмальной ФП, но значительно ниже у пациентов с персистирующей и постоянной формами [6, 7].

Сравнительно высокая эффективность в сочетании с приемлемой безопасностью метода обеспечили ИУЛВ достаточно высокое место в международных и российских рекомендациях как при неэффективности медикаментозного лечения, так и в качестве вмешательства первого выбора [6, 7]. В то же время при определении показаний к ИУЛВ необходимо помнить и о риске абляции. Важно отметить, что при ее проведении возможно развитие серьезных осложнений, таких как стеноз легочной вены, тромбоэмболии, транзиторные ишемические атаки и ишемические инсульты, формирование предсердно-пищеводного свища и другие повреждения пищевода, гемоперикард [6, 7].

Достаточно высокая стоимость интервенционного лечения и риск развития серьезных осложнений требует взвешенного подхода к определению показаний для проведения вмешательства. Представляется целесообразным перед его проведением оценить вероятность успеха с учетом объективных

показателей – предикторов, представляемых данными инструментальных исследований.

В настоящее время показано, что ремоделирование предсердий увеличивает вероятность как ригидности, так и эктопической активности [9], что позволяет увеличение такой активности считать косвенным признаком их ремоделирования. Таким образом, исследование эктопий в предсердиях, на наш взгляд, может предоставить новые возможности для прогнозирования эффективности ИУЛВ. Основным инструментальным методом, позволяющим оценить количество и характер предсердных аритмий и широко применяющимся в клинической практике, является холтеровское мониторирование (ХМ). Несмотря на то, что это исследование дает значительную информацию о характере предсердных нарушений ритма, для поиска предикторов эффективности лечения оно применялось в небольшом количестве работ. Так, показана связь между наджелудочковой эктопической активностью в послеоперационном периоде и рецидивом ФП после катетерной абляции [10]. В доступной литературе мы не смогли обнаружить публикаций, отражающих значение количественных показателей предсердных эктопий для прогнозирования результатов ИУЛВ.

Наиболее привлекательными для решения задачи прогнозирования результатов интервенционного лечения ФП представляются данные методик кардиовизуализации, которые позволяют выявить признаки структурного ремоделирования предсердий. Так, в исследовании Peters D.C. et al. [11], развитие рецидива ФП в течение 1 года после ИУЛВ было связано с наличием крупных полей фиброза, выявленных с помощью магнитно-резонансной томографии с применением контрастирования гадолинием. К сожалению, применение этого исследования в рутинной клинической практике невозможно из-за его малой доступности и высокой стоимости. Наиболее доступным способом визуализации сердца по-прежнему остается эхокардиография (ЭхоКГ).

К настоящему времени ряд эхокардиографических параметров изучался с точки зрения их предсказательной значимости для прогнозирования длительного удержания СР после ИУЛВ. Так, была показана роль увеличения левого предсердия (ЛП) как признака, негативно влияющего на результаты лечения, направленного на сохранение СР после ИУЛВ [12]. Следует отметить, что результаты исследований не однозначны. Так, в систематизированном обзоре, выполненном Balk E.M. et al. [13], приводятся результаты 20 исследований, в которых анализировалось значение размера ЛП. Лишь в четырех из них была выявлена статистически значимая взаимосвязь между большим диаметром ЛП и увеличением частоты рецидива ФП; еще в восьми

такая взаимосвязь была сочтена вероятной. Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов, включенных в эти исследования, имели размер ЛП меньше 55 мм, и лишь у крайне ограниченного числа участников этот показатель превышал 60 мм.

В контексте прогнозирования эффективности ИУЛВ может представлять интерес оценка диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), роль которой в патогенезе ФП была продемонстрирована еще в 2002 году [14]. Так, была показана роль диастолической дисфункции в прогнозировании эффективности катетерного лечения ФП [15, 16]. К сожалению, не все показатели, применявшиеся в этих исследованиях для оценки диастолической функции ЛЖ, оцениваются в рутинной клинической практике.

Роль разных показателей и методик важно оценивать не отдельно, а в составе систематизированных шкал и алгоритмов. В настоящее время изучено несколько шкал, дающих возможность прогнозировать эффективность интервенционного лечения ФП. Это шкалы ALARMEc (не пароксизмальная ФП, нормализованная площадь ЛП $>10,25$, скорость клубочковой фильтрации <68 мл/мин, метаболический синдром и кардиомиопатия), дающая возможность прогнозировать рецидив ФП в течение 2 лет после ИУЛВ [17], APPLE (диаметр ЛП ≥ 43 мм, персистирующая ФП, возраст >65 лет, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² и фракция выброса ЛЖ $<50\%$ [18], HATCH (артериальная гипертензия, возраст >75 лет, предшествующая транзиторная ишемическая атака или инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность) [19], BASE-AF2 ≥ 3 (индекс массы тела >28 кг/м², ЛП >40 мм, курение, ранний рецидив ФП после абляции, продолжительность истории ФП >6 лет и не пароксизмальная ФП) [20]. Основное преимущество этих шкал – простота использования. Но есть и такие недостатки, как применение нестандартизованных признаков, использование не применяющихся в рутинной практике показателей для оценки степени увеличения ЛП, отсутствие учета данных инструментальных исследований, невозможность использования до проведения вмешательства. Значительным недостатком этих шкал, по нашему мнению, следует считать отсутствие учета характера эктопической активности в предсердиях.

Суммируя изложенное выше, можно заключить, что в повышении эффективности ИУЛВ при ФП значительную роль играет отбор пациентов для интервенционного лечения. Наряду с общепринятыми подходами к стратификации пациентов в зависимости от возраста, типа ФП, результатов предшествующей антиаритмической терапии, наличия органического заболевания сердца, синдрома обструктивного апноэ сна, могут использоваться

данные, полученные при проведении рутинных методов обследования, таких как ЭхоКГ и ХМ. Их сочетанное использование способно предоставить новые возможности для прогнозирования эффективности ИУЛВ в широкой клинической практике.

Цель: изучить значение характера предсердной эктопической активности и признаков диастолической дисфункции ЛЖ для прогнозирования эффективности ИУЛВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили результаты обследования пациентов, проходивших лечение в 2014–2016 годах в Северо-Западном центре диагностики и лечения аритмий (Университетская клиника СПбГУ, ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России). Всего в исследование вошли 59 пациентов. 5 из них были исключены в связи с несоблюдением протокола исследования (неявка на запланированные контрольные визиты – 4, повторное выполнение ИУЛВ в связи с рецидивом ФП в течение первых трех месяцев после вмешательства – 1). Таким образом, в исследование вошли 54 больных, полностью завершивших протокол исследования. Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие. Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения.

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в Табл. 1.

Как можно видеть, пациенты исследуемой группы имели в среднем нормальную фракцию выброса ЛЖ, у 12 (0,22) из них имела место персистирующая ФП. Средний возраст больных составил 60,7 лет. Более половины имели артериальную гипер-

тензию (0,51). Ишемическая болезнь сердца была у 5 пациентов (0,09), хроническая сердечная недостаточность – у 10 (0,19).

Эктопическая активность в предсердиях оценивалась на основании данных ХМ с использованием носимых мониторов «Кардиотехника-04-3», «Кардиотехника-04-08М», «Кардиотехника-04-АД-3М» (Санкт-Петербург, «Инкарт») и персонального компьютера с программой для обработки записей «КТ-Result 2». Запись электрокардиографии (ЭКГ) выполнялась до начала лечения и проводилась в течение 24 часов, 72 часов или 7 суток, в 12 отведениях или отведениях V4, Y, V6. ЭхоКГ пациентам, вошедшим в исследование, выполнялась на аппарате Vivid 9 (General Electric Healthcare, USA) не ранее, чем за один месяц до выполнения ИУЛВ. Вывод о степени увеличения ЛП делался в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [21]. При расхождении двух и более показателей учитывался тот, который устанавливал наибольшую степень увеличения ЛП.

Вывод о характере трансмитрального кровотока (ТМК) делался на основании отношения E / A, времени изоволюметрического расслабления и времени замедления скорости раннего диастолического наполнения с учетом дополнительных показателей в соответствии с общепринятыми критериями [22].

Все пациенты для проведения интервенционного лечения направлялись в центры с количеством аналогичных операций не менее 100 в год. Вмешательство у всех больных выполнялось по единой методике: проводилась циркулярная ИУЛВ с использованием навигационной системы CARTO (Biosense Webster Inc, United States). У пациентов, включенных в исследование, не проводилась модификация аритмогенного субстрата в предсердиях.

После ИУЛВ пациенты находились под наблюдением согласно протоколу: первый наблюдательный визит – через 3 месяца после лечения, второй – через 12 месяцев. На каждом визите проводился опрос пациента согласно разработанной анкете для оценки жалоб и анамнеза для выявления возможного рецидива. Всем пациентам выполнялись ЭКГ и суточное, многосуточное или непрерывное удаленное (до 11 суток) ХМ для верификации жалоб и выявления бессимптомной ФП.

Оценка клинического исхода вмешательства производилась начиная с третьего месяца после выполнения вмешательства на фоне отмены антиаритмической терапии. Критерием успеха являлось отсутствие жалоб на приступы сердцебиения и подтвержденных инструментальными данными пароксизмов ФП продолжительностью более 30 секунд.

Полученные в ходе исследования медико-биологические данные обрабатывались на персональном компьютере с применением пакета прикладных

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование
Table 1. Clinical data of the study population

Количество пациентов / Number of patients, n	54
Возраст, лет / Age, years (±σ)	60,7±8,9
Пол женский, n (доля) / Females, n (proportion)	28 (0,52)
Персистирующая ФП, n (доля) / Persistent AF, n (proportion)	12 (0,22)
Артериальная гипертензия, n (доля) / Arterial hypertension, n (proportion)	28 (0,52)
Ишемическая болезнь сердца, n (доля) / Coronary artery disease, n (proportion)	5 (0,09)
Хроническая сердечная недостаточность, n (доля) / Chronic heart failure, n (proportion)	10 (0,19)
Фракция выброса ЛЖ, % (±σ) / LVEF, % (±σ)	63,5±4,7

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий; ЛЖ – левый желудочек;
Note: AF – atrial fibrillation, LVEF – left ventricular ejection fraction.

программ Microsoft Excell 2010 и программы «Statistica», версия 7.0.

Для исследования распределения исследуемых показателей использовались методы описательной статистики. Достоверность различий между показателями, характеризующими результаты лечения в изучаемых группах оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия расценивались как достоверные при значении $p < 0,05$.

Для создания алгоритма, позволяющего выбрать метод лечения пациентов с ФП, был выполнен дискриминантный анализ, в который были включены все наблюдения. В качестве дискриминирующего признака использовался результат лечения. В качестве независимых переменных в анализ были включены показатели, изучающиеся в качестве предикторов эффективности ИУЛВ. В качестве критерия статистической достоверности получаемых результатов принималась величина $p < 0,05$.

Результаты

Проведение ХМ является рутинной процедурой и не требует существенных затрат системы здравоохранения. В отличие от стандартной ЭКГ, эта методика позволяет регистрировать нарушения ритма на протяжении значительного времени и проводить количественную оценку эктопической активности. При этом информация, получаемая в ходе ХМ, является объективной и лишь в малой степени зависит от применяющейся системы регистрации ЭКГ или опыта специалиста, анализирующего запись.

Одним из возможных подходов к применению результатов ХМ для прогнозирования эффективности лечения, направленного на сохранение СР, является оценка значения количества предсердных экстрасистол (ПЭ) в эпизоде аритмии (так называемой «комплексности»). По данным литературы, наджелудочковая (обычно предсердная) экстрасистолия выявляется у взрослых людей до 92,5% случаев. При этом в большинстве случаев – 89,5% – имеет место одиночная экстрасистолия, парные экстрасистолы встречаются в 17,5% случаев, групповые – в 4,5%, пароксизмы предсердной тахикардии – в 0,5% [23]. Для оценки влияния «комплексности» предсердных аритмий на результаты лечения пациенты были разделены в соответствии с максимальным значением этого показателя для каждого пациента, выявленным в ходе исследования. Зависимость эффективности лечения от «комплексности» предсердных эктопий представлена на Рис. 1.

Уровни значимости «р» для сравнения эффективности лечения между каждой из подгрупп превышают 0,05. Таким образом, использовать «комплексность» ПЭ, выявляемой при ХМ качестве предиктора ИУЛВ, не представляется возможным.

Другим подходом к прогнозированию эффективности лечения может быть использование ко-

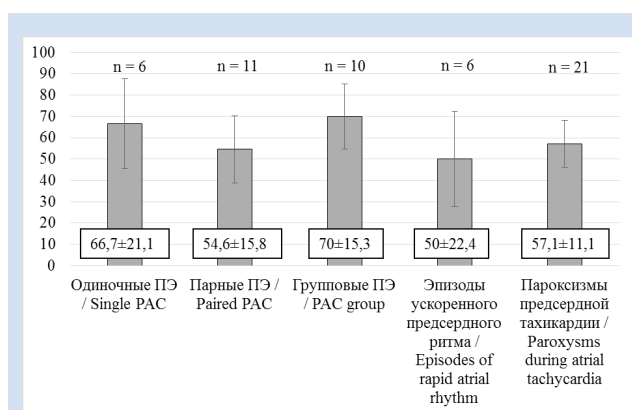


Рисунок 1. Зависимость эффективности лечения от максимального количества предсердных эктопических комплексов в эпизоде аритмии

Примечания: ПЭ – предсердная экстрасистола;

Figure 1. Dependence of the treatment effectiveness on the maximum PAC in the arrhythmia episode

Note: PAC – premature atrial contraction.

личественных показателей эктопической активности в предсердиях. Общепринятым стандартом при количественной оценке наджелудочковой эктопической активности при ХМ является расчет общего количества ПЭ, их среднего количества в час (ПЭСр) и «плотность» аритмии (в процентном отношении к СР). В большинстве существующих систем анализа результатов ХМ эти показатели рассчитываются автоматически. Согласно данным литературы, среди здоровых обследуемых одиночная, парная и групповая ПЭ может регистрироваться в количестве до 50 в сутки (до 2 в час) [22], а нехарактерными для здоровых следует считать пять и более подряд эктопических сокращений или их количество 500 в сутки (20 в час) и более [23, 24]. Для решения задач исследования не представилось возможным использовать общее количество ПЭ в течение суток и «плотность» аритмии из-за невозможности создания стандартизированного подхода к их оценке. Таким образом, из общепринятых показателей было решено использовать ПЭСр.

Для определения тактики лечения пациентов с ФП особое значение может иметь выявление триггера ФП – высокочастотной электрической активности в устьях легочных вен, проявляющейся при ХМ в виде эпизодов частой ПЭ и/или «пробежек» предсердной тахикардии. Такие «залпы» могут быть распределены в течение времени исследования неравномерно, что может маскироваться при расчёте ПЭСр. Для того чтобы оценить влияние этого фактора, был введен показатель, позволяющий определить максимальное количество ПЭ в час за время исследования: ПЭмакс. Следует отметить, что при обследовании пациентов с ФП не могут применяться нормы, разработанные для здоровых лиц. Не существует и общепринятых классификаций, позволяющих провести группировку по этому критерию. Поскольку оба этих показателя представлены динамическими рядами значений, распреде-

ление которых не подчиняется нормальному закону распределения, для определения интервалов группировки представилось возможным использовать разделение на 4 группы с помощью медианы и квартилей. Их значения представлены в Табл. 2.

Таким образом, получены четыре группы пациентов по каждому из данных показателей: группа 1 – значение показателя менее нижней квартили; группа 2 – значение показателя в интервале от нижней квартили до медианы; группа 3 – в интервале от медианы до верхней квартили; 4 – значение показателя более верхней квартили.

В диаграмме, представленной на Рис. 2, представлены результаты лечения пациентов в исследуемых подгруппах, выделенных в зависимости от показателя ПЭ ср.

При анализе данных, представленных на Рис. 2, обращает на себя внимание тенденция к увеличению эффективности ИУЛВ с ростом ПЭ ср. Эта кажущаяся тенденция не достигает критериев достоверности ($p>0,05$ при сравнении всех групп). Следует отметить, что в подгруппе пациентов с нормальным размером ЛП в группе 4 эффективность лечения составила $88,9\pm 11,1\%$. Этот показа-

тель достоверно превосходит эффективность вмешательства в подгруппе пациентов с выявленным увеличением ЛП, но не превосходит статистически значимо эффективность лечения в группах 2 и 3. Таким образом, складывается впечатление, что анализ показателя ПЭ ср не является оптимальным для прогнозирования успеха ИУЛВ.

Выделение показателя ПЭ макс показывает наибольшую эктопическую активность в предсердиях за время проведенного ХМ. Зависимость частоты случаев успешного сохранения СР после лечения от ПЭ макс, определённая в соответствии с изложенными выше критериями, представлена в диаграмме на Рис. 3.

При их анализе может сложиться впечатление о снижении эффективности лечения от группы 1 к группе 3. Это впечатление не нашло своего статистического подтверждения, так как уровни значимости «р» для сравнения эффективности лечения в каждой из групп более 0,05. Кроме того, группа 4 нарушает эту тенденцию, так как именно в ней наблюдается наибольшая эффективность ИУЛВ. С чем может быть связана эта особенность? Мы разделили группу 4 на две подгруппы в зависимости от выявленного у пациентов этой подгруппы увеличения ЛП. Эффективность лечения среди пациентов с нормальными размерами ЛП составила $90,9\pm 9\%$ ($n = 11$), в то время как у пациентов, имеющих увеличение ЛП ($n = 5$), лечение было признано успешным лишь в 1 случае. ИУЛВ среди пациентов, вошедших в группу 4 и имеющих нормальные размеры ЛП, достоверно успешнее, чем в группах 2 и 3 ($p<0,05$), даже несмотря на малый объем выборки. Таким образом, именно у пациентов без увеличения размеров ЛП, но высоким максимальным количеством предсердных эктопий ИУЛВ может быть наиболее успешной.

Нарушение диастолической функции ЛЖ нередко предшествует снижению сократительной способности миокарда. При этом диастолическая дисфункция ЛЖ обуславливает гемодинамическую перегрузку ЛП за счет увеличения пред- и постна-

Таблица 2. Значение квартилей и медиан для показателей предсердной эктопической активности
Table 2. The quartiles and medians for the indicators of atrial ectopic activity

	ПЭ макс / PAC max	ПЭ ср / PAC mean
Нижняя квартиль / Lower quartile (V0,25)	5	1
Медиана / Median (V0,5)	14	3
Верхняя квартиль / Upper quartile (V0,75)	71	18

Примечание: ПЭ макс – максимальное количество предсердных экстрасистол в час; ПЭ ср – среднее количество предсердных экстрасистол в час;
Note: PAC max – maximum number of premature atrial contractions per hour; PAC mean – mean number of premature atrial contractions per hour.

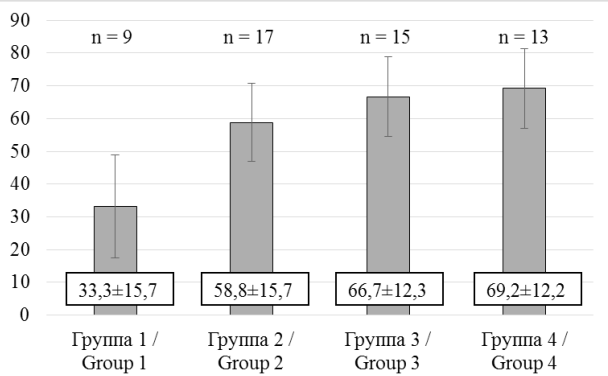


Рисунок 2. Зависимость эффективности лечения от среднего количества предсердных эктопических событий в час
Figure 2. Dependence of the treatment effectiveness on the mean number of the premature atrial contractions per hour

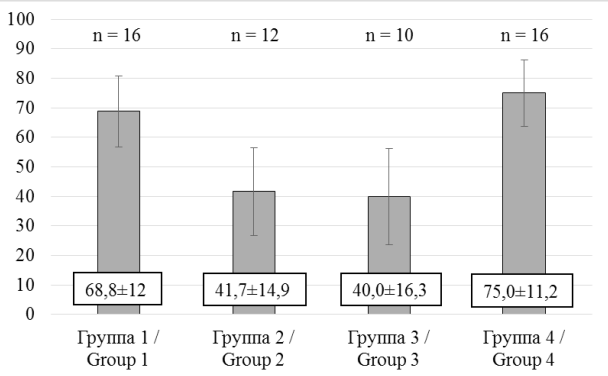


Рисунок 3. Зависимость эффективности лечения от максимального количества предсердных эктопических событий в час
Figure 3. Dependence of the treatment effectiveness on the maximum number of premature atrial contractions per hour

грузки, приводит к увеличению его размеров и, таким образом, становится одной из причин ремоделирования. Расширение ЛП является одним из признаков диастолической дисфункции ЛЖ и, в то же время, одним из наиболее доступных для исследования проявлением структурного ремоделирования. Достаточно хорошо известная ранее зависимость эффективности ИУЛВ от степени увеличения ЛП у пациентов исследуемых групп представлена на Рис. 4.

Согласно данным, представленным в этой диаграмме, наблюдается тенденция к снижению эффективности лечения по мере увеличения размеров ЛП. Очевидно, что из-за малой выборки эта тенденция находит свое подтверждение лишь при сравнении эффективности вмешательства между группой с выраженным увеличением ЛП и каждой из других групп: как и следовало ожидать, эффективность ИУЛВ у пациентов с большими размерами ЛП оказалась крайне низкой.

Для выявления признаков ремоделирования предсердий было бы интересно провести исследование показателя, характеризующего систолическую функцию ЛП, однако измерение ударного объема ЛП не является стандартной процедурой в рутинной клинической практике и не может быть использовано для достижения цели исследования. Поэтому для того, чтобы хотя бы косвенно оценить способность ЛП участвовать в диастолическом заполнении ЛЖ, в группу исследуемых показателей был включен ТМК, выявляемый при доплеровском исследовании. В рутинной кардиологической практике ТМК является наиболее доступным для исследования диастолической дисфункции ЛЖ. Зависимость эффективности лечения типа трансмитрального кровотока у пациентов исследуемых групп представлена на Рис. 5.

Как можно видеть, так же, как и для увеличения ЛП, наблюдается тенденция к снижению эффективности ИУЛВ по мере нарастания степени нару-

шения ТМК. При этом статистически достоверные различия отсутствуют лишь при сравнении эффективности лечения у пациентов с нормальным ТМК и I типом дисфункции, а также у пациентов со II и III типами дисфункции. Таким образом, тип ТМК можно полагать предиктором эффективности ИУЛВ.

С учетом результатов анализа зависимости эффективности ИУЛВ от исследуемых показателей складывается впечатление о необходимости совместного использования изученных количественных показателей предсердной эктопической активности и признаков диастолической дисфункции ЛЖ в рамках алгоритма для прогнозирования эффективности ИУЛВ. Для создания такого алгоритма был выполнен дискриминантный анализ. В качестве результирующей переменной принимался результат лечения, определенный в соответствии с критериями, изложенными выше. В анализ были введены 4 предсказательных показателя (ПЭмакс, ПЭСр, степень увеличения ЛП, ТМК), определенные в соответствии с предложенными ранее критериями в виде категориальных переменных. Их значения представлены в Табл. 3. Полученная в результате анализа дискриминантная функция рассчитывалась как значимая при $p < 0,05$ (95% уровень достоверности).

Полученная в результате анализа дискриминантная функция для прогнозирования эффективности ИУЛВ имеет вид:

$$DF = 0,742 \times \text{ПЭмакс} - 0,694 \times \text{ПЭСр} + 0,441 \times \text{Степень увеличения ЛП} + 0,820 \times \text{ТМК},$$

— где значения переменных соответствуют представленным в Табл. 3.

Центроиды групп имеют значения -0,88 для успешного лечения и 1,28 для неуспешного.

Данной формулой корректно описывается 85,2% всех проанализированных случаев. Чувствитель-

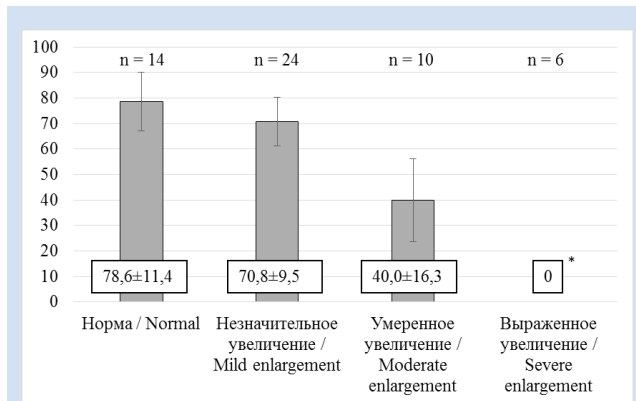


Рисунок 4. Зависимость эффективности лечения от степени увеличения левого предсердия

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с любой из других групп;

Figure 4. Dependence of the treatment effectiveness on the left atrial enlargement

Note: * – $p < 0.05$ for all study groups.

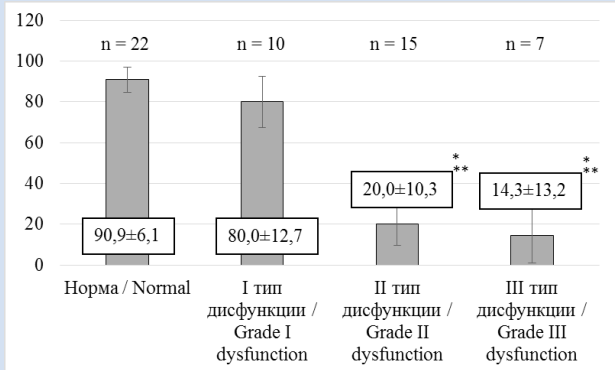


Рисунок 5. Зависимость эффективности лечения от типа трансмитрального кровотока

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой с нормальным ТМК; ** – $p < 0,05$ при сравнении с группой с I типом дисфункции;

Figure 5. Dependence of the treatment effectiveness on the mitral inflow signal (MIS) blood profile

Note: * – $p < 0.05$ in comparison with the group with normal MIS; ** – $p < 0.05$ in comparison with the group with grade I dysfunction.

ность полученной дискриминантной функции является высокой как для прогнозирования успеха ИУЛВ (87,5% корректных расчётов), так и для прогнозирования неуспеха вмешательства (81,8% корректных расчетов). Наиболее информативными в этом анализе признаками являются ТМК ($p < 0,01$) и степень увеличения ЛП ($p = 0,03$). Информативность показателей наджелудочковой эктопической активности на грани достоверности, не достигая ее критериев (для ПЭмакс $p = 0,05$, для ПЭСр $p = 0,07$).

Оценка меры успешного распределения на группы, и полезность дискриминантной функции были оценены при помощи коэффициентов канонической корреляции (Табл. 4). При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока.

Оценка значимости дискриминантной функции была проверена λ -статистикой Уилкса (Табл. 4) с подтверждением высокой достоверности. Учитывая значение канонического коэффициента корреляции второй функции (0,74), можно сделать вывод о существовании высокой связи между полученным значением функции и результатом лечения.

Обсуждение

Использование ранее исследованных методов прогнозирования эффективности контроля СР, как правило, требует применения редко используемых или малодоступных в широкой клинической практике методов обследования пациентов с ФП.

Настоящее исследование ориентировано на разработку алгоритма выбора тактики антиаритмического лечения, в основе которого лежат объективные критерии, выявляемые с помощью широко применяющихся методов: ХМ и рутинной ЭхоКГ. Результаты исследования показали, что показатель ПЭСр, как правило, фигурирующий в заключениях по результатам ХМ, не всегда дает возможность выявить «залпы» высокочастотной электрической активности в устьях легочных вен, в то время как значение показателя ПЭмакс более 70 в час можно рассматривать как предиктор успеха ИУЛВ у пациентов с нормальными размерами ЛП.

Полученные результаты оценки значения размеров ЛП для прогнозирования эффективности абляции в целом соответствуют данным литературы [12, 13] и позволяют считать выраженное увеличение ЛП предиктором крайне низкой эффективности абляции.

На основании полученных данных показано, что ТМК может рассматриваться в качестве независимого предиктора эффективности ИУЛВ, что соответствует результатам ранее опубликованных работ, в которых было показано снижение эффективности интервенционного лечения ФП у пациентов с другими признаками диастолической дисфункции ЛЖ [15, 16].

Для практической работы особое значение имеет разработанная дискриминантная функция. Она корректно описывает 87% всех проанализирован-

Таблица 3. Значения исследуемых переменных в категориальных шкалах для проведения дискриминантного анализа
Table 3. Values of categorial variables for the discriminant analysis

ПЭмакс / PAC max		ПЭСр / PAC mean		Степень увеличения ЛП / LA enlargement		ТМК / MIS	
Менее нижней квантили / Below lower quartile	1	Менее нижней квантили / Below lower quartile	1	Норма / Normal	0	Норма / Normal	0
От нижней квантили до медианы / From lower quartile to median	2	От нижней квантили до медианы / From lower quartile to median	2	Незначительное увеличение / mild enlargement	1	I тип дисфункции / grade I dysfunction	1
От медианы до верхней квантили / From median to upper quartile	3	От медианы до верхней квантили / From median to upper quartile	3	Умеренное увеличение / Moderate enlargement	2	II тип дисфункции / grade 2 dysfunction	2
Более верхней квантили / Above upper quartile	4	Более верхней квантили / Above upper quartile	4	Выраженное увеличение / Severe enlargement	3	III тип дисфункции / grade 3 dysfunction	3

Примечание: ПЭмакс – максимальное количество предсердных экстрасистол в час; ПЭСр – среднее количество предсердных экстрасистол в час; ЛП – левое предсердие; ТМК – трансмитральный кровоток;
Note: PAC max – maximum number of premature atrial contractions per hour; PAC mean - mean number of premature atrial contractions per hour; LA – left atrium; MIS – mitral inflow signal.

Таблица 4. Характеристика дискриминантных возможностей функции и определение её значимости методом λ -статистики Уилкса
Table 4. Characteristics of the discriminant score and its significance measured by the Wilks' lambda test

Собственное значение / Eigenvalue	Каноническая корреляция / Canonical correlation	λ Уилкса / Wilks' lambda	χ^2 -квадрат / χ^2	Степени свободы / degree of freedom	Значимость / Significance
1,17	0,74	0,459	38,843	4	<0,001

ных случаев. Ее точность высока для прогнозирования как успеха, так и неуспеха ИУЛВ. Степень увеличения ЛП и ТМК показали себя как наиболее информативные предикторы эффективности ИУЛВ. В сравнении с другими разработанными на настоящее время алгоритмами прогнозирования успеха интервенционного лечения ФП эта функция позволяет учитывать в принятии решения сведения об эктопической активности в предсердиях.

В числе существенных ограничений исследования следует отметить небольшой объем выборки, особенно в группах пациентов с выраженным увеличением ЛП, а также сочетанием нормальных размеров ЛП и значением показателя ПЭмакс более 70 в час.

Заключение

1. Показатель ПЭмакс более 70 в час можно считать предиктором успеха ИУЛВ у пациентов с нормальными размерами ЛП.

Информация об авторах

Трегубов Алексей Викторович, младший научный сотрудник научно-педагогического отдела научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор научно-педагогического отдела научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

ТАВ – создание концепции и дизайна исследования, набор данных, их анализ и интерпретация, написание статьи;

ШЮВ – создание концепции и дизайна исследования, редакция статьи.

2. Выбор тактики лечения достоверно зависит от степени увеличения ЛП и ТМК.

3. Применение полученной дискриминантной функции позволяет выбрать оптимальный способ контроля СР у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в зависимости от данных ХМ и ЭхоКГ.

4. Чувствительность полученной дискриминантной функции является высокой как для прогнозирования успеха ИУЛВ, так и для прогнозирования неуспеха вмешательства.

Конфликт интересов

А.В. Трегубов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Шубик заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Tregubov Alexey V., research assistant at the Research and Education Department, Scientific-Clinical and Educational Centre “Cardiology”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, St. Petersburg, Russian Federation;

Shubik Yuri V., PhD, Professor at the the Research and Education Department, Scientific-Clinical and Educational Centre “Cardiology”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, St. Petersburg, Russian Federation.

Author Contribution Statement

TAV – study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, manuscript writing;

ShYuV – study concept and design, approval of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012; 2; 5-13.

2. Kennel W., Wolf P., Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*; 1998; 82: 2N-9N.

3. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010; 4: 17-22.

4. Zoni-Berisso M., Lercani F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*. 2014; 6: 213-220.

5. Wolf P.A., Kannel W.B., McGee D.L. et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham

study. *Stroke*. 1983; 14(5): 664-7.

6. Ревитшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ). В кн: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Изд. ВНОА, М; 2017: 464-701.

7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962 doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

8. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in

the pulmonary veins. *NEJM* 1998; 339: 659-666

9. Nattel S., Burstein B., Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2008; 1: 62-73 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>

10. Coutiño H.E., Abugattas J.P., Levinstein M. et al. Role of the burden of premature atrial contractions during the blanking period following second-generation cryoballoon ablation in predicting late recurrences of atrial arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 49(3): 329-335 doi: 10.1007/s10840-017-0270-6. Epub 2017 Jul 6.

11. Peters D.C., Wylie J.V., Hauser T.H. et al. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of postprocedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 308-316.

12. Zhuang J., Wang Y., Tang K. et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* 2012; 14: 638-645.

13. Balk E.M., Garlitski A.C., Alsheikh-Ali A.A. et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21(11): 1208-1216.

14. Jais P., Peng J.T., Shah D.C. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11: 623-625.

15. Cha Y.M., Wokhlu A., Asirvatham S.J. et al. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4: 724-732.

16. Masuda M., Fujita M., Iida O. et al. An E/e' ratio on echocardiography predicts the existence of left atrial low-

voltage areas and poor outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2017 Jun 22. doi: 10.1093/europace/eux119. [Epub ahead of print]

17. Wójcik M., Berkowitsch A., Greiss H et al. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circ J* 2013; 77: 2271-2279.

18. Kornej J., Hindricks G., Shoemaker M.B. et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol*. 2015; 104: 871-876.

19. Schmidt E.U., Schneider R., Lauschke J. et al. The HATCH and CHA2DS 2-VASc scores. Prognostic value in pulmonary vein isolation. *Herz*. 2014; 39(3): 343-8 doi: 10.1007/s00059-013-3835-x. Epub 2013 May 18.

20. Canpolat U., Aytemir K., Yorgun H., et al. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int. J. Cardiol*. 169, 201-206 (2013).

21. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7(2): 79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014

22. Appleton Ch.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.

23. Тихоненко В.М., Тулинцева Т.Э., Лышова О.В. и др. Нарушения ритма и проводимости сердца у здоровых лиц. *Вестник аритмологии*. 2018; 91: 11-19.

24. Southall D., Johnston F., Shinebourne E., Johnston P. 24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Brit Heart J*. 1981; 45: 281-291.

REFERENCES

1. Filatov A. G., Tarashvili Je. G. J. Epidemiologija i social'naja znachimost' fibrilljacji predserdij. *Annaly aritmologii*. 2012; 2: 5-13. (In Russian)

2. Kennel W., Wolf P., Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*; 1998; 82: 2N-9N.

3. Kolbin A.S., Tatarskij B.A., Biserova I.N. i dr. Social'no-jekonomichekoe bremja mercatel'noj aritmii v Rossijskoj Federacii. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2010; 4: 17-22 (In Russian).

4. Zoni-Berisso M., Lercani F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*. 2014; 6: 213-220.

5. Wolf P.A., Kannel W.B., McGee D.L. et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1983; 14(5): 664-7.

6. Revishvili A.Sh., Shljahto E.V., Sulimov V.A. i dr. Diagnostika i lechenie fibrilljacji predserdij (Rekomendacii RKO, VNOA, ASSH). V kn: *Klinicheskie rekomendacii po provedeniju jelektrofiziologicheskikh issledovanij, kateternoj abljacii i primeneniju implantiruemyh antiaritmicheskikh ustrojstv*. Izd. VNOA, Moscow; 2017: 464-701. (In Russian)

7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893-2962 doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

8. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *NEJM* 1998; 339: 659-666

9. Nattel S., Burstein B., Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2008; 1: 62-73 <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.754564>

org/10.1161/CIRCEP.107.754564

10. Coutiño H.E., Abugattas J.P., Levinstein M. et al. Role of the burden of premature atrial contractions during the blanking period following second-generation cryoballoon ablation in predicting late recurrences of atrial arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017; 49(3): 329-335 doi: 10.1007/s10840-017-0270-6. Epub 2017 Jul 6.

11. Peters D.C., Wylie J.V., Hauser T.H. et al. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of postprocedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 308-316.

12. Zhuang J., Wang Y., Tang K. et al. Association between left atrial size and atrial fibrillation recurrence after single circumferential pulmonary vein isolation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Europace* 2012; 14: 638-645.

13. Balk E.M., Garlitski A.C., Alsheikh-Ali A.A. et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21(11): 1208-1216.

14. Jais P., Peng J.T., Shah D.C. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11: 623-625.

15. Cha Y.M., Wokhlu A., Asirvatham S.J. et al. Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4: 724-732.

16. Masuda M., Fujita M., Iida O. et al. An E/e' ratio on echocardiography predicts the existence of left atrial low-voltage areas and poor outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*. 2017 Jun 22. doi: 10.1093/europace/eux119. [Epub ahead of print]

17. Wójcik M., Berkowitsch A., Greiss H et al. Repeated

catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circ J.* 2013; 77: 2271–2279.

18. Kornej J., Hindricks G., Shoemaker M.B. et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.* 2015; 104: 871–876.

19. Schmidt E.U., Schneider R., Lauschke J. et al. The HATCH and CHA2DS 2-VASc scores. Prognostic value in pulmonary vein isolation. *Herz.* 2014; 39(3): 343-8 doi: 10.1007/s00059-013-3835-x. Epub 2013 May 18.

20. Canpolat U., Aytemir K., Yorgun H., et al. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int. J. Cardiol.* 169, 201–206 (2013).

21. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al.

Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7(2): 79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014

22. Appleton Ch.P., Hatle L.K., Popp R.L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.

23. Tihonenko V.M., Tulinceva T.Je., Lyshova O.V. i dr. Narusheniya ritma i provodivosti serdca u zdorovyh lic. *Vestnik aritmologii.* 2018; 91: 11-19 (In Russian).

24. Southall D., Johnston F., Shinebourne E., Johnston P. 24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Brit Heart J.* 1981; 45: 281-291.

Для цитирования: А.В. Трегубов, Ю.В. Шубик. Холтеровское мониторирование и эхокардиография для прогнозирования эффективности изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 12-23. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-12-23

To cite: A.V. Tregubov, Y.V. Shubik. Holter monitoring and echocardiography for predicting the effectiveness of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 12-23. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-12-23



УДК 616.12-07

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-24-32

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АБЛАЦИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ТАХИ- БРАДИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.А. Арчаков¹✉, Р.Е. Баталов¹, С.Ю. Усенков¹, М.С. Хлынин¹, А.В. Сморгон¹,
С.В. Попов¹, В.Е. Бабокин²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

Основные положения

- Радиочастотная антральная изоляция легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, дополненная изоляцией задней стенки левого предсердия и линейным воздействием в области митрального истмуса, является эффективной процедурой при лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла, имплантированным электрокардиостимулятором и имеет преимущество перед фармакологическим подходом.
- Катетерная абляция является эффективной процедурой при лечении персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с дисфункцией синусового узла и сахарным диабетом 2-го типа.
- Уровень гликированного гемоглобина не влияет на развитие рецидива фибрилляции предсердий после катетерного вмешательства.

Цель

Изучение эффективности катетерного лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), сахарным диабетом 2-го типа (СД) и синдромом слабости синусового узла (СССУ), корригированного электрокардиостимулятором (ЭКС).

Материалы и методы

В исследование включено 56 пациентов с персистирующей формой ФП и СССУ, средний возраст $67,7 \pm 10,7$ лет, из них 34 (60%) женщины. Всем пациентам был имплантирован двухкамерный ЭКС с функцией удаленного мониторинга. Пациенты разделены на две группы. В первую вошел 31 больной, средний возраст – $67,3 \pm 9,6$ года, во вторую – 25, средний возраст – $72,6 \pm 9,9$ года, 22 (39,2%) пациента – с СД 2-го типа. Пациентам первой группы через 2-3 дня после имплантации ЭКС проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование и РЧА устьев легочных вен, задней стенки, митрального истмуса. Во второй группе пациенты получали антиаритмическую терапию.

Результаты

Рецидив ФП до 6 месяцев наблюдения у пациентов первой группы зарегистрирован в трех случаях (9%), а эффективность РЧА ФП после года составила 55% ($n = 17$). У четверти больных ($n = 8$) наблюдались короткие пароксизмы ФП, которые купировались самостоятельно и не ощущались пациентами. Во второй группе пароксизмы ФП отсутствовали в течение года у 5 пациентов (21%) ($X^2 = 5,52$, $p = 0,02$). В качестве антиаритмической терапии у них использовался амиодарон. У остальных зарегистрированы пароксизмы ФП и у 10 (40%) в связи с частыми приступами потребовалась смена препарата. Количество госпитализаций у пациентов обеих групп по поводу пароксизмов аритмии составило 16% и 52% соответственно ($X^2 = 4,15$, $p = 0,04$). Анализ влияния доли стимуляции предсердий и желудочков на развитие рецидива ФП не показал статистической достоверности (для стимуляции предсердий – $X^2 = 0,01$, $ss = 1$, $p = 0,90$, для желудочков – $X^2 = 0,15$, $ss = 1$, $p = 0,69$). У 10 пациентов (45%) с СД после РЧА в течение года наблюдения не зарегистрировано ни одного пароксизма ФП.

Для корреспонденции: Арчаков Евгений Александрович, e-mail: aea_cardio@mail.ru; адрес: 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская 111а

Corresponding author: Archakov Evgeny A., e-mail: aea_cardio@mail.ru; address: Russian Federation, 634012, Tomsk, 111a, Kievskaya St.

Закключение	Полученные результаты катетерного лечения пациентов с персистирующей формой ФП в сочетании с CCCY, скорригированного имплантацией ЭКС, и СД свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности, а также подтверждают его преимущество перед фармакологическим подходом.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий • Синдром слабости синусового узла • Сахарный диабет • Катетерная абляция

Поступила в редакцию: 03.04.18; поступила после доработки: 23.05.18; принята к печати: 06.06.18

EFFICACY OF CATHETER ABLATION FOR PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS PRESENT WITH TACHY-BRADY SYNDROME

E.A. Archakov¹✉, R.E. Batalov¹, S.Yu. Usenkov¹, M.S. Khlynin¹, A.V. Smorgon¹, S.V. Popov¹, V.E. Babokin²

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111A Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2 Schepkina St., Moscow, Russian Federation, 129110

Highlights

- Pulmonary vein antrum isolation confirmed by entrance and exit block and concomitant posterior left atrial wall isolation and mitral isthmus linear ablation is an effective treatment approach for persistent atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome who underwent pacemaker implantation and is superior to pharmacological approach.
- Catheter ablation is an effective procedure to treat persistent atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome and type 2 diabetes mellitus.
- Glycated hemoglobin levels do not affect the development of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation.

Aim	To estimate the efficacy of catheter ablation in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) present with atrial fibrillation and sick sinus syndrome (SSS) undergoing permanent pacemaker implantation.
Methods	56 patients (34 females) with persistent AF and SSS were enrolled in the study. The mean age of patients was 67.7±10.7 years. Dual chamber cardiac pacemaker with remote monitoring function were implanted in all patients. All the patients were assigned to two groups: Group 1 comprised 31 patients aged 67.3±9.6 years, and Group 2 comprised 25 patients aged 72.6±9.9 years, including 22 (39.2%) diabetic patients. 2-3 days after pacemaker implantation, group 1 patients underwent intracardiac electrophysiology study and RFA of the pulmonary vein ostia, mitral isthmus and the left atrial posterior wall. Group 2 patients received antiarrhythmic drug therapy.
Results	3 patients (9%) in Group 1 had recurrent AF within the 6-month follow-up. The efficacy of the RFA for AF was 55% (n = 17) 1 year after the indexed hospitalization. 8 patients had short paroxysmal attacks which gradually lessened and stopped after. 5 patients (21%) in Group 2 did not have any AF paroxysms within the 1-year follow-up ($X^2 = 5.52$, $p = 0.02$). All these patients received amiodarone as antiarrhythmic drug therapy, whereas the others had paroxysmal attacks. Frequent attacks in 10 patients (40%) led to a change in antiarrhythmic drug use. Hospital readmission rates for AF were 16% and 52%, respectively ($X^2 = 4.15$, $p = 0.04$). The impact of atrial and ventricular stimulation on the development of recurrent AF was statistically insignificant (atrial stimulation – $X^2 = 0.01$, $cc = 1$, $p = 0.90$; ventricular stimulation – $X^2 = 0.15$, $cc = 1$, $p = 0.69$). None paroxysmal attacks were recorded in 10 diabetic patients (45%) after the RFA within the 1-year follow-up.
Conclusion	Catheter ablation for persistent AF and SSS treated with permanent pacemakers

is highly effective and safe method. In addition, it is superior to pharmacological approach. The presence of T2D likely did not significantly affect the efficacy of RFA for persistent form of AF.

Keywords Atrial fibrillation • Sick sinus syndrome • Diabetes mellitus • Catheter ablation

Список сокращений

ЛЖ	– левый желудочек	СССУ	– синдром слабости синусового узла
ЛП	– левое предсердие	ФП	– фибрилляция предсердий
РЧА	– радиочастотная абляция	ХМ-ЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
СД	– сахарный диабет	ЭКС	– электрокардиостимулятор

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных аритмий сердца. По данным некоторых источников, ФП ассоциирована с двукратным повышением риска смертности от всех причин среди женщин и 1,5-кратным – у мужчин. Известно также, что наличие ФП связано с прогрессированием сердечной недостаточности, частым развитием тромбоэмболических осложнений, деменции [1]. Все это в совокупности приводит не только к снижению качества жизни пациентов, но и к значительным экономическим затратам системы здравоохранения.

Различные структурные заболевания сердца, гипертония, сахарный диабет (СД) могут быть ответственны за развитие фиброза и ремоделирования миокарда предсердий, что, в свою очередь, может привести к появлению ФП [2]. Кроме того, метаболические изменения при СД, развивающиеся благодаря эндогенной гиперинсулинемии, приводят к эндотелиальной дисфункции и поражению симпатической и парасимпатической иннервации сердца [3]. Диабетическая нейропатия и ремоделирование миокарда предсердий обуславливают уменьшение скорости проведения импульса и служат субстратом для возникновения различных нарушений ритма сердца [4].

Достаточно часто в клинической практике ФП сочетается с синдромом слабости синусового узла (СССУ). Симптомная брадикардия требует имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). Влияние постоянной стимуляции сердца в различных режимах на течение ФП оценивалось в нескольких крупных исследованиях – DANISH-I Trial, DANISH-II Trial, Pac-A-Tach Trial, STOPP, Danish Pacemaker Register, DAVID TRIAL, MOST [5]. Все они показали, что стимуляция усугубляет течение ФП, способствует прогрессированию аритмии, это проявляется учащением пароксизмов и переходом в постоянную форму. Carsten W. и соавт. продемонстрировали, что асинхронная желудочковая стимуляция у пациентов приводит либо к появлению, либо к усугублению течения ФП, из-за различных механизмов: увеличения давления в предсердиях, вызывающего их перерастяжение и обратный поток в легочных венах,

митральной регургитации, снижения коронарного кровотока, неблагоприятных нейроэндокринных реакций и т.д. Однако в рандомизированных много-центровых исследованиях, сравнивающих стимуляцию VVI (R) и DDD (R), показано, что ФП возникает немного реже в двухкамерном режиме и, скорее всего, связано с ненужной желудочковой стимуляцией, которая часто встречается при двухкамерной стимуляции. Программирование режима AAI (R) превосходит двухкамерный режим, но пациентам с ФП и СССУ он противопоказан в связи с возможностью развития нарушения предсердно-желудочкового проведения [6].

Одним из относительно эффективных и безопасных способов лечения ФП является катетерная радиочастотная абляция (РЧА). По данным ведущих аритмологических центров, ее эффективность при персистирующей форме колеблется от 55 до 90% [7–9]. Катетерная техника изоляции вен с использованием циркулярного электрода Lasso, предложенная M. Haissaguerre, совершила революцию в лечении ФП [10]. Вторым значимым достижением послужило внедрение систем нефлюороскопического картирования, что позволило не только успешнее выполнять циркулярную абляцию устьев легочных вен и субстрата аритмии, но и значительно снизить лучевую нагрузку на пациента и врача.

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с ФП, СД 2-го типа и СССУ, скорректированного имплантацией ЭКС. В связи с этим, целью нашего исследования было изучение эффективности катетерного лечения у данной категории пациентов.

Материалы и методы

Проводимое исследование базировалось на этических принципах Хельсинкской декларации. Дизайн исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт кардиологии». Все пациенты дали письменное информированное согласие до включения в исследование.

В исследование включены 56 пациентов с пер-

систирующей формой ФП и СССУ, средний возраст 67,7±10,7 лет, из них 34 (60%) женщины. Клиническая характеристика представлена в таблице.

Медиана длительности анамнеза ФП составила 4 (2–6,5) лет. Всем пациентам выполнялось клиническое обследование, включавшее в себя сбор анамнеза, осмотр, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию. Диагноз СССУ был установлен по комплексу данных: ХМ-ЭКГ, клинически значимой брадикардии или паузам в ритме сердца более 3 с. Всем пациентам был имплантирован двухкамерный ЭКС с функцией удаленного мониторинга. В дальнейшем всем больным назначалась антиаритмическая терапия (Таблица): 17 пациентов получали амиодарон, 16 – соталол, 5 – пропафенон, 8 – бетаблокаторы и 1 пациент – лаппаконитина гидробромид, и антикоагулянтная терапия. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую вошел 31 больной, средний возраст которых составил 67,3±9,6 года, во вторую – 25, средний возраст – 72,6±9,9 года (p = 0,07). Пациентам первой группы через 2–3 дня после имплантации ЭКС проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование и РЧА устьев легочных вен, задней стенки, митрального истмуса. Процедуру выполняли по общепринятой методике. Использовали электрод NaviStar Thermocool (Biosense Webster, USA), с помощью которого выполнялись трехмерная реконструкция левого предсердия (ЛП) и абляция, а также циркулярный двадцатиполосный электрод Lasso (Biosense Webster, USA). Абляцию проводили с контролем по мощности – 50 °С и максимальной мощностью 45 Вт с применением орошения со скоростью 17 мл / мин. Помимо антральной изоляции легочных вен, дополнительно наносились линейные воздействия по крыше ЛП между верхними легочными венами, по задней стенке, а также на митральном истмусе (Рис. 1). При необходимости синусовый ритм восстанавливался электрической кардиоверсией.

В группу больных, которым проводилась РЧА, вошли 22 пациента с СД 2-го типа. У них во время госпитализации исследовался уровень гликированного гемоглобина, который составил в среднем 6,6±0,54%. Данный показатель – величина непостоянная и может меняться в зависимости от многих факторов: контроля гликемии, соблюдения диеты, приема сахароснижающих препаратов. В группе исследования встречались больные с уровнем гликированного гемоглобина от 5,8% до 7,4%. Учитывая различия пациентов по уровню этого показателя, целесообразно оценить его влияние на эффективность РЧА.

Через 2 дня после операций пациентам обеих групп была активирована система удаленного мониторинга и выдан трансмисмиттер. Для оценки эф-

фективности проведенного лечения использовали объективные критерии – данные, полученные с имплантируемых устройств, сообщения о возникновении предсердной тахикардии, ежемесячные эндограммы. Поводом для госпитализации были пароксизмы ФП, не купированные на догоспитальном этапе, предсердная тахикардия, требующая

Таблица. Клиническая характеристика пациентов
Table. Clinical characteristics of the study population

Показатель / Parameter	
Мужчины/женщины, n (%) / Men/women, n (%)	22/34 (40/60)
ИБС / CAD, n (%)	38 (67,8)
ГБ / АН, n (%)	16 (28,6)
Миокардит / Myocarditis, n (%)	1 (1,7)
Идиопатическая ФП, n (%) / Idiopathic AF, n (%)	1 (1,7)
Длительность анамнеза ФП / Duration of AF	4 (2–6,5) лет
СД, n (%) / DM, n (%)	22 (39,2)
Гликированный гемоглобин у пациентов с СД, % / Glycated hemoglobin in diabetic patients, %	6,6±0,54
ХСН / CHF	
I, n (%)	16 (28,5)
II, n (%)	33 (59)
III, n (%)	5 (8,9)
Размер ЛП, n (%) / LA size, n (%)	42,2±3,8
ФВ ЛЖ / LVEF	65,7±5,2
ГЛЖ, n (%) / LVH, n (%)	19 (33,9)
Антиаритмическая терапия во время госпитализации / Antiarrhythmic drug therapy during hospitalization:	
Амиодарон, n (%) / Amiodarone, n (%)	17 (30,3)
Соталол, n (%) / Sotalolol, n (%)	16 (28,5)
Пропафенон, n (%) / Propafenone, n (%)	5 (8,9)
Бетаблокаторы, n (%) / Beta blockers, n (%)	8 (14,3)
Лаппаконитина гидробромид, n (%) / Lappaconitine hydrobromide, n (%)	1 (1,8)
Антикоагулянты, n (%) / Anticoagulants, n (%)	56 (100)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка;
Note: CAD – coronary artery disease; АН – arterial hypertension; AF – atrial fibrillation; DM – diabetes mellitus; LA – left atrium; CHF – chronic heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVH – left ventricular hypertrophy.

РЧА. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, кроме перечисленных параметров, оценивалась эффективность РЧА ФП в зависимости от показателя гликированного гемоглобина. Три месяца после РЧА считались «слепым» периодом, эффективность операции в этот период не оценивалась. Длительность наблюдения составила 12 месяцев, контрольные точки для выявления «ранних» и «поздних» рецидивов – 3–6 месяцев, 6–9 месяцев и 9–12 месяцев.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10,0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий

Шапиро-Уилка. Все результаты представлены средними с указанием стандартного отклонения ($M \pm m$), либо медианой и квантилями [$Me(Q1-Q3)$]. Достоверность различий между количественными признаками определяли по критерию t Стьюдента ($p < 0,05$), а по качественным признакам – по χ^2 Пирсона ($p < 0,05$). Корреляционная зависимость между показателями оценивалась с помощью логистической регрессии. Для оценки интенсивности риска в группах рассчитывали отношения шансов (OR) и доверительный интервал (CI).

Результаты

В течение всего срока наблюдения регистрировались данные с имплантируемых устройств, изменения параметров ЭКС, предсердные и желудочковые события. Ежемесячно изучались записи внутрисердечных электрограмм (Рис. 2).

Анализ полученной информации выявил, что рецидив ФП до 6 месяцев наблюдения у пациентов первой группы зарегистрирован в трех случаях (9%), а эффективность РЧА ФП после года составила 55% ($n = 17$) (Рис. 3). Эти пациенты не имели ни одного пароксизма ФП в течение года после операции. У четверти больных ($n = 8$) наблюдались короткие пароксизмы ФП, которые купировались самостоятельно и не ощущались пациентами. У одного пациента (3%) выявлена предсердная тахикардия, потребовавшая госпитализации и повторной РЧА. Во второй группе пароксизмы ФП отсутствовали в течение года у 5 пациентов (21%) ($X^2 = 5,52$, $p = 0,02$). В качестве антиаритмической терапии у них использовался амиодарон. У остальных зарегистрированы пароксизмы ФП и у 10 (40%) в связи

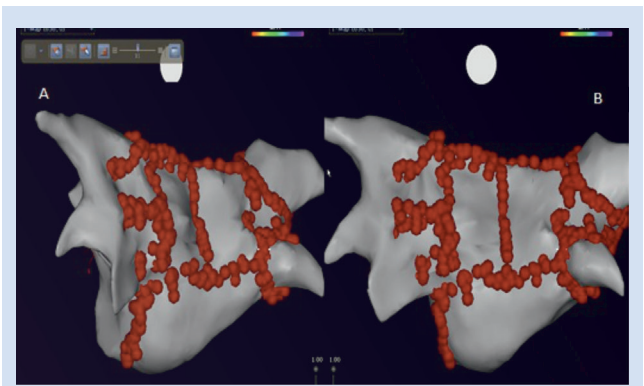


Рисунок 1. Трехмерная реконструкция левого предсердия во время электрофизиологического исследования (FAM-технология)

Примечания: Антральная изоляция легочных вен, линейные воздействия по крыше ЛП, задней стенке и на митральном истмусе. А – ЛП, левая косая позиция; В – ЛП, вид сзади;

Figure 1. 3D reconstruction of the left atrium during electrophysiological studies (FAM technology)

Note: Antral isolation of pulmonary veins, linear effects on the LA roof, posterior wall and mitral isthmus. A – LA, left oblique; B – LA rear view.

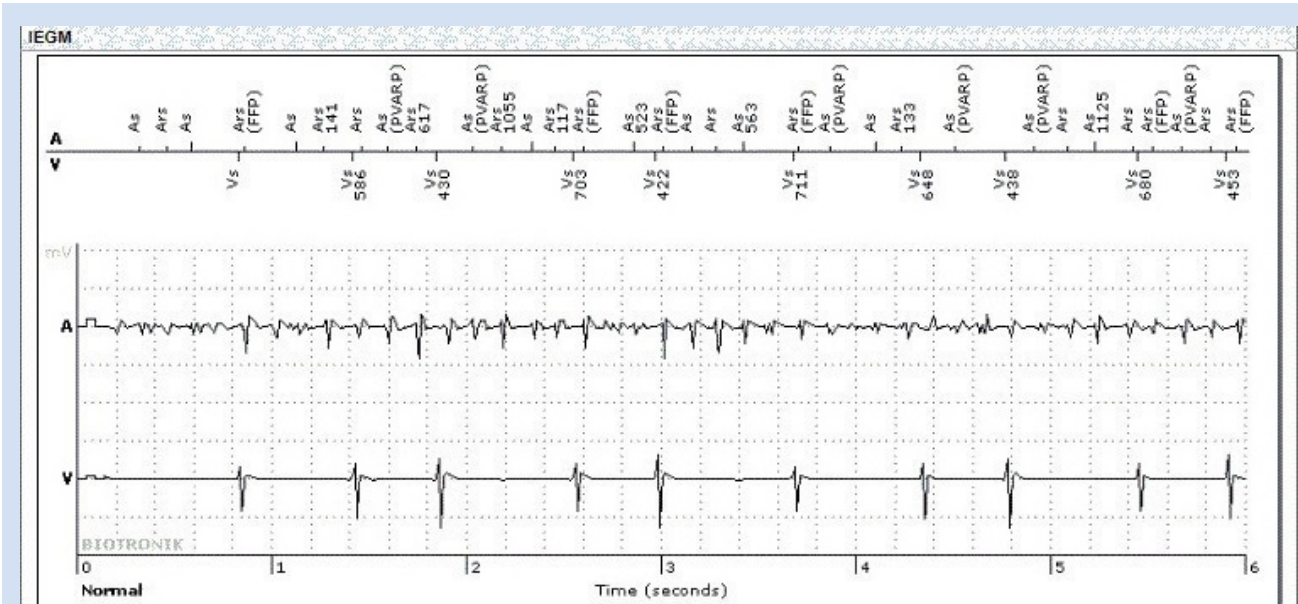


Рисунок 2. Фрагмент внутрисердечной электрограммы, полученной удаленно от пациента с рецидивом ФП после РЧА

Примечания: А – предсердный канал электрограммы, V – желудочковый канал. Сверху – маркерный канал с обозначением волн f (Ars, As) и комплексов QRS (Vs);

Figure 2. Remotely transmitted intracardiac electrogram of the patient with recurrent AF after RFA

Note: A - atrial channel, V - ventricular channel. A/V- marker channel with the designation of waves f (Ars, As) and QRS complexes (Vs).

с частыми приступами потребовалась смена препарата. Количество госпитализаций у пациентов обеих групп по поводу пароксизмов аритмии составило 16% и 52% соответственно ($X^2 = 4,15$, $p = 0,04$). Доля стимуляции предсердий в первой группе составила $52,4 \pm 28,8\%$, во второй – $44,0 \pm 23,6\%$ ($t = -1,2$, $ss = 54$, $p = 0,23$), желудочков – $20,5 \pm 24,8\%$ и $18,0 \pm 23,1\%$ соответственно ($t = -0,38$, $ss = 54$, $p = 0,70$). Анализ влияния доли стимуляции предсердий и желудочков на развитие рецидива ФП не показал статистической достоверности (для предсердной стимуляции $X^2 = 0,01$, $ss = 1$, $p = 0,90$, для желудочковой стимуляции $X^2 = 0,15$, $ss = 1$, $p = 0,69$). Кроме того, оценивались и другие факторы, способные повлиять на развитие рецидива ФП, – наличие ожирения, дислипидемии, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса ЛЖ, индекс массы тела. Статистически значимого критерия развития рецидива ФП выявлено не было.

Всем пациентам с СД ($n = 22$) выполнена РЧА ФП. Оценивалась эффективность РЧА у пациентов с СД и без СД. У 10 пациентов (45%) с СД после РЧА в течение года наблюдения не зарегистрировано ни одного пароксизма ФП (Рис.4). Статистически значимых различий между группами больных без и с СД получено не было ($X^2 = 0,15$, $p = 0,69$). Показатель отношения шансов развития рецидива ФП у пациентов с СД составил $OR = 1,457$, 95% CI 0,486–4,367, $p = 0,56$. Влияния уровня гликированного гемоглобина у пациентов с ФП и СССУ на эффективность катетерного вмешательства не обнаружено ($X^2 = 1,97$, $ss = 1$, $p = 0,16$).

Осложнением имплантации ЭКС в одном случае стал пневмоторакс (1,7%), потребовавший дренирования плевральной полости. Осложнение РЧА – постпункционная гематома бедра наблюдалась у 1 пациента (3,2%).

Обсуждение

Известно, что эффективность катетерного лечения аритмии зависит от многих факторов – вариантов аблации в ЛП, состояния миокарда, а так-

же опыта хирурга. По разным данным, в среднем показатели эффективности аблации персистирующей формы ФП составляют 55–90% [7–9]. Так, по результатам Y. Osaka и соавт., рецидив ФП не наблюдался в течение 5 лет у пациентов с имплантированным ЭКС в 40,6% случаев при однократном проведении РЧА и 60,9% – после нескольких процедур [11]. В нашем случае эффективность РЧА у пациентов с имплантируемым ЭКС составила 55%. Отличия, вероятно, связаны с продолжительностью наблюдения за пациентами. Немаловажную роль в подобной работе играет способ наблюдения за пациентами и оценки эффективности катетерного лечения. По данным Е.А. Покушалова и соавт., эффективность после первичной процедуры аблации персистирующей ФП, которая оценивалась с помощью непрерывного подкожного мониторинга аппаратом Reveal XT (Medtronic Inc., US), составила 48% [12]. Не менее эффективным является использование функции удаленного мониторинга, который позволяет также достоверно отследить изменения ритма сердца пациента. Кроме того, с ее помощью можно оценить долю стимуляции камер сердца. В исследовании не выявлено корреляции между количеством предсердной и желудочковой стимуляции и развитием рецидива ФП после РЧА. Учитывая эти данные, а также преимущества РЧА перед фармакологическим подходом, инвазивная процедура является более предпочтительным способом лечения ФП у данной категории пациентов.

Медикаментозная тактика ведения пациентов, по нашим данным, является намного менее эффективной и может быть предложена пациентам лишь в определенных случаях, таких, как наличие противопоказаний для РЧА, либо отказ пациента от вмешательства. У этой тактики существует большое количество ограничений, например, скудный выбор антиаритмических препаратов, высокий риск развития побочных эффектов, требующих их отмены.

В литературе описано немало примеров сочетания диабетической кардиальной автономной ней-

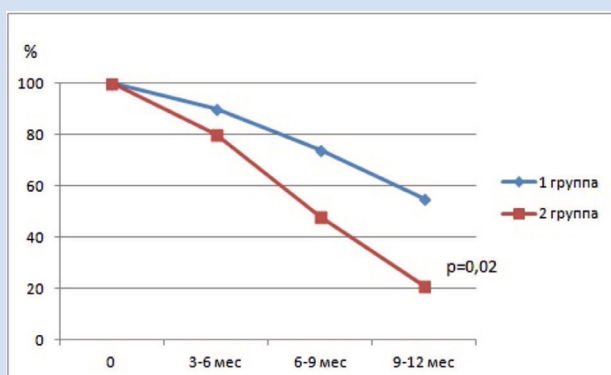


Рисунок 3. Свобода от аритмии у пациентов двух групп после РЧА ФП

Figure 3. Freedom from arrhythmia in both study groups after RFA for AF

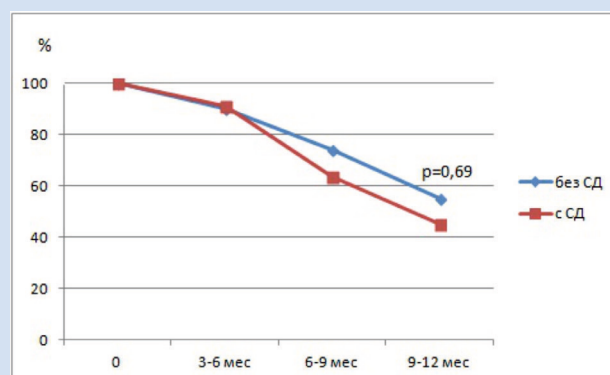


Рисунок 3. Свобода от аритмии после РЧА ФП у пациентов с СД и без СД

Figure 3. Freedom from arrhythmia in diabetic and nondiabetic patients after RFA for AF

ропатии с ФП, однако полностью механизмы, происходящие в миокарде на фоне СД, до настоящего времени не изучены [3]. Исследователи склоняются к версии о влиянии нарушения углеводного обмена на возникновение электрофизиологического дисбаланса вследствие фиброза [3, 4, 13]. В исследовании оценено влияние уровня гликированного гемоглобина на эффективность катетерного лечения. Показано, что в целом успех РЧА ниже у больных с сахарным диабетом, однако не зависит от уровня гликированного гемоглобина. Такой результат может быть связан с тем, что пациенты, включенные в исследование, получали адекватную сахароснижающую терапию, ежедневно контролировали уровень гликемии.

Заключение

Полученные результаты катетерного лечения пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с синдромом слабости синусового узла, корригированного имплантацией электрокардиостимулятора, свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности, а также

подтверждают его преимущество перед фармакологическим подходом. Доля стимуляции предсердий и желудочков не влияет на развитие рецидива ФП. Уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2-го типа не оказывает влияния на эффективность аблации персистирующей формы ФП.

Конфликт интересов

Е.А. Арчаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Е. Баталов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Ю. Усенков заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Хлынин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Сморгон заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Попов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Бабокин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Арчаков Евгений Александрович, аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

Баталов Роман Ефимович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник отделения функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

Усенков Станислав Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

Бабокин Вадим Егорович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения кардиохирургии Государственного

Author Information Form

Archakov Evgeny A., PhD student at the Cardiac Surgery Department for the Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Batalov Roman E., PhD, senior researcher at the Cardiac Surgery Department for the Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Popov Sergey V., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Cardiac Surgery Department for the Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Smorgon Andrey V., research assistant at the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Usenkov Stanislav Yu., PhD, interventional cardiologist at the Cardiac Surgery Department for the Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Babokin Vadim E., PhD, Head of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute

бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация;

Хлынин Михаил Сергеевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация.

(MONIKI), Moscow, Russian Federation;

Khlynin Mikhail S., PhD, researcher at the Cardiac Surgery Department for the Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

AEA – набор клинического материала, статистическая обработка, написание статьи;

BPE – набор материала, анализ клинических результатов, их интерпретация, написание статьи;

PCB – теоретическое и клиническое обоснование, интерпретация результатов, написание статьи;

SAB – набор материала, статистическая обработка, интерпретация результатов, написание статьи;

UCЮ – набор материала, интерпретация результатов, написание статьи;

BVE – теоретическое и клиническое обоснование, интерпретация результатов, написание статьи;

ХМС – теоретическое и клиническое обоснование, интерпретация результатов, написание статьи.

Author Contribution Statement

AEA – data collection, statistical analysis, manuscript writing;

BRE – data collection, analysis of clinical outcomes, interpretation of data, manuscript writing;

PSV – theoretical and clinical relevance of the study concept and design, interpretation of data, manuscript writing;

SAV – data collection, statistical analysis, interpretation of data, manuscript writing;

USYu – data collection, interpretation of data, manuscript writing;

BVE – theoretical and clinical relevance of the study concept and design, interpretation of data, manuscript writing;

KhMS – theoretical and clinical relevance of the study concept and design, interpretation of data, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach the euro heart survey on atrial fibrillation. *CHEST*. 2010; 137: 263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584

2. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: STT, 2013; 484 с.

3. Канорский С.Г., Канорская Ю.С. Фибрилляция предсердий у больных с сахарным диабетом 2-го типа: особенности развития и противоречивой терапии. *Кардиология*. 2010; 50 (7): 38–42.

4. Rutter M. K., Parise H., Benjamin E.J., Levy D., Larson M.G., Meigs J.B. et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 448–454.

5. Sharma A.D., Rizo-Patron C., Hallstrom A.P., O'Neill G.P., Rothbart S., Martins J.B. et al. DAVID Investigators Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial. *Heart Rhythm*. 2005; 2:830–834.

6. Carsten W. The role of pacing mode in the development of atrial fibrillation. *Europace*. 2006; 8(2): 89–95. DOI: 10.1093/europace/euj038.

7. Augello G., Vicedomini G., Saviano M., Crisa S., Mazzone P., Ornago O. et al. Pulmonary vein isolation after circumferential pulmonary vein ablation: comparison between Lasso and three-dimensional electroanatomical assessment of complete electrical disconnection. *Heart Rhythm*. 2009; 6(12):1706–13. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.008

8. Yu H.T., Shim J., Park J., Kim I.S., Kim T.H., Uhm J.S. et al. Pulmonary Vein Isolation Alone Versus Additional

Linear Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation Converted to Paroxysmal Type With Antiarrhythmic Drug Therapy: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10(6). pii: e004915. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004915.

9. Kettering K., Yim DH, Gramley F. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation : Circumferential pulmonary vein ablation: beneficial effect of an additional linear lesion at the roof of the left atrium on the long-term outcome. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2017; 5(3):75–82. doi: 10.1007/s00399-017-0519-x

10. Haissaguerre M., Marcus F.I., Fischer B., Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Sep 1994; 5(9):743–751.

11. Osaka Y., Takigawa M., Takahashi A., Takahashi A., Kuwahara T., Okubo K., Takahashi Y. et al. The proportion of asymptomatic recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with a pacemaker for sick sinus syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2017; 125–131. doi: 10.1016/j.ipej.2017.07.009

12. Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., Стенин И.Г., Якубов А.А. и др. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования. *Вестник аритмологии*. 2011; 63: 5–11.

13. Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A., Sagara K., Takamura M., Takata S. et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:890–894. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00528.x

REFERENCES

1. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and

thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach the euro heart survey on atrial fibrillation.

CHEST. 2010; 137: 263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584

2. Tatarskij B.A., Batalov R.E., Popov S.V. Fibrilljacija predserdij: patofiziologicheskie podhody k vyboru antiaritmicheskoj terapii. Tomsk: STT, 2013; 484 (In Russian)

3. Kanorskij S.G., Kanorskaja Ju.S. Fibrilljacija predserdij u bol'nyh s saharnym diabetom 2-go tipa: osobennosti razvitija i protivorecedivnoj terapii // Kardiologija . 2010; 50(7): 38–42 (In Russian).

4. Rutter M. K., Parise H., Benjamin E.J., Levy D., Larson M.G., Meigs J.B. et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. Circulation. 2003; 107: 448–454.

5. Sharma A.D., Rizo-Patron C., Hallstrom A.P., O'Neill G.P., Rothbart S., Martins J.B. et al. DAVID Investigators Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial. Heart Rhythm. 2005; 2:830–834.

6. Carsten W. The role of pacing mode in the development of atrial fibrillation. Europace. 2006; 8(2): 89–95. DOI: 10.1093/europace/euj038.

7. Augello G., Vicedomini G., Saviano M., Crisa S., Mazzone P., Ornago O. et al. Pulmonary vein isolation after circumferential pulmonary vein ablation: comparison between Lasso and three-dimensional electroanatomical assessment of complete electrical disconnection. Heart Rhythm. 2009; 6(12):1706–13. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.09.008

8. Yu H.T., Shim J., Park J., Kim I.S., Kim T.H., Uhm J.S. et al. Pulmonary Vein Isolation Alone Versus Additional Linear Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation

Converted to Paroxysmal Type With Antiarrhythmic Drug Therapy: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017; 10(6). pii: e004915. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004915.

9. Kettering K, Yim DH, Gramley F. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation : Circumferential pulmonary vein ablation: beneficial effect of an additional linear lesion at the roof of the left atrium on the long-term outcome. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2017; 5(3):75–82. doi: 10.1007/s00399-017-0519-x

10. Haissaguerre M., Marcus F.I., Fischer B., Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. J Cardiovasc Electrophysiol. Sep 1994; 5(9):743–751.

11. Osaka Y., Takigawa M., Takahashi A., Takahashi A., Kuwahara T., Okubo K., Takahashi Y. et al. The proportion of asymptomatic recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with a pacemaker for sick sinus syndrome. Indian Pacing Electrophysiol J. 2017: 125–131. doi: 10.1016/j.ipej.2017.07.009

12. Elesin D.A., Romanov A.B., Turov A.N., SHabanov V.V., Stenin I.G., YAkubov A.A. et al. Radiofrequency ablation of paroxysmal and long-lasting persistent atrial fibrillation: 1-year period of observation by continuous subcutaneous monitoring. Vestnik aritmologii. 2011; 63: 5–11 (In Russian).

13. Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A., Sagara K., Takamura M., Takata S. et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006; 17:890–894. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00528.x

Для цитирования: Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков, М.С. Хлынин, А.В. Сморгон, С.В. Попов, В.Е. Бабокин. Эффективность абляции персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом тахи-бради и сахарным диабетом 2-го типа. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 24-32. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-24-32

To cite: E.A. Archakov, R.E. Batalov, S.Yu. Usenkov, A.V. Smorgon, M.S. Khlynin, S.V. Popov, V.E. Babokin. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus present with tachy-brady syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (3): 24-32. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-24-32

УДК 616.12-008-085.06

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ NO-СИНТАЗЫ, РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА-1 И NADPH-ОКСИДАЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬЮ ХИМИОТЕРАПИИ

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов^{2✉}, А.А. Попова², Е.Н. Березикова², Е.В. Гракова¹,
М.Н. Неупокоева², А.М. Валеева², Ш.М. Тулеутаев³, К.В. Копьева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012; ²Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047;

Основные положения

- Данное исследование выявило генетические предикторы повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении полихимиотерапии с использованием антрациклинов.
- Генетическое тестирование прогнозирует повреждение миокарда, прежде чем дисфункция миокарда проявится эхокардиографически, и до того, как появятся клинические симптомы сердечной недостаточности, что позволяет онкологам корректировать химиотерапевтические режимы еще до начала лечения опухолевого заболевания и/или позволяет кардиологам профилактировать развитие повреждения миокарда.

Цель

Изучить клинико-генетические аспекты влияния полиморфных вариантов генов эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*), рецептора эндотелина-1 типа А (*EDNRA*) и *NADPH*-оксидазы на развитие кардиотоксического ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности при терапии антрациклинами пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы

Обследовано 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического (ПХТ) лечения. По итогам обследования через 12 месяцев после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека) и женщины с сохраненной функцией сердца (группа 2 – 124 человека). Всем больным до начала курса ПХТ, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей. У всех пациенток забирался генетический материал (бuccальный эпителий) с последующим типированием аллелей генов *NOS3* (rs1799983), *EDNRA* (rs5335) и *NADPH*-оксидазы (rs4673).

Результаты

Анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала лечения показал статистически значимое различие конечного систолического и конечного диастолического размеров, а также достоверное снижение фракции выброса левого желудочка в группе женщин с развившейся антрациклиновой кардиотоксичностью. Ассоциация развития кардиотоксического поражения выявлена у пациенток с наличием мутантных аллелей генов *NOS3* rs1799983 и *NADPH*-оксидазы rs4673. Так, наличие генотипа Т/Т гена *NOS3* rs1799983 было ассоциировано с поражением миокарда при проведении ПХТ, наряду с генотипом Т/Т гена *NADPH*-оксидазы rs4673. В то же время в случае гена *NOS3* rs1799983 генотип G/G статистически значимо чаще встречался во второй группе пациенток, что, вероятно, свидетельствовало о протективном влиянии данного

Для корреспонденции: Шилов Сергей Николаевич, e-mail: newsib54@gmail.com, тел. +7-913-986-69-82; адрес: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Corresponding author: Shilov Sergei N., tel. +7-913-986-69-82, e-mail: newsib54@gmail.com; address: Russian Federation, 630091, Novosibirsk, 52, Krasnyi Av.

	генотипа на развитие кардиотоксического поражения миокарда.
Заключение	Разработка стратегии, направленной на предотвращение или снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений в процессе лечения онкологических заболеваний, является крайне актуальной проблемой. Генетическое типирование является эффективной мерой прогнозирования повышенного риска кардиотоксического действия антрациклинов.
Ключевые слова	Кардиотоксичность • Химиотерапия • Сердечная недостаточность • NO-синтаза • Диагностика

Поступила в редакцию: 10.06.18; поступила после доработки: 23.07.18, 13.08.18; принята к печати: 20.08.18

THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF NO-SYNTHASE, RECEPTOR ENDOTHELIN-1 AND NADPH-OXIDASE IN THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE RESULTED FROM CHEMOTHERAPY-INDUCED CARDIOTOXICITY

A.T. Teplyakov¹, S.N. Shilov^{2✉}, A.A. Popova², E.N. Berezikova², E.V. Grakova¹, M.N. Neupokoeva², A.M. Valeeva², Sh.M. Tuleutaev³, K.V. Kopeva¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ²Novosibirsk State Medical University, 52, Krasnyi Av., Novosibirsk, Russian Federation, 630091; ³City Clinical Hospital No. 1, 6, Zalessky St., Novosibirsk, Russian Federation, 630047

Highlights

- This study has determined genetic predictors of increased risk of cardiovascular complications during multiple drug chemotherapy with anthracyclines.
- Genetic testing predicts myocardial damage before myocardial dysfunction may be confirmed with echocardiographic findings, and the onset of heart failure symptoms, allowing oncologists to adjust chemotherapy regimens before beginning treatment of a tumor and / or allow cardiologists to prevent the development of myocardial damage.

Aim	To study the clinical and genetic aspects of the influence of polymorphic variants of the genes of endothelial NO-synthase (<i>NOS3</i>), the receptor of endothelin-1 type A (<i>EDNRA</i>) and <i>NADPH-oxidase</i> on the development of cardiotoxic remodeling of the left ventricle and heart failure during anthracycline-based regimens for patients with breast cancer.
Methods	176 women with breast cancer receiving anthracycline antibiotics as part of multiple drug chemotherapy regimens were examined. According to the results of the examination, 12 months after the end of multiple drug chemotherapy, all the patients with the main disease in remission were divided into 2 groups: patients with cardiac remodeling caused by cardiotoxicity (Group 1 = 52) and those with preserved heart function (Group 2 = 124). All patients underwent echocardiographic assessment before chemotherapy, during the treatment regimen with anthracyclines and after the therapy. Genetic material (buccal cells) was collected from all patients for the subsequent typing of alleles of genes <i>NOS3</i> (rs1799983), <i>EDNRA</i> (rs5335) and <i>NADPH-oxidase</i> (rs4673).
Results	Analysis of echocardiographic parameters in patients 12 months after the completion of multiple drug chemotherapy in comparison with those before treatment showed a statistically significant difference between end-systolic and end-diastolic dimensions, as well as a significant reduction in the left ventricular ejection fraction in the group of women who developed cardiotoxicity with anthracycline cardiotoxicity. An association between the development of cardiotoxic lesions with the presence of mutant allele of <i>NOS3</i> rs1799983 and <i>NADPH-oxidase</i> rs4673 genes has been determined. The presence of the T/T genotype of the <i>NOS3</i> rs1799983 gene was associated with myocardial damage during multiple drug chemotherapy, along with the T/T genotype of the <i>NADPH-oxidase</i> gene rs4673. Importantly, the genotype G/G of the gene <i>NOS3</i> rs1799983

	was more frequently determined in Group 2, suggesting its protective effect against cardiotoxic myocardial damage.
Conclusion	The development of the strategy aimed at preventing or reducing the risk of cardiovascular complications in the treatment of cancer is a crucial problem. Genetic typing is an effective measure to predict the increased risk of cardiotoxic effects of anthracyclines.
Keywords	Cardiotoxicity • Chemotherapy • Heart failure • NO-synthase • Diagnosis

Список сокращений	
ПХТ	– полихимиотерапия
СН	– сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ШОКС	– шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ	– эхокардиография
95% CI	– 95% доверительный интервал
EDNRA	– рецептор эндотелина-1 типа А
NO	– оксид азота
NOS3	– эндотелиальная NO-синтаза
OR	– odds ratio (отношение шансов)

Введение

В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и усовершенствуются различные методы клинической оценки состояния сердца. На сегодняшний день диагностика кардиомиопатии, связанной с приемом противоопухолевых химиопрепаратов, традиционно основана на серийной регистрации ЭКГ и использовании двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ). Экспертный консенсус специалистов Американского и Европейского обществ ЭхоКГ уделил большое внимание в 2014 г. мониторингу фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при диагностике антрациклиновой кардиотоксичности, определив критерии кардиотоксичности химиотерапии, ассоциированные с симптомами сердечной недостаточности (СН): снижение ФВ ЛЖ более 10% от исходных значений до уровня менее 53% [1].

В некоторых рекомендациях использовались более строгие критерии определения кардиотоксичности: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5% до уровня менее 55% с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) или бессимптомной дисфункции ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ более 10% до уровня менее 5% [2].

Однако, в силу особенностей патофизиологических механизмов развития кардиотоксичности химиотерапии, мониторинг ФВ ЛЖ, по данным двухмерной ЭхоКГ (2Д-ЭхоКГ), обладает сравнительно низкой чувствительностью для ранней диагностики повреждения миокарда; снижение ФВ ЛЖ идентифицируется только при большом объеме повреждения миокардиоцитов [3–5]. В связи с этим в настоящее время уделяется особое внимание разработке инновационных технологий ультразвуковой регистрации пиковой продольной, радиальной и круговой деформации миокарда по трёхмерному изображению (3Д-ЭхоКГ) как альтернативы скринингу ФВ ЛЖ по 2Д-ЭхоКГ, позволяющей диагно-

стировать нарушения сократимости миокарда на самых ранних субклинических стадиях развития кардиотоксичности [1–3, 5–8].

За последние десятилетия новые технологии химиотерапевтического лечения, а также использование более агрессивных протоколов для лечения онкологических больных обеспечили весьма существенное повышение выживаемости при злокачественных новообразованиях, но, вместе с этим, также значимо возросла частота отсроченных кардиоваскулярных осложнений, ассоциируемых с химиотерапевтическим лечением. Так, 5-летняя выживаемость пациенток при раке молочной железы ранней стадии увеличилась с 79% в 1990 г. до 88% в 2012 г. [9]. Установлено, что осложнения, вызванные кардиотоксичностью химиотерапии, негативно влияют на качество жизни и общую выживаемость пациентов, независимо от прогноза, связанного с основным заболеванием. По мнению ведущих экспертов АСС/АНА, фактическая угроза преждевременной сердечно-сосудистой смертности от кардиотоксических осложнений может быть выше, по сравнению с риском смерти от опухолевого процесса [10].

Кардиотоксическим действием обладают антрациклины, биологические агенты, такие как трастузумаб, мультикиназные ингибиторы, например, сунитиниб, применение которых способно вызывать развитие неблагоприятных клинических состояний, проявляющихся бессимптомной дисфункцией миокарда, ремоделированием, апоптозом ЛЖ, развитием опасных для жизни нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, прогрессированием ишемической болезни сердца или ХСН [3–5, 10–11]. Среди осложнений кардиотоксичности химиотерапии дилатационная кардиомиопатия имеет самый неблагоприятный прогноз, ассоциируясь с чрезвычайно высокой двухгодичной смертностью, достигающей 60% [12, 13].

В настоящее время общепризнанным является факт несомненного участия молекулярно-генетических факторов в развитии ремоделирования и апоптоза миокарда, СН в результате кардиотоксического действия химиотерапии. Одним из патогенетических механизмов развития кардиотоксичности химиотерапии и её осложнений является эндотелиальная дисфункция [11]. При эндотелиальной дисфункции снижается выработка оксида азота (NO), в связи с этим важным представляется изучение генетических механизмов, ответственных за эти нарушения на ранних и более поздних стадиях развития патологии. Известно, что выработка NO регулируется ферментами семейства NO-синтаз, которые представлены эндотелиальной NO-синтазой (NOS3), конституциональной NOS нервной ткани и индуцибельной NOS [14–18].

Одним из наиболее изучаемых является полиморфный локус Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы, расположенного на 7 хромосоме. Ряд исследований показал, что у людей с генотипом Т/Т более высок риск ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Оценивалось влияние данного полиморфного варианта на развитие дисфункции эндотелия, гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии, взаимосвязь такового с факторами риска ишемической кардиомиопатии и СН, с отдаленным прогнозом и смертностью [19, 20]. Установлены противоречивые данные исследований в различных популяциях пациентов.

Другим механизмом эндотелиальной дисфункции является активация NADPH-оксидазы [21]. Известно, что активация NADPH-оксидазы ингибирует выработку NO посредством повышенной экспрессии АТ1-рецепторов ангиотензина II, а также развития оксидативного стресса и накопления кислородных радикалов, что играет важную роль в развитии кардиомиопатии того или иного генеза.

Фермент NADPH-оксидаза связан с мембранами, состоит из 5 субъединиц, участвует в процессе катализа кислорода, используя электроны NADH или NADPH. Одна из его субъединиц, названная p22-phox, экспрессируется в гладких мышцах сосудов и эндотелиальных клетках, и активность этого компонента может быть ключевым фактором, определяющим образование супероксида сосудистой NADPH-оксидазой. Было обнаружено несколько полиморфизмов гена, расположенного на 16 хромосоме; некоторые из полиморфизмов взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее изучен полиморфизм, который заключается в точечной мутации (C242T), приводящей к замене гистидина тирозином в 72-й позиции, что меняет структурный компонент, определяющий активность NADPH-оксидазы. Данный полиморфный локус может влиять на продукцию

активных форм кислорода, изменяя риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 22–24].

Одним из главных патогенетических путей развития эндотелиальной дисфункции является увеличение образования и биологической активности мощного вазоконстриктора и провоспалительного пептида эндотелина-1 [25], который опосредует собственные эффекты посредством связывания с двумя подтипами рецепторов – рецептора эндотелина-1 типа А (EDNRA) и рецептора эндотелина-1 типа В [26].

Функциональных исследований полиморфного локуса C+70G гена *EDNRA*, расположенного на 4 хромосоме, не существует, однако несколько клинических исследований продемонстрировали ассоциацию этого локуса с повышенным риском развития артериальной гипертензии [27] и уровнем эндотелина-1 в плазме крови [28]. Можно предположить, что изменения в нуклеотидной последовательности данного локуса гена *EDNRA* могут влиять на стабильность мРНК и, следовательно, – влиять на количество рецепторного белка [29].

Цель исследования – изучить клинико-генетические аспекты влияния полиморфных вариантов генов *NOS3* (Glu298Asp), *EDNRA* (C+70G) и *NADPH-оксидазы* (C242T) на развитие кардиотоксического ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности при терапии антрациклинами пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы

Обследовано 176 женщин с раком молочной железы в возрасте от 35 до 55 лет, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. По итогам обследования, через 12 месяцев после окончания полихимиотерапии (ПХТ) пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека, возраст – 45,0 [40,0; 53,0] лет) и женщины с сохранённой функцией сердца (группа 2 – 124 человека, возраст – 45,0 [41,0; 51,0] лет). Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей. Для лечения рака молочной железы применялась схема, включающая комбинацию доксорубина, циклофосфида и паклитаксела. Кумулятивная доза доксорубина составляла 300–360 мг/м².

У всех пациенток забирался генетический материал с последующим типированием аллелей генов *NOS3* (полиморфный маркер – Glu298Asp, rs1799983), *EDNRA* (C+70G, rs5335) и *NADPH-оксидазы* (C242T, rs4673). ДНК выделяли из буффального эпителия. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с аллельспеци-

фичными праймерами, которые были подобраны с использованием базы данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) и синтезированы в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН г. Новосибирска.

Пациентки, участвующие в данном исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной сопутствующей патологии, сахарного диабета до начала противоопухолевого лечения. Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ. В исследование не включались женщины с прогрессированием основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). На каждую больную заполнялась соответствующая клиническая карта.

Наличие любого из нижеперечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и через 12 месяцев терапии таковыми проводилось исследование ЭхоКГ-показателей, проводился тест с 6-минутной ходьбой и вычислялось количество баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001 г.) [30].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc.). Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI). Величина OR = 1 указывала на отсутствие ассоциаций, при OR > 1 имела место положительная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («фактор риска»), при OR < 1 – отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («протективный фактор»). Нахождение коэффициентов логистической регрессии осуществляли методом максимального правдоподобия. Отношение шансов вычисляли с поправкой на возраст, кумулятивную дозу химиотерапевтических препаратов. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Для контроля результатов генотипирования использовали тест на равновесие Харди-Вайнберга. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера (p exact). Точный тест Фишера на соблюдение распределе-

ния генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью онлайн-программы на сайте Института генетики человека (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Количественные данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$), либо медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей (25Q и 75Q). Для сравнительного анализа этих значений показателей был использован Н-критерий Краскела-Уоллеса с последующим post-hoc (множественным) сравнением между отдельными группами, которое проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Характер распределения полученных данных оценивали, используя критерии нормальности Колмогоров-Смирнова, а также метод Шапиро-Уилкса. В условиях нормального распределения выборки достоверность различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента (непарный для независимых наблюдений, парный – для зависимых). При отсутствии нормального распределения для независимых наблюдений использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты

В группах 1 и 2 не было различий в ЭхоКГ-показателях и в результатах теста 6-минутной ходьбы после завершения курса ПХТ по сравнению с исходными данными (Табл. 1). Проведенный анализ ЭхоКГ-параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала химиотерапевтического лечения показал статистически значимое различие конечного систолического и конечного диастолического размеров, а также достоверное снижение ФВ ЛЖ в группе женщин с развившейся антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью. При этом тест 6-минутной ходьбы у больных первой группы через 12 месяцев после завершения ПХТ составил $489 \pm 14,2$ м, что соответствовало 1 функциональному классу хронической сердечной недостаточности.

При оценке клинического состояния пациенток по ШОКС в группах 1 и 2 исходно и после завершения курса ПХТ не было выявлено ХСН, тогда как через 12 месяцев после завершения ПХТ у больных первой группы количество баллов по ШОКС составляло от 1 до 4, что соответствовало 1-2 функциональному классу ХСН.

Статистически значимая ассоциация развития кардиотоксического поражения выявлена у пациенток с наличием мутантных аллелей генов *NOS3* rs1799983 и *NADPH-оксидазы* rs4673 (Табл. 2). Так, наличие генотипа Т/Т гена *NOS3* rs1799983 было ассоциировано с поражением миокарда при проведении полихимиотерапии (OR = 2,521, 95% CI = 1,014-6,281, P = 0,042) наряду с генотипом Т/Т

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ-показателей, ШОКС и теста 6-минутной ходьбы в исследованных группах (M±m)
Table 1. Changes in echocardiographic parameters, scale of assessing clinical condition and 6-minute walk test in the study groups (M±m)

Показатель / Parameter	Исходно / Baseline		После завершения ПХТ / After the CT completion		Через 12 месяцев после завершения ПХТ / 12 months after the CT completion	
	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2
КДР (мм) / EDD (mm)	42,9±1,2	42,6±1,0	44,5±1,5	42,39±1,3	49,8±1,5*	42,9±1,2
КСР (мм) / ESD (mm)	29,9±0,7	29,7±1,4	29,8±1,1	30,1±1,6	36,1±1,4*	30,2±1,6
ЛП (мм) / LA (mm)	30,5±1,2	29,9±1,4	31,0±1,2	30,2±1,6	31,8±1,3	29,7±1,2
МЖП (мм) / IVS (mm)	9,1±0,3	9,0±0,4	9,2±0,4	9,0±0,2	9,4±0,3	9,2±0,5
ЗСЛЖ (мм) / LVPV (mm)	9,2±0,2	9,2±0,4	9,4±0,3	9,4±0,3	9,6±0,2	9,3±0,3
ФВ ЛЖ (%) / LVEF (%)	68,9±3,4	68,6±4,1	66,4±2,5	67,7±3,9	56,2±2,9*	68,3±3,5
Е/А	1,36±0,13	1,31±0,08	1,29±0,13	1,28±0,06	1,15±0,16	1,28±0,12
Тест 6-минутной ходьбы (м) / 6-minute walk test (m)	567±15,7	575±17,2	562±11,2	565±14,3	489±14,2*	571±16,9

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность по сравнению с исходным показателем; ПХТ – полихимиотерапия, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
Note: * $p < 0,05$ – reliability compared to baseline; CT – chemotherapy, EDD – end-diastolic dimension, ESD – end-systolic dimension, LA – left atrium, IVS – interventricular septum, LVPV – left ventricular posterior wall, LVEF – left ventricular ejection fraction.

Таблица 2. Частоты встречаемости генотипов полиморфных локусов генов NOS3, EDNRA и NADPH-оксидазы в исследованных группах
Table 2. Incidence rates of genotypes of the polymorphic loci of genes NOS3, EDNRA and NADPH-oxidase in the study groups

Полиморфный locus / Polymorphic locus	Генотип / Genotype	Группа 1 (n, %) / Group 1 (n, %)	Группа 2 (n, %) / Group 2 (n, %)	p	OR (95% CI)
NOS3 (Glu298Asp, rs1799983)	G/G	22 (42,3)	77 (62,1)	0,039	0,397 (0,159-0,986)
	G/T	19 (36,5)	33 (26,6)	0,4	1,525 (0,571-4,075)
	T/T	11 (21,2)	14 (11,3)	0,042	2,521 (1,014-6,281)
EDNRA (C+70G, rs5335)	C/C	8 (15,4)	17 (13,7)	0,77	0,894 (0,287-2,787)
	C/G	34 (65,4)	88 (71,0)	0,48	1,218 (0,481-3,084)
	G/G	10 (19,2)	19 (15,3)	0,53	1,118 (0,359-3,486)
NADPH-оксидаза (C242T, rs4673)	C/C	21 (40,4)	61 (49,2)	0,29	0,700 (0,363-1,349)
	C/T	13 (25,0)	43 (34,7)	0,74	1,139 (0,515-2,520)
	T/T	18 (34,6)	20 (16,1)	0,007	2,753 (1,307-5,800)

Примечание: NOS3 – эндотелиальная NO-синтаза, EDNRA – рецептор эндотелина-1 типа A, OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал;
Note: NOS3 – endothelial NO-synthase, EDNRA – endothelin-1 receptor type A, OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval;

гена NADPH-оксидазы rs4673 (OR = 2,753, 95% CI = 1,307-5,800, P = 0,007). В то же время в случае гена NOS3 rs1799983 генотип G/G статистически значимо чаще встречался во второй группе пациентов (OR = 0,397, 95% CI = 0,159-0,986, p = 0,039), что, вероятно, свидетельствовало о протективном влиянии данного генотипа на развитие кардиотоксического поражения миокарда.

Далее, с учетом полученных результатов, была проведена оценка значимости совокупного влияния полиморфизмов локусов изученных генов на развитие антрациклин-индуцированного пора-

жения миокарда. Наличие одновременно генотипа T/T гена NOS3 rs1799983 и генотипа T/T гена NADPH-оксидазы rs4673 приводило к значимому увеличению риска кардиотоксического действия антрациклинов (OR = 3,949, 95% CI = 1,915-8,114, P = 0,001), что оказалось более значимым, чем по отдельности для каждого гена.

Обсуждение

Механизм токсического действия антрациклинов обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, нарушение каль-

циевого гомеостаза и митохондриальную дисфункцию [31]. Также важными механизмами повреждения сердца антрациклинами являются активация перекисного окисления липидов [32] и дисфункция эндотелия [11]. Влияние последней на развитие кардиотоксического повреждения миокарда косвенно подтверждают установленные корреляционные связи между ростом маркеров эндотелиальной дисфункции и снижением сократительной способности миокарда [33].

Нами изучен ген *NOS3*, на характер работы которого может влиять замена азотистого основания гуанина (G) на тимин (T) в позиции 894 последовательности ДНК (полиморфный локус Glu298Asp). В результате такого замещения в аминокислотной последовательности белка глутаминовая аминокислота в позиции 298 заменяется на аспарагиновую. Маркер связан с изменением продукции NO. Генотипы G/T и T/T, ассоциированные со снижением активности NO-синтазы, предрасполагают к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [19–20, 34]. Соответственно можно предположить, что в нашем исследовании у носителей генотипа T/T нарушена выработка NO, в результате чего развивается дисфункция эндотелия, способствующая развитию антрациклин-индуцированного повреждения миокарда.

Ещё одним механизмом, регулирующим выработку NO, является взаимосвязь между ангиотензином 2 и NO через фермент NADPH-оксидаза [21]. Ангиотензин 2 способствует активации фермента NADPH-оксидаза, что, в свою очередь, приводит к оксидативному стрессу и накоплению кислородных радикалов – активных кислородных частиц [23]. В норме NO противостоит данному процессу в эндотелии. При активации NADPH-оксидазы выработка NO нарушается [21].

Изученный нами полиморфный локус C242T гена *NADPH-оксидазы* связан с изменением активности фермента [14, 21]. Генотип T/T может способствовать увеличению продукции активных форм кислорода, повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении ПХТ. С этим связаны возможные механизмы повреждения кардиомиоцитов при терапии антрациклинами, обусловленные образованием свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление мембран миоцитов, индукцию оксидативного стресса, а также способствуя развитию дисфункции эндотелия.

Было предложено несколько стратегий для уменьшения риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, хотя ни одна из них не имеет надежных подтверждений, полученных в контролируемых клинических исследованиях или стандартизированной клинической практике. Обычные стратегии включают в себя оценку ФВ в начале химиотерапии, после введения половины общего объема накопленной дозы антрациклинов и перед каждой последующей дозой. Во время наблюдения оценка ФВ ЛЖ реко-

мендуется через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения. И снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от показателей до лечения либо снижение абсолютного значения ФВ менее 50% предлагаются в качестве критериев для приостановления химиотерапии. Данный подход снижает риск развития сердечной недостаточности менее чем на 5% [1]. При этом в нашем исследовании после завершения ПХТ не было существенных изменений в динамике ЭхоКГ и клинико-функциональных показателей по сравнению с исходными данными, тогда как через 12 месяцев после завершения ПХТ у 29,5% женщин развились признаки хронической сердечной недостаточности, соответствующие 1 функциональному классу по данным ШОКС и теста 6-минутной ходьбы.

Проблемы, связанные с использованием вышеупомянутого подхода, включают высокие затраты, так как не каждый пациент требует частых повторных ЭхоКГ-исследований. Кроме того, ЭхоКГ не является чувствительной и специфичной для прогнозирования раннего развития сердечной дисфункции. Другими словами, она позволяет только идентифицировать повреждения сердца, после того, как уже возникла дисфункция, что не является идеальным скрининговым инструментом для предотвращения развития кардиотоксичности, так как это не позволит осуществить раннее вмешательство.

Альтернативным подходом к ранней диагностике кардиотоксичности является использование генетического тестирования, что может спрогнозировать повреждение миокарда, прежде чем дисфункция миокарда проявится эхокардиографически, и до того, как появятся клинические симптомы СН.

Информация о возможном высоком индивидуальном риске кардиотоксического действия антрациклинов, полученная при генотипировании, позволит онкологам корректировать химиотерапевтические режимы еще до начала лечения опухолевого заболевания и/или позволит кардиологам профилировать развитие СН. Другими словами, соответствующее вмешательство может быть осуществлено до того, как произошло серьезное повреждение миокарда, что необходимо для снижения заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых осложнений при проведении химиотерапии.

Необходимо отметить некоторые ограничения нашего исследования: малый объем выборки; необходимость изучения сывороточных концентраций продуцируемых генами белков, а также оценки функции эндотелия в зависимости от генотипов изученных полиморфных локусов для подтверждения возможных механизмов развития антрациклин-индуцированного повреждения миокарда.

Заключение

Носители генотипа T/T гена *NOS3* rs1799983 и генотипа T/T гена *NADPH-оксидазы* rs4673 представляют особую популяцию высокого генетического

риска развития ХСН, поэтому именно эти пациенты с опухолевым заболеванием, которым планируется терапия антрациклинами, составляют, прежде всего, приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности. Данный подход в большой степени актуален для амбулаторного звена и может быть успешно использован в поликлинической работе. В то же время у носителей генотипа G/G гена NOS3 можно ожидать низкого риска развития кардиотоксического поражения миокарда.

Выраженные различия по частоте встречаемости разработанных нами генетических признаков predisposed к развитию кардиотоксического поражения миокарда при лечении опухолевых заболеваний позволяют рекомендовать более широкое использование в кардиологической практике

генетических маркеров риска развития поражения сердца при ПХТ, включающей антрациклины.

Конфликт интересов

А.Т. Тепляков заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Шилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Березикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Гракова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Неупокоева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Валеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ш.М. Тулеутаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Копьева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Тепляков Александр Трофимович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Российская Федерация;

Шилов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Попова Анна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Березикова Екатерина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Гракова Елена Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Российская Федерация;

Неупокоева Мария Николаевна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск,

Author Information Form

Teplyakov Aleksandr T., PhD, Professor, Chief Researcher at the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Shilov Sergey N., PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Popova Anna A., PhD, Chairperson of the Department of Outpatient Care and General Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Berezikova Ekaterina N., PhD, Associate Professor at the Department of Outpatient Care and General Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Grakova Elena V., PhD, leading researcher at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russian Federation;

Neupokoeva Maria N., assistant lecturer at the Department of Outpatient Care and General Practice, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Российская Федерация;

Валеева Алина Михайловна, врач-ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Тулештаев Шынгыс Мухтарович, врач-онколог торакального отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация;

Копьева Кристина Васильевна, очный аспирант отделения патологии миокарда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Российская Федерация.

Valeeva Alina M., resident at the Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation;

Tuleutaev Shyngys M., MD, oncologist at the Thoracic Department, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation;

Kopieva Kristina V., PhD student at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

TAT – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ШСН – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ПАА – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

БЕН – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ГЕВ – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

НМН – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

ВАМ – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

ТШМ – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

ККВ – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

Author Contribution Statement

TAT – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

ShSN – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

PAA – critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

BEN – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

GEV – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft; final approval of the version to be published.

NMN – acquisition, analysis and interpretation of the data.

VAM – acquisition, analysis and interpretation of the data.

TShM – acquisition, analysis and interpretation of the data.

KKV – acquisition, analysis and interpretation of the data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during after cancer-therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imagin*. 2014; 15 (10): 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192

2. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in nodepositive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (31): 7811-7819. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4091

3. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (1): 50-57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115

4. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиология*. 2016; 56 (12): 72-79. doi: 10.18565/cardio.2016.12.72-79

5. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2016; 17 (6): 383-387. doi: 10.18087/rhfj.2016.6.2327

6. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010; 21 (5): 277-282. doi: 10.1093/annonc/mdq200

7. Walker J., Bhullar N., Fallah-Rad N. et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (21): 3429-3436. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7294

8. Dorosz J.L., Lezotte D.C., Weitzenkamp D.A. et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59 (20): 1799-1808. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.037

9. DeSantis C.E., Lin C.C., Maiotto A.B. et al. Cancer

- treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014; 64: 252-271. doi: 10.3322/caac.21235
10. Bonow R. O., Bennett S., Casey D. E. et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation. 2005; 112 (12): 1853-1887. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170072
11. Тепляков А. Т., Шилов С. Н., Попова А. А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. Бюллетень Сибирской медицины. 2017; 16 (3): 127-136. doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136
12. Felker G. M., Thompson R. E., Hare J. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000; 342 (15): 1077-1084. doi: 10.1056/NEJM200004133421502
13. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy - related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010; 21 (5): 277-582. doi: 10.1093/annonc/mdq200
14. Кузнецова Т.Ю., Дуданов И.П., Гаврилов Д.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией и полиморфизмы Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы и C242Tр22 phox гена NADPH-оксидазы. Журнал Сердечная недостаточность. 2007; 8 (6): 274-277.
15. Бражник В.А., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология. 2003; 43 (1): 78-86.
16. Минушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии. Кардиология. 2000; 40 (3): 68-76.
17. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ИБС: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск; 2011.
18. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Маянская С.Д. Молекулярно-генетические механизмы развития сердечной недостаточности. Новые персонализированные технологии в медицине. Томск: Издательство Томского университета; 2014.
19. Campedelli F.L., E Silva K.S.F., Rodrigues D.A. et al. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. Genet Mol Res. 2017; 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029550
20. Chen X.J., Qiu C.G., Kong X.D. et al. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism. Mol Med Rep. 2018; 17 (3): 3928-3934. doi: 10.3892/mmr.2017.8314
21. Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT-1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 288 (5): H 2271-2279. doi: 10.1152/ajpheart.00949.2004
22. Ito D., Murata M., Watanabe K. et al. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population. Stroke. 2000; 31 (4): 936-939.
23. Wyche K.E., Wang S.S., Griendling K.K. et al. C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with reduced respiratory burst in human neutrophils. Hypertension. 2004; 43 960: 1246-1251. doi: 10.1161/01.HYP.0000126579.50711.62
24. Moreno M.U., Jose G.S., Fortuno A. et al. The C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with essential hypertension. J Hypertens. 2006; 24 (7): 1299-1306. doi: 10.1097/01.hjh.0000234110.54110.56
25. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2007; 76 (1): 8-18. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004
26. Rubanyi G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. Pharmacol Rev. 1994; 46 (3): 325-415.
27. Rahman T., Baker M., Hall D.H. et al. Common genetic variation in the type A endothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: a family study. J Hum Hypertens. 2008; 22 (4): 282-288. doi: 10.1038/sj.jhh.1002322.
28. Okan G., Yıldız Z., Gökdemir G. et al. G-231A and G+70C Polymorphisms of Endothelin Receptor Type-A Gene could Affect the Psoriasis Area and Severity Index Score and Endothelin 1 Levels. Indian J Dermatol. 2015; 60 (2): 211. doi: 10.4103/0019-5154.152561
29. Aydin A.F., Vural P., Oruc C.U. et al. The evaluation of endothelin 1 (EDN1) and endothelin receptor type A (EDNRA) gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. Int Immunopharmacol. 2014; 21 (1): 181-185. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.023
30. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 81 (7): 379-472.
31. Levis B.E., Binkley P.F., Shapiro C.L. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? Lancet Oncol. 2017; 18 (8): e445-e456. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30535-1
32. Bird B.R., Swain S.M. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. Clin Cancer Res. 2008; 14 (1): 14-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1033
33. Радюкова И.М., Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной железы. Сибирский медицинский журнал. 2012. 27 (1): 85-89.
34. Seidlerova J., Filipovsky J., Mayer O. et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. Nitric Oxide. 2015; 44: 47-51. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.016

REFERENCES

1. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during after cancer-therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imagin. 2014; 15 (10): 1063-1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
2. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in nodepositive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol. 2005; 23 (31): 7811-7819. doi: 10.1200/JCO.2005.02.4091
3. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016; 15 (1): 50-57. (In Russian). doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115
4. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesterov V.V. et al. Cardiooncology: current aspects of prevention of anthracycline toxicity. Kardiologiya. 2016; 56 (12): 72-79. (In Russian). doi: 10.18565/cardio.2016.12.72-79
5. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesterov V.V. et al. Cardio-oncology: Current aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. Russian Heart Failure Journal. 2016; 17 (6): 383-387. (In Russian). doi: 10.18087/

rhfj.2016.6.2327

6. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21 (5): 277-282. doi: 10.1093/annonc/mdq200
7. Walker J., Bhullar N., Fallah-Rad N. et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (21): 3429-3436. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7294
8. Dorosz J.L., Lezotte D.C., Weitzkamp D.A. et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (20): 1799-1808. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.037
9. DeSantis C.E., Lin C.C., Maiotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 252-271. doi: 10.3322/caac.21235
10. Bonow R. O., Bennett S., Casey D. E. et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2005; 112 (12): 1853-1887. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170072
11. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A. et al. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (3): 127-136. (In Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2017-3-127-136
12. Felker G. M., Thompson R. E., Hare J. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (15): 1077-1084. doi: 10.1056/NEJM200004133421502
13. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy - related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21 (5): 277-582. doi: 10.1093/annonc/mdq200
14. Kuznecova T.Yu., Dudanov I.P., Gavrilov D.V. et al. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u pacientov s arterial'noj gipertenziej i polimorfizmy Glu298Asp gena ehndotelial'noj NO-sintazy i S242Tr22 phox gena NADPH-oksidazy. *Russian Heart Failure Journal.* 2007; 8 (6): 274-277. (In Russian).
15. Brazhnik V.A., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Hereditary factors and left ventricular hypertrophy. *Kardiologiya.* 2003; 43 (1): 78-86. (In Russian).
16. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Genetic aspects of the regulation of endothelial function in patients with essential hypertension. *Kardiologiya.* 2000; 40 (3): 68-76. (In Russian).
17. Shilov S.N. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' pri IBS: kliniko-geneticheskie mekhanizmy razvitiya i vozmozhnosti uluchsheniya rannej diagnostiki, profilaktiki i medikamentoznoj terapii. [dissertation] Tomsk; 2011. (In Russian).
18. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Mayanskaya S.D. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya serdechnoj nedostatochnosti. *Novye personificirovannye tekhnologii v medicine.* Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta; 2014. (In Russian).
19. Campedelli F.L., E Silva K.S.F., Rodrigues D.A. et al. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genet Mol Res.* 2017; 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029550
20. Chen X.J., Qiu C.G., Kong X.D. et al. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism. *Mol Med Rep.* 2018; 17 (3): 3928-3934. doi: 10.3892/mmr.2017.8314
21. Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT-1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (5): H 2271-2279. doi: 10.1152/ajpheart.00949.2004
22. Ito D., Murata M., Watanabe K. et al. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population. *Stroke.* 2000; 31 (4): 936-939.
23. Wyche K.E., Wang S.S., Griendling K.K. et al. C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with reduced respiratory burst in human neutrophils. *Hypertension.* 2004; 43 960: 1246-1251. doi: 10.1161/01.HYP.0000126579.50711.62
24. Moreno M.U., Jose G.S., Fortuno A. et al. The C242T CYBA polymorphism of NADPH oxidase is associated with essential hypertension. *J Hypertens.* 2006; 24 (7): 1299-1306. doi: 10.1097/01.hjh.0000234110.54110.56
25. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2007; 76 (1): 8-18. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004
26. Rubanyi G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev.* 1994; 46 (3): 325-415.
27. Rahman T., Baker M., Hall D.H. et al. Common genetic variation in the type A endothelin-1 receptor is associated with ambulatory blood pressure: a family study. *J Hum Hypertens.* 2008; 22 (4): 282-288. doi: 10.1038/sj.jhh.1002322
28. Okan G., Yıldız Z., Gökdemir G. et al. G-231A and G+70C Polymorphisms of Endothelin Receptor Type-A Gene could Affect the Psoriasis Area and Severity Index Score and Endothelin 1 Levels. *Indian J Dermatol.* 2015; 60 (2): 211. doi: 10.4103/0019-5154.152561
29. Aydin A.F., Vural P., Oruc C.U. et al. The evaluation of endothelin 1 (EDN1) and endothelin receptor type A (EDNRA) gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 2014; 21 (1): 181-185. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.023
30. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. SEHF, RSC and RSMISIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Russian Heart Failure Journal.* 2013; 81 (7): 379-472. (in Russian).
31. Levis B.E., Binkley P.F., Shapiro C.L. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol.* 2017; 18 (8): e445-e456. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30535-1
32. Bird B.R., Swain S.M. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (1): 14-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1033
33. Radyukova I.M., Nechaeva G.I., Korennova O.Yu. et al. Endothelial dysfunction as the pathogenetic factor of internal organ damage in polychemotherapy for the breast cancer. *Siberian Medical Journal.* 2012. 27 (1): 85-89. (In Russian).
34. Seidlerova J., Filipovsky J., Mayer O. et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide.* 2015; 44: 47-51. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.016

Для цитирования: А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, А.А. Попова, Е.Н. Березикова, Е.В. Гракова, М.Н. Неупокоева, А.М. Валеева, Ш.М. Тулеутаев, К.В. Копьева. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы, рецептора эндотелина-1 и NADPH-оксидазы при развитии сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 33-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43

To cite: A.T. Teplyakov, S.N. Shilov, A.A. Popova, E.N. Berezikova, E.V. Grakova, M.N. Neupokoeva, A.M. Valeeva, Sh.M. Tuleutaev, K.V. Kopeva. The role of polymorphic variants of NO-synthase, receptor endothelin-1 and NADPH-oxidase in the development of heart failure resulted from chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 33-43. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-33-43



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-44-55

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ 1-ГО ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, КОМПЛАЕНТНОСТЬ

А.В. Федосеенко¹✉, С.А. Зенин¹, О.В. Кононенко¹, О.В. Пятаева¹, Ю.Е. Воскобойников²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», ул. Залесского, 6, корп. 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630047; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)», ул. Ленинградская, 113, Новосибирск, Российская Федерация, 630008

Основные положения

- Крупные рандомизированные исследования по поводу профилактики тромбоэмболий при типичном трепетании предсердий не проводились.
- Рекомендация по антитромботической терапии, которая звучит как «антитромботическая терапия у больных с трепетанием предсердий проводится по тем же принципам, что и у больных с фибрилляцией предсердий», имеет уровень доказательности «С» и является экстраполяцией.
- Предложенный анализ – первый вклад в доказательную базу эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов при трепетании предсердий 1-го типа.

Цель

Оценить с позиции безопасности, эффективности и комплаентности к лечению группу пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, ранее не включенных в рандомизированные исследования по вопросам профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне приема ривароксабана.

Материалы и методы

Исследование имело ретроспективный характер, в исследование включено 27 пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, группой сравнения стали 100 пациентов с фибрилляцией предсердий. Обе группы в качестве антитромботической поддержки получали ривароксабан, пациентам проводили оценку риска тромбоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценку риска кровотечений по шкале HAS-BLED использовался метод сбора информации путем телефонного анкетирования.

Результаты

В группе трепетания предсердий не зафиксировано тромбоэмболических осложнений, в группе фибрилляции предсердий выявлен один случай ишемического инсульта, значимых кровотечений не было ни в одной из групп. Геморрагический синдром зафиксирован у четырех пациентов с трепетанием предсердий и у двух – в группе фибрилляции предсердий. Комплаентность к терапии ривароксабаном составила 75–80% в обеих группах.

Заключение

Подтверждена эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, в том числе для антитромботической поддержки кардиоверсии, а также высокий комплаинс к подобному лечению.

Ключевые слова

Трепетание предсердий 1-го типа • Тромбоэмболические осложнения • Ривароксабан • Комплаинс • Антитромботическая терапия • Кардиоверсия

Поступила в редакцию: 16.05.18; поступила после доработки: 19.06.18; принята к печати: 26.07.18

RIVOROXABAN IN PATIENTS WITH TYPE I ATRIAL FLUTTER: EFFECTIVENESS, SAFETY AND COMPLIANCE

A.V. Fedoseenko¹✉, S.A. Zenin¹, O.V. Kononenko¹, O.V. Pyataeva¹, Y.E. Voskoboynikov²

¹Novosibirsk Regional Clinical Cardilogic Dispensary, 6 – 8, Zaleskogo St., Novosibirsk, Russian Federation, 630047; ²Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering (SIBSTRIN), 113, Leningradskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630008

Для корреспонденции: Федосеенко Артём Валерьевич, e-mail: a040477@mail.ru; адрес: 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп.8.

Corresponding author: Fedoseenko Artem V., e-mail: a040477@mail.ru; address: Russian Federation, 630047, Novosibirsk, 6 – 8, Zaleskogo St.

Highlights

- There were no large randomized clinical trials focused on the prevention of thromboembolic events in patients with typical atrial flutter.
- There is a set extrapolated recommendation with a level of evidence C that patients with typical atrial flutter should be administered antithrombotic therapy similar to those patients with atrial fibrillation.
- The proposed analysis is the first contribution to the evidence for the effectiveness and safety of new oral anticoagulants in patients with type 1 atrial flutter.

Aim	To assess effectiveness, safety and adherence to treatment of patients with type I atrial flutter who were previously excluded from the clinical trials evaluating the potential benefits of rivoroxaban for thromboembolism prevention.
Methods	27 medical records of patients with type I atrial flutter were retrospectively reviewed and assigned to the study group. The control group consisted of 100 patients with atrial fibrillation. Both groups received rivoroxaban. All patients underwent thromboembolism risk assessment with the CHA ₂ DS ₂ -VACs score, bleeding risk assessment with HAS-BLED score. Data were collected by telephone.
Results	No thromboembolic events were registered in the atrial flutter group, whereas one case of ischemic stroke was in the atrial fibrillation group. There were no major bleedings in both groups. Four patients with atrial flutter and 2 patients with atrial fibrillation had hemorrhages. Patients' adherence to rivoroxaban was 75–80%.
Conclusion	Rivoroxaban therapy was found to be effective and safe in patients with type I atrial flutter including those who underwent cardioversion. High adherence to rivoroxaban therapy was demonstrated.
Keywords	Type I atrial flutter • Thromboembolic events • Rivoroxaban • Adherence, Antithrombotic therapy • Cardioversion

Список сокращений

МНО	– международное нормализованное отношение;	HAS-BLED	– акроним от Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs or alcohol concomitantly;
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации;		
ТЭО	– тромбоэмболические осложнения;		
ЭИТ	– электроимпульсная терапия;		
CHA ₂ DS ₂ -VACs	– акроним от Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category;		

Введение

Типичное трепетание предсердий представляет собой правильный, регулярный, скоординированный предсердный ритм, обусловленный истмус-зависимым механизмом макро-ре-ентри с частотой, превышающей предсердную тахикардию (выше 200–250 в мин) [1]. Кроме истмус-зависимого трепетания предсердий 1-го типа выделяют «нетипичное» трепетание, или трепетание 2-го типа (с частотой предсердной активации, как правило, более 400 в 1 мин). По своему электрофизиологическому субстрату последнее ближе к крупноволновой фибрилляции предсердий, что находит свое отражение в ЭКГ-картине в виде разной амплитуды волн f, некоторой их нерегулярности и, обычно, более высокой их частоты. В связи с этим в данной работе трепетание 2-го типа рассматривалось с па-

тогенетической точки зрения именно как вариант фибрилляции предсердий. Встречающийся в статье термин «трепетание предсердий» будет подразумевать исключительно истмус-зависимый 1-й тип трепетания предсердий (или «типичное» трепетание предсердий).

К трепетанию предсердий сформировалось отношение как к «малой», менее серьезной, чем фибрилляция предсердий, аритмии. Однако распространенность трепетания предсердий достаточно широка: по данным США, она составляет 88 человек на 100 000 жителей, и ежегодно появляется 200 000 новых случаев аритмии [1]. Так же как в случае фибрилляции предсердий, заболеваемость увеличивается с возрастом. И так же, как и в случае фибрилляции предсердий, при данной аритмии существенно возрастает риск ТЭО, достигая, по данным

некоторых авторов, 11–14% [2]. Да, в сравнении с фибрилляцией предсердий полагают, что риск этих осложнений ниже, что связано с меньшими гемодинамическими изменениями в предсердиях при трепетании, нежели при фибрилляции [3], но такие факторы, как возраст, склонность к тромбозам, артериальная гипертензия, снижение сократительной функции левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия, скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 0,25 м/с (исследование SPAF) [4], увеличивают риск данного осложнения. По данным исследования Iragi, частота выявления тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с трепетанием предсердий без антитромботической поддержки составила 11% [5].

Отдельно хочется отметить риск развития нормализационных эмболий после кардиоверсии – 2,2% [1] – даже у пациентов с предварительно выполненным чреспищеводным ультразвуковым исследованием и исключённым тромбозом левого предсердия. Это связано с транзиторной механической дисфункцией миокарда левого предсердия, которая встречается в 38–80% случаев [6]. По-видимому, за это время в ушке левого предсердия образуются тромбы, которые потом, при нормализации функции, выбрасываются в кровоток [6].

Одной из явных причин низкой эффективности антитромботической профилактики является сниженная приверженность пациентов к лечению.

Методы оценки комплаентности можно разделить на прямые и непрямые. К прямым методам относят тестирование крови на содержание лекарственных препаратов либо их метаболитов, или биохимических маркеров их активности; к непрямым – беседы с пациентами (в частности, опросники) [7]. Выделяют два варианта низкой приверженности к лечению. Первый вариант (adherence) отражает точность и аккуратность приёма препаратов по кратности, регулярности и дозировке; второй (persistence) указывает на досрочное прекращение назначенной терапии [7].

Существуют данные, что в развитых странах у больных с хроническими заболеваниями приверженность к лечению составляет в среднем около 50% [8, 9]. Снижение комплаентности особенно заметно при профилактическом лечении, к которому, в частности, относится антитромботическая терапия, поскольку данное лечение не приводит к заметному для пациента симптоматическому улучшению, зато связано с дополнительными затратами, дополнительными рисками (в нашем случае, в первую очередь, – с риском кровотечения) и может вызывать определённые неудобства в повседневной жизни [10]. При этом единственным доводом в пользу необходимости данного лечения служат данные клинических исследований, что не всегда показательно для пациентов. Нередко комплаент-

ность повышается только после развития прогнозируемых осложнений, пример чего будет дан ниже.

Не следует забывать, что неадекватная антикоагулянтная терапия ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных исходов, причём как в плане недостаточной профилактики, так и в плане лекарственных осложнений. Так, по данным мета-анализа 21 исследования, низкое международное нормализационное отношение (МНО) (менее 2 единиц) на фоне терапии варфарином сопровождалось увеличением ишемических исходов в 5,07 раза по сравнению с таковым при целевом МНО; а при высоком МНО (более 3 ед) в 3,21 раза повышалось количество кровотечений [11]. Более того, есть данные, что у пациентов с лабильным МНО (что определяется как нахождение в целевом диапазоне менее 60% времени приема) риск инсульта выше, чем у пациентов, совсем не получавших антитромботическую терапию [12], что также отражает важность пунктуального соблюдения пациентом рекомендаций врача.

Пути увеличения комплаентности пациента заключаются в разъяснительных беседах о соотношении риска/пользы приема антитромботических препаратов и путях минимизации осложнений данной терапии; беседы должны быть регулярными, из чего вытекает необходимость тщательной диспансеризации этой группы пациентов. Вторым важным компонентом повышения приверженности к лечению является кратность приема препаратов.

Это относится не только к антитромботическому лечению. Мета-анализ 76 исследований, в которых изучалась связь между режимом дозирования и приверженностью к приёму различных медикаментов, показал лучшую приверженность к препаратам с меньшей кратностью приема [13]. Что касается именно пациентов с фибрилляцией предсердий, то, по анализу базы данных PharMetrics Integrated Claims (январь 2004 – декабрь 2009), приём препаратов один раз в сутки повышал вероятность полной приверженности к лечению на 26% в сравнении с пациентами, получавшими препараты два раза в сутки [14].

Имеются и менее обобщённые исследования. В рамках данной статьи нам интересна приверженность пациентов с фибрилляцией предсердий к антитромботической терапии. Мета-анализ 29 исследований показал повышение приверженности при однократном приеме сердечно-сосудистых препаратов (включая антитромботические) на 51% в сравнении с двух- и трёхкратным приемом (разница в приверженности между которыми оказалась сопоставимой) [15].

Также интересным будет мнение самих пациентов. В нескольких европейских странах был проведен опрос более 1000 больных с фибрилляцией предсердий с целью оценки их отношения к анти-

коагулянтной терапии. При этом 81% респондентов ожидаемо отдали предпочтение приему препарата один раз в сутки [16].

Одним из рекомендованных для профилактики ТЭО препаратов является пероральный прямой ингибитор Ха-фактора ривароксабан. Закончившееся в 2011 г. исследование ROCKET-AF, включавшее в себя 14 264 больных с фибрилляцией предсердий, показало, что ривароксабан как минимум не уступает варфарину по эффективности, а при анализе популяции безопасности в соответствии с полученным лечением имеет значимое преимущество с частотой инсульта / системной эмболии – 1,7 на 100 пациенто-лет против 2,2 на 100 пациенто-лет в группе варфарина при сопоставимом количестве «больших» кровотечений. Анализ кровотечений показал преимущество ривароксабана в отношении внутричерепных и смертельных кровотечений, однако отмечался перевес в плане кровотечений из желудочно-кишечного тракта [17]. Представляется, что преимущество по внутричерепным кровотечениям более значимо, так как желудочно-кишечные кровотечения при всей их серьезности доступны для рутинной хирургии в отличие от внутричерепных кровоизлияний.

В 2014 г. опубликованы результаты исследования X-VERT (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prEvention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTrial fibrillation scheduled for cardioversion), в котором изучалась эффективность и безопасность применения ривароксабана в сравнении с варфарином в качестве антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. В исследование было включено 1504 пациента в соотношении ривароксабан / варфарин – 2 / 1. ТЭО имели место у 5 пациентов из 978 в группе ривароксабана и у 5 пациентов из 492 в группе варфарина, что составляет 0,51% и 1,02% соответственно. Кровотечения имели место у 6 пациентов (0,6%) в группе ривароксабана и у 4 пациентов (0,8%) в группе варфарина. Таким образом, ривароксабан показал себя эффективной и безопасной альтернативой антагонистов витамина «К» при кардиоверсии. Кроме того, отмечено сокращение времени подготовки к кардиоверсии при применении ривароксабана [18].

Ривароксабан отличают так же возможность применения при низком клиренсе креатинина (до 15 мл/мин, при условии снижения дозы с 20 мг/сут до 15 мг/сут, когда клиренс креатинина опускается ниже 50 мл/мин) и удобство приема – 1 раз в день, что повышает комплаентность пациентов [19]. На последнем моменте хочется остановиться подробнее, поскольку он входит в область интересов представленного исследования.

По эффективности и безопасности однократный

режим приема ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий был выбран на основании исследований I и II фазы. 3-месячное исследование ODIHa-DVT дополнительно показало, что однократный прием ривароксабана сопоставим с применением этого препарата в такой же и даже большей суточной дозе, разделенной на два приема [20].

По данным различных исследований, приверженность к терапии ривароксабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий превосходила таковую в сравнении с другими антикоагулянтами и составляла 82% через 6 мес. [21], 76% через 1 год [22], 61% через 18 мес. [23]. По данным Дрезденского регистра пациентов, показатели еще более оптимистичны – 85% через год, через 1,5 года – 81,5% пациентов с фибрилляцией предсердий продолжали принимать ривароксабан [24].

Однако ни в одном из указанных протоколов (касаемо как эффективности и безопасности, так и комплайенса) не рассматривались пациенты с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа. Крупных рандомизированных исследований по поводу профилактики тромбоэмболий при типичном трепетании предсердий не проводилось, и рекомендация по антитромботической терапии, которая звучит «Антитромботическая терапия у больных с трепетанием предсердий проводится по тем же принципам, что и у больных с фибрилляцией предсердий», имеет уровень доказательности «С» (мнение экспертов) [25].

Цель исследования: Оценить эффективность, безопасность и комплаентность к лечению новыми пероральными антикоагулянтами у пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа на примере ривароксабана.

Материалы и методы

В отделении хирургической коррекции сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера ривароксабан применяется с 2013 г. Были проанализированы истории болезни пациентов, получавших ривароксабан по 2016 г. включительно. Анализировались эффективность, безопасность и комплаентность к терапии этим препаратом по анамнестическим данным и в течение периода госпитализации. Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Дизайн исследования одобрен Комитетом по этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Было выявлено 27 пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа (без фибрилляции

предсердий в анамнезе), получавших с антитромботической целью ривароксабан. В группу сравнения были случайным методом отобраны 100 пациентов с фибрилляцией предсердий за тот же период, также получавших этот препарат.

Группа трепетания предсердий в гендерном отношении состояла из 3 женщин и 24 мужчин. В возрастном отношении пациенты были разбиты на три группы, соответственно критериям шкалы CHA₂DS₂-VASc: до 65 лет, 65–75 лет и более 75 лет. В результате получилось следующее соотношение: 18 / 4 / 5 человек.

23 человека получали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 4 человека в связи с уровнем скорости клубочковой фильтрации – в дозе 15 мг/сут.

Для удобства анализа по шкале риска тромбоза эмболии CHA₂DS₂-VASc пациенты были разбиты на низкую (0 баллов), среднюю (1 балл) и высокую (2 балла и более) группы риска, а из последней, в свою очередь, выделена группа очень высокого риска (5 баллов и более) согласно процентной шкале инсультов, из которой следует стремительный рост данного осложнения с 4,0% (при 4 баллах) до 6,7% (5 баллов) и 15,2% (9 баллов). В соответствии с этой градацией пациенты разделились следующим образом: 0 баллов – 1 человек, 1 балл – 7 человек, 2–4 балла – 16 человек и 5–6 баллов (пациентов более высокого риска не было) – 3 человека (Рис. 1).

По шкале риска кровотечений HAS-BLED пациенты были разбиты на 2 группы – низкого и высокого риска согласно стандартному критерию: 0–2 балла и 3 и более баллов. Получилось 25 человек с низким риском кровотечения и 2 человека с высоким (HAS-BLED 3 и 5 баллов).

17 пациентам была выполнена кардиоверсия, 10 кардиоверсия не выполнялась (была принята тактика контроля частоты сердечных сокращений, выявлялся тромбоз ушка левого предсердия или пациенты поступали для катетерной процедуры в связи с данной аритмией).

Группа фибрилляции предсердий, как уже говорилось выше, включала в себя 100 пациентов: 47 женщин и 53 мужчины. По тем же критериям пациенты были разбиты на следующие группы:

- по возрасту: 44 / 25 / 31 человек;
- по дозировке: 81 / 19 (20 мг / 15 мг соответственно; доза 15 мг назначалась согласно указанным в национальных рекомендациях по фибрилляции предсердий границам возраста и / или клиренса креатинина, в 2 случаях – исходя из безопасности пациента в связи с анамнезом кровоточивости);
- по шкале CHA₂DS₂-VASc: 0 баллов – 1 человек, 1 балл – 19 человек, 2–4 балла – 56 человек, 5–9 баллов – 24 человека (Рис. 1);
- по шкале HAS-BLED: низкий риск кровотечения был выставлен 86 пациентам, высокий – 14 пациентам.
- кардиоверсия выполнена 30 пациентам, 70 – не выполнялась.

Кардиоверсия пациентам с трепетанием предсердий выполнялась методом чреспищеводной стимуляции (в случае неэффективности – электроимпульсная терапия (ЭИТ), пациентам с фибрилляцией предсердий – ЭИТ синхронизированным двухфазным разрядом с начальной энергией 200 Дж.

Вторым этапом проводилась оценка комплаентности к приему ривароксабана в зависимости от длительности приёма препарата.

По длительности приёма препарата пациенты были разделены на 3 группы: четверым пациентам препарат был назначен 3 года назад, восьми – 2 года назад и 15 человек принимали препарат в течение года.

Сбор материала проводился путём телефонного анкетирования, то есть применялся непрямой метод оценки приверженности к лечению. Всем пациентам задавались следующие вопросы:

1. Продолжается ли прием ривароксабана?
- В случае ответа «нет», уточнялось:
- Почему прекращён приём?

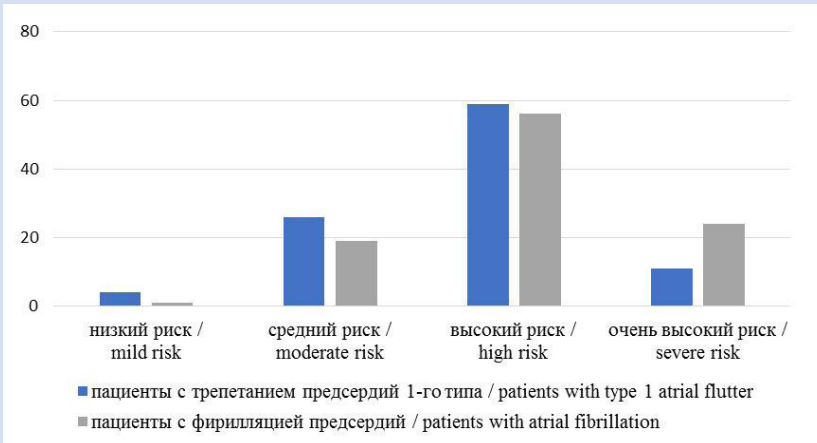


Рисунок 1. Распределение пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа и фибрилляцией предсердий по группам риска ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc
Figure 1. Stratification of incident thromboembolic event risk among patients with type 1 atrial flutter nad atrial fibrillation with the CHA₂DS₂-VASc scale

- Когда прекращён приём?
 - Какая антитромботическая терапия проводится сейчас?
2. Были ли тромбоэмболические осложнения?
- В случае ответа «да», уточнялось:
- Характер осложнения?
 - Когда оно произошло?
 - Принимался ли в то время ривароксабан?
 - Был ли приём препарата регулярным?
3. Имел ли место геморрагический синдром?
- В случае ответа «да», уточнялось:
- Характер осложнения?
 - Известен ли уровень гемоглобина на момент осложнения?
 - Принимался ли на тот момент ривароксабан?
 - Не принимались ли в тот момент нестероидные противовоспалительные препараты, антитромбоцитарные препараты или не было ли злоупотребления алкоголем?

Результаты

Эффективность

В *группе трепетания предсердий* ТЭО зарегистрировано не было. Этот параметр отличается низкой достоверностью в связи с малой группой пациентов и кратким сроком наблюдения, но это очень обнадеживающий результат.

В *группе фибрилляции предсердий* имел место один ишемический инсульт. Пациентка входила в группу высокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (4 балла), ТЭО произошло на второй день после спонтанной кардиоверсии на фоне насыщающих доз амиодарона – пациентке чреспищеводным ультразвуковым исследованием был исключен внутрисердечный тромбоз, и она готовилась к ЭИТ. Данное осложнение укладывается в общемировую практику (1,7 случаев ишемического инсульта на 100 пациенто-лет по данным исследования Rocket-AF; 0,5% – по данным исследования X-VerT)

Безопасность

За время приёма препарата ни у одного пациента не случилось «большого» кровотечения. Определение «большого» кровотечения применялось согласно критериям ISTH, в частности, падение уровня гемоглобина на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) или больше, или кровотечение, потребовавшее переливания двух или больше единиц цельной крови или эритроцитов.

Получено 4 наблюдения клинически явного снижения свёртываемости крови: у одного пациента имела место выраженная кровоточивость дёсен, купированная снижением дозировки препарата до 15 мг/сут. Здесь следует отметить, что, в соответствии с инструкцией по применению ривароксабана, снижение дозы до 15 мг 1 раз в сутки показано только при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин,

и данное решение было принято на основании личного опыта. Данное явление случилось на первом месяце приёма препарата. Двое пациентов отмечали небольшие подкожные кровоподтёки при бытовой травматизации, что не потребовало коррекции лечения. Смена терапии из-за геморрагического синдрома имела место лишь в одном случае – рецидивирующей макрогематурии. Гемоглобин при этом оставался в пределах 145 г/л. Данное осложнение так же проявило себя в первые недели приёма препарата, и ривароксабан был заменён на комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем. В дальнейшем гематурия не рецидивировала.

Обращает на себя внимание, что все эти пациенты относились к низкому риску по шкале HAS-BLED, и все пациенты отрицают прием алкоголя и препаратов, провоцирующих геморрагический синдром.

В *группе фибрилляции предсердий* случилось два геморрагических осложнения: незначительная ректальная кровоточивость (пациент имел риск тромбоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc 5 баллов и риск кровотечения по шкале HAS-BLED 3 балла), купированная снижением дозировки препарата до 15 мг/сут; и подкожные кровоподтёки (у пациентки 81 года с риском тромбоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc 7 баллов и риском кровотечения по шкале HAS-BLED 3 балла на фоне приёма 15 мг ривароксабана в сутки), учитывая лёгкой степени анемию, эта пациентка была переведена на терапию клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о благоприятном профиле эффективности и безопасности однократного режима дозирования ривароксабана.

Комплаентность

На контакт вышли все пациенты.

Из двадцати семи человек приём препарата преждевременно прекратили трое (вариант низкой комплаентности Persistence). Один – из-за рецидивирующей гематурии (случай описан выше, в настоящее время получает комбинацию ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем, гематурия не рецидивировала), двум пациентам смена терапии была инициирована участковыми врачами: в одном случае ривароксабан заменён на дабигатран (причина неизвестна), во втором – на ацетилсалициловую кислоту (более 6 месяцев не было аритмии).

Из оставшихся двадцати четырёх человек трое принимали препарат нерегулярно (по финансовым причинам), периодически, на несколько месяцев, заменяя ривароксабан варфарином (вариант низкой комплаентности Adherence). В одном из этих случаев чреспищеводная эхокардиоскопия выявила тромб в ушке левого предсердия; этот факт повысил комплаентность пациента до абсолютной.

Градация комплаентности по длительности приёма выглядит следующим образом: в течение 3 лет препарат принимали все пациенты, один нерегулярно (Adherence), в течение 2 лет прием прекратили двое пациентов (Persistence), в течение 1 года один пациент прекратил прием (Persistence), двое принимают нерегулярно (Adherence) (Рис. 2).

Обращает на себя внимание, что, несмотря на разный количественный состав групп, комплаентность к лечению с течением времени почти не меняется (Рис. 3).

Статистический анализ
Безопасность

Учитывая существенную количественную разницу в группах фибрилляции и трепетания предсердий, выполнен следующий статистический анализ.

Даны две выборки: пациенты с трепетанием предсердий и пациенты с фибрилляцией предсердий. В каждой выборке фиксировалось количество кровотечений (Табл. 1) и определялась относительная частота данного события. Необходимо проверить предположение о равенстве теоретических вероятностей p в этих двух выборках (то есть предположение $p_1 = p_2$).

Так как вычисленные значения относительных частот $\bar{p}_1$ и $\bar{p}_2$ малы (Табл. 1), то для проверки ис-

пользуем методику с применением переменной Фишера [26]. Конечной целью является построение 95%-х интервалов для вероятностей p_1 и p_2 (Табл. 1). Эти интервалы приводятся ниже (в процентах):

- Для вероятности $p_1 - [0, 13,9]$;
- Для вероятности $p_2 - [0,19, 5,7]$.

Так как относительная частота $\bar{p}_1 = 3,7$ попадает в доверительный интервал для вероятности p_2 , а относительная частота $\bar{p}_2 = 2,0$ попадает в доверительный интервал для p_1 , то можно сделать вывод о том, что гипотеза о равенстве вероятностей случайного события «кровотечение» принимается с уровнем значимости 0,05.

Для более строгой проверки гипотезы обратимся к t-критерию, значение которого вычисляется по формуле [26]:

$$t = \frac{|\varphi_1 - \varphi_2|}{\sqrt{\bar{\sigma}_{\varphi_1}^2 + \bar{\sigma}_{\varphi_2}^2}},$$

где φ_1, φ_2 – значения переменных Фишера для первой и второй выборке, $\bar{\sigma}_{\varphi_1}^2, \bar{\sigma}_{\varphi_2}^2$ – оценки дисперсии переменных Фишера. Беря из таблицы значения используемых величин, получаем: $t_{\text{выч}} = 0,216$.

Для принятия гипотезы о равенстве вероятностей $\bar{p}_1$ и $\bar{p}_2$ с уровнем значимости 0,05 достаточно выполнения неравенства $t_{\text{выч}} < t_{0.95,125}$, где $t_{0.95,125}$ –

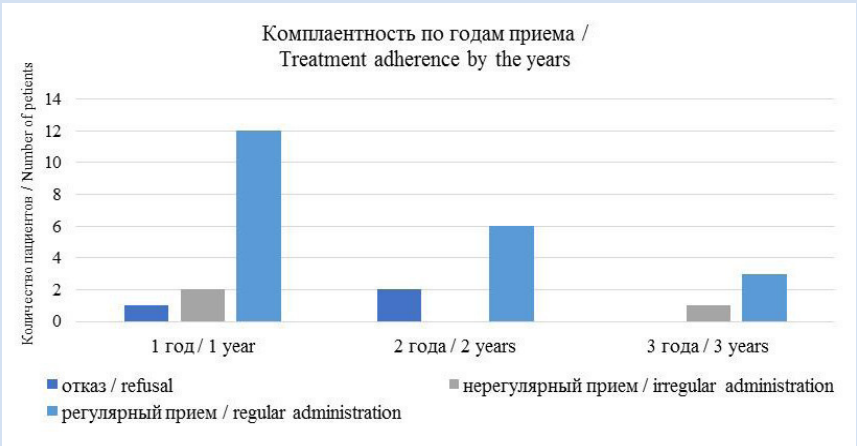


Рисунок 2. Комплаентность к лечению в зависимости от длительности приёма препарата в абсолютных цифрах
Figure 2. Adherence to the medical treatment, depending on the period of the drug administration, absolute values

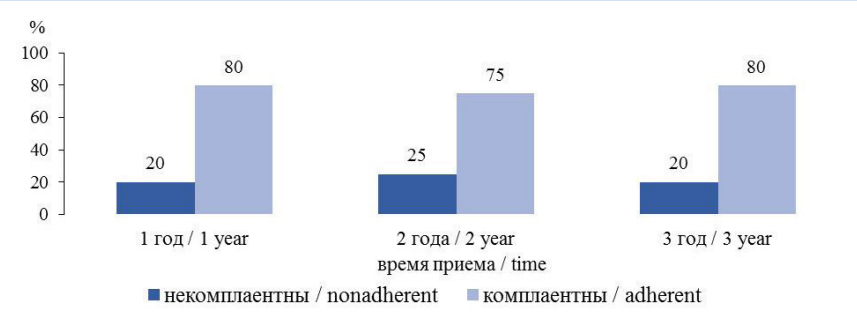


Рисунок 3. Стабильность комплаентности с течением времени
Figure 3. Stability of adherence eventually

квантиль распределения Стьюдента уровня 0,95 с числом степеней свободы $n_1 + n_2 - 2 = 125$, который равен 1,65. Имеем $0,216 < 1,65$, а, следовательно, принимаем гипотезу о равенстве вероятностей p_1 и p_2 появления кровотечений в группах трепетания предсердий и фибрилляции предсердий (Табл. 1).

Комплаентность

Учитывая небольшое количество пациентов в группах, выполнен следующий статистический анализ.

В Табл. 2 представлено распределение пациентов в соответствии с продолжительностью приёма. Необходимо определить значимость различия относительных частот (частностей) приверженности пациентов к лечению в зависимости от его длительности.

Первоначально определим относительные частоты (частности) случайного события, заключающегося в том, что пациент принимает назначенный препарат в течение указанного срока (Табл. 3).

Затем вычисляем среднеквадратическую ошибку $\sigma_{\bar{p}_i}$ соответствующих частностей $\bar{p}_i$ по формуле

[26]:

$$\sigma_{\bar{p}_i} = \sqrt{\frac{\bar{p}_i(100 - \bar{p}_i)}{n_i}} \text{ (в \%)}.$$

Результаты приведены в Табл. 3.

Вычисляем значения критерия Стьюдента для трёх комбинаций пар групп (1, 2), (1, 3), (2, 3) по формуле [26]:

$$t_{ij} = \frac{|\bar{p}_i - \bar{p}_j|}{\sqrt{\sigma_{\bar{p}_i}^2 + \sigma_{\bar{p}_j}^2}}$$

Результаты приведены в Табл. 4. Здесь же приведены значения критических точек $t_{0.05}$ для уровня значимости 0.05 при соответствующих степенях свободы:

$$n_{ij} = n_i + n_j - 2$$

Если выполняется неравенство $t_{ij} < t_{0.05}$, то различие между соответствующими группами незначимо при уровне значимости 0,05. Из Табл. 4 видно, что данное неравенство выполняется для всех трёх комбинаций, и, следовательно, можно принять гипотезу о том, что комплаентность пациентов во всех трёх группах одинакова (Табл. 4).

Таблица 1. Статистический анализ безопасности терапии
Table 1. Statistical analysis of the therapy safety

Величины / Variables	Выборки / Samples	
	ТП / AFL	ФП / AF
Объем выборки / Sample size, n	27	100
Относительная частота кровотечений / Relative rate of bleedings, %	3,7	2,0
Переменная Фишера / Fisher's criterion, φ	0,387	0,284
Среднеквадратическая ошибка переменной Фишера / Mean squared error of the Fisher's criterion, σ_{φ}	0,192	0,1
95% доверительный интервал для переменной Фишера / 95% confidence interval for the Fisher's criterion	[0,011, 0,763]	[0,088, 0,480]
95% доверительный интервал для неизвестной частоты p, / 95% confidence interval for unknown p value, %	[3*10 ⁻³ , 13,9]	[0,19, 5,7]

Примечание: ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий;
Note: AFL – atrial flutter; AF – atrial fibrillation.

Таблица 3. Относительные частоты случайного события
Table 3. Relative rates of incident events

Величины / Variables	Группы / Groups		
	1	2	3
Относительная частота $\bar{p}_i$ / Relative rate of $\bar{p}_i$, %	80	66,7	66,7
Среднеквадратические ошибки $\sigma_{\bar{p}_i}$ / Mean squared error $\sigma_{\bar{p}_i}$, %	10,33	19,20	27,15

Таблица 4. Статистический анализ комплаентности к терапии
Table 4. Statistical analysis of the treatment adherence

Величины / Variables	Комбинации групп / Group combinations		
	(1, 2)	(1, 3)	(2, 3)
Значение критерия Стьюдента, t_{ij} / t-value, t_{ij}	0,61	0,45	0,00
Значение критической точки $t_{0.05}$ / value of the critical point, $t_{0.05}$	1,73	1,75	1,89

Таблица 2. Исходные данные для статистического анализа
Table 2. Baseline data for the statistical analysis

Номер группы / Group number	Длительность приема препарата / Period of the drug administration	Количество комплаентных пациентов / Number of adherent patients	Количество пациентов с низким комплаенсом / Number of patients with poor adherence
1	В течение 1 года / within 1 year	15	12
2	В течение 2 лет / within 2 years	6	4
3	В течение 3 лет / within 3 years	3	2

Обсуждение

Трепетание предсердий 1-го типа по своему электрофизиологическому механизму весьма отличается от фибрилляции предсердий. Если последняя реализуется за счет множественных, часто неустойчивых, очагов микрориентри, то трепетание предсердий 1-го типа – это макрориентри тахикардия. Следовательно, отличается степень потери сократительной функции предсердий, степень турбулентности потоков крови в ушках предсердий, а отсюда – иная степень эндотелиальной дисфункции и активации как клеточного, так и гуморального звеньев гемостаза. Соответственно, нельзя напрямую экстраполировать данные о частоте тромбообразования, а значит и риске ТЭО, полученные при изучении фибрилляции предсердий на ситуацию изолированного трепетания предсердий. Таким образом, актуально изучение вопроса профилактики ТЭО у данной группы пациентов.

В проведенном исследовании показана как минимум аналогичная эффективность и безопасность профилактики ривароксабаном ТЭО у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа в сравнении с фибрилляцией предсердий. Не вызывает сомнений важный вклад в эти показатели доказанной высокой комплаентности к лечению.

Малое число пациентов, к сожалению, не позволяет однозначно подтвердить гипотезу о большей эффективности антитромботической профилактики у данной группы больных, хоть такое предположение кажется весьма вероятным, учитывая данные о меньшем количестве ТЭО у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа (11–14%) в сравнении с пациентами с фибрилляцией предсердий (23,5% по данным Фреймингемского исследования) и частоты выявления тромбов (11% против 25% соответственно) [2, 5].

Это важная тема дальнейших исследований, ведь доказав эту гипотезу, можно будет обсуждать снижение дозировок антикоагулянтов, что уменьшит риск геморрагических осложнений.

Заключение

Подтверждается тезис, что лечение ривароксабаном у пациентов с изолированным (без фибрилляции предсердий в анамнезе) трепетанием предсердий 1-го типа является эффективным и безопас-

ным, и показатели эти сохраняются при длительном применении, а геморрагические осложнения если и появляются, то на ранних сроках приёма препарата (по данным проведенного исследования, в течение первого месяца). Таким образом, в первые месяцы приёма ривароксабана следует обратить пристальное внимание на этот фактор.

Ривароксабан так же эффективен и безопасен для антитромботической поддержки кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий 1-го типа, как и у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Приверженность пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа к лечению ривароксабаном достаточно высока – выше среднестатистической (которая составляет 50% в развитых странах безотносительно лекарственного средства и заболевания), сравнима с общемировыми данными по ривароксабану у пациентов с фибрилляцией предсердий (80% в течение года) и стабильна с течением времени (75% в течение 2 лет и 75% в течение 3 лет – столь длительные сроки оценки комплаентности к ривароксабану нами в литературе не встречались).

Лимитирующим фактором проведенной работы является малое количество пациентов, так как очень часто трепетанию предсердий сопутствует фибрилляция предсердий, рекомендации по антитромботической профилактике, которой давно определены. Однако полученные данные подтверждают тезис, что применение ривароксабана у пациентов с изолированным трепетанием предсердий 1-го типа следует проводить в соответствии с аналогичными рекомендациями для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Конфликт интересов

А.В. Федосеенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Зенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Кононенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Пятаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Е. Воскобойников заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Федосеенко Артем Валерьевич, кардиолог высшей категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Зенин Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции

Author Information Form

Fedoseenko Artem V., MD, cardiologist at the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Zenin Sergey A., MD, PhD, Head of the Cardiac Surgery Department for the Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Pacing, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Кононенко Оксана Витальевна, кандидат медицинских наук, кардиолог высшей категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Пятаева Ольга Владимировна, кардиолог высшей категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, Российская Федерация;

Воскобойников Юрий Евгеньевич, доктор физико-математических наук, профессор кафедры автоматизации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)», Новосибирск, Российская Федерация.

Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Kononenko Oksana V., MD, PhD, cardiologist at the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Pyataeva Olga V., MD, cardiologist at the Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation;

Voskoboynikov Yuri E., PhD, Professor at the Department of Automatics, Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering (SIBSTRIN), Novosibirsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ФAB – идея, подбор пациентов, анализ, написание;

ЗСА – редактирование, написание статьи;

КОВ – подбор пациентов, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

ЛОВ – подбор пациентов, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

ВЮЕ – статистический анализ, написание статьи.

Author Contribution Statement

FAV – concept of the study, patients' selection, data analysis and manuscript writing;

ZSA – manuscript revision, manuscript writing;

KOV – patients' selection, data analysis and interpretation, manuscript writing;

POV – patients' selection, data analysis and interpretation, manuscript writing;

YUE – statistical analysis, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Покушалов Е.А., Туров А.Н., Шаваров А.А. Трепетание предсердий и иницизионные тахикардии в кн. под ред. Ардашева А.В. Клиническая аритмология. Москва; 2009 г. с. 860-944.
2. Затеищikov Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Тромбозы и антиромботическая терапия при аритмиях. 2 изд. Москва; 2011 г. с. 94.
3. Biblo L.A., Yuan Z., Quan K.J., Mackall J.A., Rimm A.A. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2001; 87:346-49
4. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 639-47
5. Irani W.N., Graybern P.A., Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter: a prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation.* 1997; 95: 962-66
6. Khan I.A. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J.* 2002; 144(1): 11-22
7. С.В. Моисеев. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (4): 23- 28.
8. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., Brindis R., Burkholder R., Czajkowski S.M. et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J.* 2011; 162:412-24.
9. World Health Organization [Internet]: Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2010. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
10. Моисеев С.В. Как улучшить приверженность к двойной антиромботитарной терапии после острого коронарного синдрома? Клиническая фармакология и терапия. 2011; 20(4):34-40.
11. Reynolds M.W., Fahrbach K., Hauch O., Wygant G., Estok R., Cella C., Nalysnyk L. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004; 126(6):1938-45
12. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., van Staa T.P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Tromb heamost.* 2011; 106: 968-77. oi: 10.1160/TH11-05-0353
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23:1296-310.
14. Laliberte F., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther.* 2012; 29:675-90.
15. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., Lee S., Alam T., Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(5):669-80.
16. Zamorano J.L., Greiner W., Sandberg A., Oberdiek A.M., Bakhai A. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Proceedings of the Annual Congress of the European Society of Cardiology; 2012 Aug 25-29; Munich, Germany.

17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
18. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., Camm A.J., Ma C.S., Le Heuzey J.Y. et. al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367
19. Haas S., Bode C., Norrving B., Turpie A.G. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Mar 10;10:101-14. doi: 10.2147/VHRM.S55246
20. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., Haas S., Huisman M.V., Hull R.D. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116:180–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020
21. Diamantopoulos A., Forster F., Evers T. Real-life treatment persistence with newer oral anticoagulants and potential strokes avoided in patients with atrial fibrillation. *ESC Congress*. 2013; poster P519.
22. Nelson W.W., Song X., Coleman C.I., Thomson E., Smith D.M., Damaraju C., Schein J. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec; 30(12):2461-9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577
23. Laliberte F., Bookhart B.K., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of Once-Daily Versus Twice-Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications among Patients with Venous Thromboembolism. *Patient*. 2013; 6(3):213–224. doi: 10.1007/s40271-013-0020-5.
24. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V., Schreier T., Göbelt M., Michalski F., Endig H., Sahin K., Tittel L., Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace*. 2015 Apr;17(4):530-8 doi: 10.1093/europace/euu319
25. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АСС. Российский кардиологический журнал. 2013; 18 (4 S3): 1-100.
26. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Спб.: ВМедА; 2002.

REFERENCES

1. Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Pokushalov E.A., Turov A.N., Shavarov A.A. Trepetanie predserdii i initizionny'e tahikardii v kn. pod red. Ardasheva A.V. Clinicheskaya aritmologiya. Moscow; 2009. т.36, p. 860-944. (in Russian)
2. Zatei'shchikov D.A., Zotova I.V., Dankovtceva E.N., Sidorenko B.A. Trombozy i antitromboticheskaya terapiya pri aritmiiakh. 2 nd ed. Moscow; 2011. p. 94 (in Russian)
3. Biblo L.A., Yuan Z., Quan K.J., Mackall J.A., Rimm A.A. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001; 87:346-49
4. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 639-47
5. Irani W.N., Graybern P.A., Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter: a prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1997; 95: 962-66
6. Khan I.A. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J*. 2002; 144(1): 11-22
7. S.V. Moiseev. Priverzhennost' k antikoagulyantnoi terapii: problemy i puti resheniya. Clinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2014; 23 (4): 23-28. (in Russian)
8. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., Brindis R., Burkholder R., Czajkowski S.M. et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J*. 2011;162:412–24.
9. World Health Organization [Internet]: Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2010. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
10. Moiseev S.V. Kak uluchshit priverzhennost' k dvoim antitromboticheskim terapiyam posle ostrogo koronarnogo sindroma? Clinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2011;20(4):34-40 (in Russian)
11. Reynolds M.W., Fahrbach K., Hauch O., Wygant G., Estok R., Cella C., Nalysnyk L. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004;126(6):1938-45
12. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., Clemens A., van Staa T.P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Tromb Haemost*. 2011; 106: 968-77. doi: 10.1160/TH11-05-0353
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296–310.
14. Laliberte F., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675–90.
15. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., Lee S., Alam T., Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(5):669–80.
16. Zamorano J.L., Greiner W., Sandberg A., Oberdiek A.M., Bakhai A. Patient preferences for chronic treatment for stroke prevention: results from the European Patients survey in Atrial Fibrillation (EUPS-AF). Proceedings of the Annual Congress of the European Society of Cardiology; 2012 Aug 25-29; Munich, Germany.
17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
18. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., Camm A.J., Ma C.S., Le Heuzey J.Y. et. al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367
19. Haas S., Bode C., Norrving B., Turpie A.G. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Mar 10;10:101-14. doi: 10.2147/VHRM.S55246
20. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., Haas S., Huisman M.V., Hull R.D. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116:180–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020
21. Diamantopoulos A., Forster F., Evers T. Real-life treatment persistence with newer oral anticoagulants and potential strokes avoided in patients with atrial fibrillation. *ESC*

Congress. 2013; poster P519.

22. Nelson W.W., Song X., Coleman C.I., Thomson E., Smith D.M., Damaraju C., Schein J. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014 Dec; 30(12):2461-9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577

23. Laliberte F., Bookhart B.K., Nelson W.W., Lefebvre P., Schein J.R., Rondeau-Leclaire J., Duh M.S. Impact of Once-Daily Versus Twice-Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications among Patients with Venous Thromboembolism. *Patient.* 2013; 6(3):213–224. doi: 10.1007/s40271-013-0020-5.

24. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., Gelbricht V.,

Schreier T., Göbelt M., Michalski F., Endig H., Sahin K., Tittl L., Weiss N. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace.* 2015 Apr;17(4):530-8 doi: 10.1093/europace/euu319

25. Diagnostika i lechenie fibrillatcii predserdii. Rekomendacii RKO, VNOA I ASS.

Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 18 (4 S3): 1-100. (in Russian)

26. Iunkerov V.I., Grigor'ev S.G. Matematiko-statisticheskaja obrabotka danny'kh medicinskih issledovanii - Sankt-Peterburg: VmedA ; 2002. (in Russian)

Для цитирования: А.В. Федосеенко, С.А. Зенин, О.В. Кононенко, О.В. Пятаева, Ю.Е. Воскобойников. Опыт применения ривароксана у пациентов с трепетанием предсердий I типа: эффективность, безопасность, комплаентность. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 44-55. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-44-55

To cite: A.V. Fedoseenko, S.A. Zenin, O.V. Kononenko, O.V. Pyataeva, Y.E. Voskoboynikov. Rivaroxaban in patients with type I atrial flutter: effectiveness, safety and compliance. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 44-55. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-44-55



УДК 616.12-005.4-089

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-56-64

ТРИДЦАТИДНЕВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПОСРЕДСТВОМ СТЕНТИРОВАНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫМ КАРКАСОМ И МАЛОИНВАЗИВНОГО МАММАРО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

К.М. Ваккосов[✉], В.И. Ганюков, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Впервые на основе данных, полученных в исследовании, были сопоставлены два малоинвазивных метода реваскуляризации миокарда с применением биodeградируемого сосудистого каркаса у пациентов со стабильной ИБС и изолированным поражением передней нисходящей артерии.
- Реализация задач исследования позволила получить новые знания о двух перспективных малоинвазивных методах реваскуляризации на основании широкого спектра объективных данных и внедрить их в клиническую практику.
- Внедрение новых подходов к реваскуляризации миокарда, в основу которых положен принцип малоинвазивности, позволит оптимизировать результаты лечения пациентов с ИБС, послеоперационных осложнений, повторных госпитализаций, инвалидизации и смертности.

Цель

Провести сравнительный анализ 30-дневных результатов двух малоинвазивных методов реваскуляризации миокарда у пациентов с изолированным поражением передней нисходящей артерии при стабильных формах ишемической болезни сердца.

Материалы и методы

В исследование включено 130 пациентов, которые методом простой рандомизации разделены на две группы: 1 – Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией биodeградируемого каркаса «Absorb» (n = 65) и 2 – Маммаро-коронарное шунтирование на работающем сердце с использованием боковой миниторакотомии (MIDCAB) (n = 65). Группы были сопоставимы по всем исходным клинико-демографическим и ангиографическим характеристикам. На протяжении 30 дней после реваскуляризации конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, инфаркт миокарда, инсульт и повторная незапланированная реваскуляризация и тромбоз стента (шунта).

Результаты

На протяжении 30-дневного периода наблюдения не выявлено значимых различий по частоте основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий между группами MIDCAB и ЧКВ, соответственно 0% и 3,1% (p = 0,151), в том числе инфаркта миокарда 0% и 3,1% (p = 0,151), повторной реваскуляризации 0% и 1,5% (p = 0,32) и тромбоза стента (шунта) 0% и 1,5% (p = 0,32).

Заключение

30-дневные результаты двух малоинвазивных методов реваскуляризации миокарда у больных с изолированным поражением передненисходящей артерии при стабильных формах ишемической болезни сердца сопоставимы по частоте развития основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова

ИБС • ЧКВ • Биodeградируемый каркас Absorb • MIDCAB • Передняя нисходящая артерия

Поступила в редакцию: 03.01.18; поступила после доработки: 08.02.18; принята к печати: 16.03.18

PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WITH BIORESORBABLE VASCULAR SCAFFOLD VERSUS MINIMALLY INVASIVE OFF-PUMP BYPASS SURGERY: 30-DAYS FOLLOW UP

К.М. Vakkosov[✉], V.I. Ganjukov, S.V. Ivanov, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

Для корреспонденции: Ваккосов Камолитдин Мухаммедович, e-mail: 5758999@mail.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Vakkosov Kamoliddin M., e-mail: 5758999@mail.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The first comparative study of two minimally invasive methods of myocardial revascularization using biodegradable vascular scaffold in patients with stable coronary artery disease and isolated lesion of the anterior descending artery was performed.
- Novel data on two promising minimally invasive methods have been obtained and introduced into current clinical practice.
- The introduction of novel minimally invasive approaches to myocardial revascularization will allow optimizing the results of the surgical treatment of coronary artery disease patients, reducing the rate of postoperative complications, repeated hospitalizations, subsequent disability and mortality.

Aim	To assess the comparative 30-day effectiveness of percutaneous coronary intervention (PCI) with bioresorbable vascular scaffold (BVS) versus minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) for left anterior descending coronary artery disease.
Methods	130 patients with significant ($\geq 70\%$) LAD disease were recruited in the study. Patients were randomized either to PCI with BVS ($n = 65$) or MIDCAB ($n = 65$). The groups of patients were comparable in baseline demographic, clinical and angiographic parameters. The endpoints included adverse cardiovascular events (all-cause mortality, myocardial infarction, stroke, target vessel revascularization) and scaffold thrombosis and were measured on day 30 after the indexed intervention.
Results	At 30-day follow-up, there were no significant differences in the incidence of the adverse cardiovascular events between the study groups (0% MIDCAB vs. 3.1% PCI, $p = 0.151$), myocardial infarction (0% vs. 3.1%, $p = 0.151$), target vessel revascularization (0% vs. 1.5%, $p = 0.32$) and scaffold (graft) thrombosis (0% vs. 1.5%, $p = 0.32$).
Conclusion	PCI with BVS and MIDCAB in patients with stable coronary artery disease and isolated left anterior descending lesions demonstrated comparable outcomes at 30-days follow-up.
Keywords	Coronary artery disease • PCI • BVS Absorb • MIDCAB

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Список сокращений

ВГА	– внутренняя грудная артерия	СЛП	– стент с лекарственным покрытием
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ИК	– искусственное кровообращение	MACE	– значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события
ИМ	– инфаркт миокарда	MIDCAB	– малоинвазивное маммаро-коронарное шунтирование на работающем сердце
КШ	– коронарное шунтирование		
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения		
ПНА	– передняя нисходящая артерия		

Введение

На сегодняшний день существует два основных вида реваскуляризации миокарда – коронарное шунтирование (КШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Как показало исследование SYNTAX (пятилетние результаты), КШ является лучшей опцией реваскуляризации миокарда для пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (SYNTAX ≥ 32 балла) или поражением ствола левой коронарной артерии в сочетании с трехсосудистым поражением. Для больных с умеренным и промежу-

точным значением SYNTAX КШ и ЧКВ показали сопоставимые результаты [1]. Коронарное шунтирование с использованием анастомоза левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей артерии (ПНА) является независимым предиктором проходимости шунта, оказывающим положительное влияние на выживаемость, частоту повторной реваскуляризации, инфаркта миокарда и возврата стенокардии в отдаленном периоде наблюдения [1]. Однако при проведении КШ остается высокая вероятность периоперационных осложнений, связанных

с использованием срединного стернотомного доступа и искусственного кровообращения (ИК). Срединная стернотомия сопряжена с риском развития инфекционных и геморрагических осложнений. ИК, в свою очередь, может осложниться системным воспалительным ответом, гипоперфузией, эмболизацией. Данные осложнения существенно влияют на исходы лечения, увеличивая срок госпитализации и летальность. Для снижения этих рисков внедрены методы КШ без ИК, которые устраняют ряд недостатков, связанных с ИК, но не несут в себе преимуществ в отношении инвазивности. Для уменьшения инвазивности было внедрено КШ на работающем сердце с использованием боковой миниторакотомии (Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass – MIDCAB), что позволяет сформировать маммаро-коронарный анастомоз с ПНА из малоинвазивного доступа, однако не дает возможности выполнить полную реваскуляризацию миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [2].

ЧКВ является самым распространенным методом реваскуляризации миокарда. Появление голометаллических стентов позволило нивелировать недостатки баллонной коронарной ангиопластики (диссекция интимы, «спадения» сосуда, тромбоз), но при этом отмечалась высокая частота рестеноза стентов (16–44% случаев). Появление стентов с лекарственным покрытием (СЛП) позволило снизить частоту рестеноза стента до 16% [3]. Однако при использовании СЛП, особенно первого поколения, стали регистрироваться подострые и поздние тромбозы стентов, связанные с замедленным заживлением интимы, более поздним покрытием балок стента эндотелием [4].

На сегодняшний день в арсенале интервенционных хирургов имеется биодеградируемый каркас, который, с одной стороны, препятствует сокращению стента после раздувания баллона и тромбозу коронарной артерии после ЧКВ, с другой стороны – полностью рассасывается в отдаленном периоде, что приводит к восстановлению биологических и физиологических свойств сосуда.

Первые результаты применения биодеградируемого каркаса были опубликованы в 2008 году в одноименном исследовании «Absorb». Однако в более позднем исследовании «ABSORB III» частота неблагоприятных событий при имплантации биодеградируемого каркаса Absorb была выше по сравнению со стентом Xience V (Abbott, США), но при этом достоверной разницы получено не было [5].

В настоящее время нет данных о проведении многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих MIDCAB и ЧКВ с использованием биодеградируемых каркасов при изолированном поражении ПНА. Имеются исследования, в которых сравнивалось ЧКВ с имплантацией голо-

металлических, СЛП и MIDCAB [6, 7].

Одним из наиболее крупных исследований, сравнивающих MIDCAB и ЧКВ, стал мета-анализ, включивший 941 пациента, из которых 495 пациентам проведено ЧКВ и в 446 случаях выполнен MIDCAB. Отслеживались временные точки на тридцатый день, 6 месяцев и 1 год. По результатам мета-анализа, MIDCAB уменьшает потребность в повторной реваскуляризации и риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий через шесть месяцев и в годовой период наблюдения по сравнению с ЧКВ. Не было выявлено существенного различия по смертности, частоте нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что MIDCAB все еще превосходит ЧКВ у пациентов с изолированным поражением ПНА [8].

Целью данного сообщения являлась демонстрация результатов сравнения госпитального и краткосрочного периодов наблюдения ЧКВ с имплантацией биодеградируемого каркаса и MIDCAB у пациентов с изолированным поражением ПНА при стабильных формах ИБС.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие до включения в исследование.

В исследование включены 130 пациентов. Методом простой рандомизации пациенты разделены на две группы: (1) ЧКВ с имплантацией биодеградируемого каркаса «Absorb» (Abbott, США) ($n = 65$) и (2) маммаро-коронарное шунтирование на работающем сердце с использованием боковой миниторакотомии (процедура *minimal invasive direct coronary artery bypass* – MIDCAB) ($n = 65$). Критериями включения в исследование были: (1) изолированное поражение ПНА 70% и более; (2) стабильная стенокардия I-IV функционального класса (по классификации Canadian Cardiovascular Society); (3) асимптомные пациенты с документированной ишемией миокарда; Критерии исключения: (1) острый коронарный синдром; (2) коронарное шунтирование или ЧКВ в анамнезе; (3) окклюзия ПНА. На протяжении 30 дней наблюдения оценивались частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация миокарда), учитывалась частота тромбоза стента и симптомный стеноз или окклюзия маммаро-коронарного шунта. Дополнительно анализировались периоперационные и госпитальные осложнения, их структура, объём заместительной терапии компонентами крови и длительность нахождения пациентов в стационаре.

Средний возраст в общей исследуемой выборке пациентов ($n = 130$) составил $62,1 \pm 8,6$ лет, преобладали пациенты мужского пола 74,6%. Среднее

значение фракции выброса левого желудочка составило 60,5±6,6%. Подавляющее большинство больных имели артериальную гипертензию. Постинфарктный кардиосклероз имелся в анамнезе у 40,8% (n = 53) больных. Сахарный диабет зафиксирован в 15,4% (n = 20) случаях. Подавляющее большинство больных (n = 109, 83,8%) имели изолированное поражение ПНА со средним значением по шкале SYNTAX 7,46±2,12 баллов. Среднее значение стеноза в общей выборке составил 81,7±2,7%, при среднем референсном диаметре артерии 3,25±0,07 мм.

Группы пациентов были сопоставимы по всем исходным клинико-демографическим и ангиогра-

фическим показателям (Табл. 1 и 2).
Все пациенты перед ЧКВ получали нагрузочную дозу двойной антитромбоцитарной терапии и нефракционированный гепарин. Базовое медикаментозное сопровождение после ЧКВ подразумевало назначение ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля или тикагрелора (на 12 месяцев), бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов. При имплантации биодеградируемого каркаса использовалась стандартная методология, предлагаемая производителем: предилатация баллонным катетером с соотношением последнего к референсному диаметру сосуда 1:1, постепенное расправление

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп больных
Table 1. Clinical and demographic data of the study groups

Показатели / Parameters	MIDCAB (n = 65)		ABSORB (n = 65)		p
	n / M±σ	%	n / M±σ	%	
Возраст, лет / Age, years	62,3±8,4		61,9±8,7		0,79
Мужской пол / Males	52	80	45	69,2	0,16
Фракция выброса левого желудочка / LVEF, %	59,8±6,4		61,2±6,8		0,23
Стенокардия ФК I-II / Angina classes 1 – 2	53	81,5	50	76,9	0,52
Стенокардия ФК III-IV / Angina classes 3 – 4	12	18,5	15	23,1	0,52
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	56	86,1	61	93,8	0,15
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	10	15,4	10	15,4	1,000
Мультифокальный атеросклероз / Polyvascular disease	9	13,8	7	10,8	0,6
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	31	47,7	22	33,8	0,11
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения / Residual deficit after cerebrovascular accidents	3	4,6	3	4,6	1,000

Примечание: MIDCAB – малоинвазивное маммаро-коронарное шунтирование на работающем сердце; ФК – функциональный класс;
Note: MIDCAB – minimally invasive direct coronary artery bypass grafting; LVEF – left ventricular ejection fraction.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика групп
Table 2. Angiographic characteristics of the study groups

Показатели / Parameters	MIDCAB (n = 65)		ABSORB (n = 65)		p
	n / M±σ	%	n / M±σ	%	
Однососудистое поражение / Single-vessel disease	55	84,6	60	92,3	0,17
Двухсосудистое поражение / Double-vessel disease	10	15,4	4	6,2	0,09
Трехсосудистое поражение / Triple-vessel disease	0	0	1	1,5	0,42
SYNTAX score, баллы / SYNTAX, scores	7,7±1,5		7,2±2,1		0,12
Резидуальный SYNTAX score, баллы / Residual SYNTAX, scores	0,4±0,82		0,35±1,11		0,77
Бифуркационные поражения / Bifurcation lesions	8	12,3	11	16,9	0,46
% стеноза, среднее / stenosis %, mean	83,6±13,8		79,8±10,7		0,08
Референсный диаметр артерии, мм / Reference arterial diameter, mm	3,2±0,4		3,3±0,3		0,11

Примечание: SYNTAX – система балльной оценки риска открытых хирургических и чрескожных коронарных вмешательств;
MIDCAB – малоинвазивное маммаро-коронарное шунтирование на работающем сердце;
Note: SYNTAX – synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery; MIDCAB – minimally invasive direct coronary artery bypass grafting.

стента до целевого значения, постдилатация некомплайсным баллоном высокого давления.

Под успешным ЧКВ понимался финальный кровоток по ПНА не менее третьей градации по классификации TIMI с резидуальным остаточным стенозом $\leq 20\%$ при отсутствии серьезных сердечно-сосудистых осложнений во время процедуры (смерти, ИМ, экстренного коронарного шунтирования). Успех вмешательства по клиническим критериям: успех ЧКВ в сочетании с уменьшением или исчезновением объективных и субъективных симптомов миокардиальной ишемии после процедуры.

Тромбоз стента изучали на всем протяжении наблюдения. В исследовании мы использовали классификацию тромбозов стентов, предложенную Академическим исследовательским консорциумом (Academic Research Consortium – ARC) в 2006 году: острый – в пределах 24 часов, подострый – от 24 часов до 30 суток, поздний – от 30 суток до 12 месяцев и очень поздний – после 12 месяцев после проведения процедуры; определенный/подтвержденный – развитие острого коронарного синдрома и ангиографическое подтверждение тромбоза или окклюзии стента или патолого-анатомическое подтверждение тромбоза стента; вероятный – необъяснимая смерть в течение 30 суток после стентирования, ИМ в бассейне артерии вмешательства без ангиографического подтверждения тромбоза стента; возможный – необъяснимая смерть после 30 суток от момента стентирования.

Малоинвазивная реваскуляризация миокарда проводилась по методике Detter et al, 2002. Кровоток по шунту контролировали с помощью ультразвуковой флоуметрии (скорость кровотока ≥ 20 мл/мин, а пиковое сопротивление менее 3). Последующий прием ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут) назначался на неопределенный срок.

Оценка результатов проводилась с помощью сбора клинических данных при визите пациента в клинику или путем телефонного опроса спустя 30 дней.

Все данные, полученные в ходе исследования, были занесены в таблицы редактора Microsoft Excel, статистическая обработка проведена по программе Statistica 10.0 (StatSoft. Inc., США). При анализе количественных показателей рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Различия количественных показателей для двух групп оценивались по критерию Манна-Уитни. При оценке различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим применением критерия χ^2 Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение p менее 0,05.

Результаты

В группе «Absorb» непосредственный успех ЧКВ

достигнут у всех больных. В 95,4% случаях процедура ЧКВ выполнялась трансрадиальным доступом. Преддилатация перед установкой каркаса проведена в 98,4% ($n = 63$) случаях, постдилатация баллонным катетером высокого давления – у 90,6% ($n = 58$) пациентов. Операция MIDCAB выполнена у 93,8% ($n = 61$) больных. Частота конверсии на срединную стернотомию при MIDCAB составила 6,1% ($n = 4$), конверсия проводилась из-за выраженного кальциноза в зоне предполагаемого анастомозирования, глубокого интрамиокардиального расположения ПНА, повреждения левой внутригрудной артерии.

В послеоперационном периоде в группе MIDCAB по сравнению с пациентами группы «Absorb» достоверно чаще отмечались осложнения (16,9% и 3,1%, $p = 0,009$), в том числе постгеморрагическая анемия или потребность в использовании компонентов крови (10,8% и 1,5%, $p = 0,03$). В целом заместительная терапия компонентами крови проводилась у 20% ($n = 13$) больных со средним объемом $323,5 \pm 161,6$ мл. Из них в 6,1% ($n = 4$) случаях использовалась эритроцитарная масса для коррекции постгеморрагической анемии, а у 13,8% ($n = 9$) больных – тромбоцитарная масса или свежемороженая плазма для коррекции гипоагрегации. Вероятной причиной последней был постоянный прием ацетилсалициловой кислоты (т.е. аспирин перед операцией не отменяли), а у нескольких пациентов дополнительно поздняя отмена двойной антитромбоцитарной терапии перед операцией MIDCAB. Кроме того, по периоперационным протоколам, принятым в нашем центре, при наличии у таких пациентов гипоагрегации по двум и более индукторам с целью профилактики возможных геморрагических осложнений проводится трансфузия тромбоцитарной массы или свежемороженой плазмы. В группе MIDCAB нарушения ритма и проводимости отмечены в 3,1% ($n = 2$), раневые осложнения – в 1,5% ($n = 1$) случаях и ещё у 1 пациента (1,5%) диагностирована пневмония.

В группе «Absorb» у одного пациента (1,5%) возникло осложнение в месте доступа в виде напряженной гематомы предплечья и плеча с развитием постгеморрагической анемии, которая не потребовала терапии компонентами крови. Имплантация биодеградируемого каркаса «Absorb» у одного больного (1,5%) в госпитальный период наблюдения осложнилась ИМ, подтвержденным электрокардиографическими признаками и повышением уровня кардиоспецифических ферментов, но при этом на контрольной ангиографии данных за тромбоз стента не получено. Наиболее вероятная причина данного осложнения – перекрытие стентом боковой ветви малого диаметра с развитием её последующей окклюзии. Учитывая малый диаметр артерии, открытие звена стента в боковую ветвь не производилось.

Пребывание в стационаре пациентов, перенесших MIDCAB, длилось достоверно выше по сравнению с пациентами, подвергнутыми ЧКВ ($12,4\pm10,3$ против $4,2\pm1,3$ соответственно, $p<0,0001$). Общая характеристика операции и госпитального периода представлена в Табл. 3.

В 30-дневный период наблюдения у 1 (1,5%) пациента развился ИМ, спровоцированный острым тромбозом биодеградируемого каркаса «Absorb», который устранен имплантацией стента с лекарственным покрытием. При анализе случая тромбоза стента нами сделан вывод, что вероятной причиной стал выраженный кальциноз коронарной артерии в зоне целевого стеноза. Несмотря на выполнение всех требований по имплантации данного вида стента в виде преддилатации, последовательной имплантации и дальнейшей постдилатации баллоном высокого давления, у данного пациента возник тромбоз стента. Коронарный кальциноз является одним из значимых факторов, предрасполагающих к развитию тромбоза после имплантации биодеградируемых каркасов [9].

Анализ полученных данных не продемонстрировал значимых различий по частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий между исследуемыми группами. Инфаркт миокарда 0% и 3,1% ($p = 0,15$), повторная реваскуляризация 0% и 1,5% ($p = 0,32$), тромбоз стента 0% и 1,5% ($p = 0,32$), комбинированная конечная точка (смерть от всех причин + ИМ + острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) + повторная реваскуляризация)

0% и 3,1% ($p = 0,15$) в группах MIDCAB и «Absorb» соответственно. Тридцатидневные результаты исследования представлены в Табл. 4.

Обсуждение

Маммарно-коронарное шунтирование из мини-доступа в сочетании с ЧКВ являются альтернативным методом прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с изолированным поражением ПНА. Влияние этих двух вмешательств на сердечно-сосудистые исходы были сопоставлены в ряде клинических исследований. Однако у пациентов, у которых имеются клинические показания к реваскуляризации миокарда, и для которых обе процедуры являются технически осуществимыми, сравнительная эффективность остается недостаточно изученной.

Биодеградируемые каркасы являются последней инновацией в области лечения пациентов со стенозами коронарных артерий. В рандомизированных исследованиях, существующих на сегодняшний день, биодеградируемые каркасы исследуются у пациентов как со стабильными, так и с острыми формами ИБС, и демонстрируют сходные в сравнении со стентированием стентами с лекарственным покрытием клинические результаты. Несмотря на имеющуюся доказательную базу, об окончательных результатах применения биодеградируемых каркасов говорить преждевременно. Правильный выбор целевых поражений и соответствующая стандартам методика имплантации имеют решающее

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Характеристика операции и госпитального периода
Table 3. Characteristics of the intraoperative and postoperative periods

Показатели / Parameters	MIDCAB (n = 65)		ABSORB (n = 65)		p
	n / M±σ	%	n / M±σ	%	
Успех вмешательства / Success of intervention	61	93,8	65	100	0,04
Конверсия / Conversion	4	6,1	0	0	0,04
Трансрадиальный доступ / Transradial approach	—	—	62	95,4	—
Преддилатация / Pre-dilation	—	—	63	98,4	—
Постдилатация / Post-dilation	—	—	58	90,6	—
Интраоперационные осложнения / Intraoperative complications	—	—	—	—	—
Госпитальные осложнения / In-hospital complications	11	16,9	2	3,1	0,009
Геморрагические осложнения / Hemorrhagic complications	4	6,1	1	1,5	0,171
Нарушение ритма / Heart rhythm disturbances	2	3,1	0	0	0,15
Пневмония / Pneumonia	1	1,5	0	0	0,32
Место доступа / раневые осложнения / Access site / wound complications	1	1,5	1	1,5	1,000
Заместительная терапия компонентами крови / Blood transfusion	13	20	0	0	0,0002
Длительность госпитализации, день / Length of stay, days	12,4±10,3		4,2±1,3		<0,0001

Примечание: MIDCAB – малоинвазивное маммаро-коронарное шунтирование на работающем сердце;
Note: MIDCAB - minimally invasive direct coronary artery bypass grafting.

значение для достижения удовлетворительного долгосрочного результата. Однако остается проблема, связанная с тромбозом биодеградируемых каркасов, частота которого, по данным различных авторов, колеблется от 0,6 до 2,4% [10].

Данные по частоте основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе «Absorb» сопоставимы с данными применения биодеградируемых каркасов, представленными в мета-анализе Lipinski M.J. и соавторов [11]. Встречаемость MACE – 3,1% и 4,1%, ИМ – 3,1% и 2,1%, и тромбоза стента – 1,5% и 1,2% соответственно [11]. В свою очередь, при использовании стентов с лекарственным покрытием риск неблагоприятных исходов по результатам ряда исследований колеблется от 9,3 до 12,2%, частота ИМ – 4,6–12,8% и тромбоза стента – 0,7–5,9% [12, 13].

Минимально инвазивная реваскуляризация с доступом через боковую миниторакотомию является приемлемым вариантом хирургического лечения больных с изолированным поражением коронарных артерий (передней нисходящей и правой коронарной артерии). Миниторакотомия за счет меньшей травматичности снижает риск раневых осложнений и проблем с заживлением [14]. Другими преимуществами минимально инвазивной хирургии сердца являются снижение частоты возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий, уменьшение продолжительности пребывания в стационаре, более ранняя мобилизация пациентов и экономическая эффективность по сравнению с традиционным КШ [15]. В минимально инвазивной кардиохирургии существуют свои недостатки, в частности ограниченная экспозиция сердца через левую миниторакотомию, что затрудняет визуализацию целевых коронарных артерий и выявление оптимального места для анастомозирования, что может увеличить время операции, при развитии послеоперационных осложнений – ограничить воз-

можности их устранения. Также в раннем послеоперационном периоде пациенты могут испытывать боли из-за повреждения межреберных нервов [20] или чрезмерного растяжения межреберного пространства [16].

По данным литературы, риск основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе больных, перенесших MIDCAB, колеблется от 2,4 до 15,4%, частота повторного ИМ – 1,4–6,1%, смерти – 0,6–10,5%, ОНМК – 0,7–2,7% и повторной реваскуляризации – 0,9–5,3% [17, 18]. Общий показатель конверсий при маммаро-коронарном шунтировании из минидоступа на работающем сердце (MIDCAB) составляет от 0% до 8,1% [19, 20]. В нашем исследовании в группе MIDCAB неблагоприятных кардиоваскулярных событий за период наблюдения не отмечено. Переход с боковой миниторакотомии на срединную стернотомию составил 6,1%, что также соответствует представленным литературным данным.

В исследовании, сравнивающем ЧКВ с имплантацией голо-металлических стентов и MIDCAB при изолированном поражении ПНА, со средней продолжительностью наблюдения более 10 лет, не выявлено достоверной разницы по встречаемости неблагоприятных кардиоваскулярных событий, смерти от всех причин, кардиальной смерти и инфаркта миокарда. Пациенты, перенесшие MIDCAB, достоверно реже подвергались повторной реваскуляризации по сравнению с пациентами группы ЧКВ (11% и 34% соответственно, $p<0,001$) [6].

По данным мета-анализа с участием 941 пациента на тридцатый день наблюдения также не выявлено разницы между ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием и MIDCAB по частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий, смерти, инфаркта миокарда, ОНМК и повторной реваскуляризации, но к 6 месяцам наблюдения отмечено статистически значимое повышение частоты

Таблица 4. 30-дневные результаты исследования.
Table 4. 30-day outcomes

Показатели / Parameters	MIDCAB (n = 65)		ABSORB (n = 65)		p
	n	%	n	%	
Смерть / Death	0	0	0	0	–
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction	0	0	2	3,1	0,15
Повторная реваскуляризация / Repeated hospitalization	0	0	1	1,5	0,32
ОНМК / ACVA	0	0	0	0	–
Комбинированная конечная точка* / Combined endpoint*	0	0	2	3,1	0,15
Тромбоз/рестеноз стента (шунта) / Thrombosis / stent restenosis	0	0	1	1,5	0,32

Примечание: * – смерть от всех причин + инфаркт миокарда + ОНМК + повторная незапланированная реваскуляризация; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; MIDCAB – малоинвазивное маммаро-коронарное шунтирование на работающем сердце;
Note: * – all-cause mortality + myocardial infarction + ACVA + repeated nonelective hospitalization; ACVA – acute cerebrovascular accident; MIDCAB – minimally invasive direct coronary artery bypass grafting.

неблагоприятных кардиоваскулярных событий (18,2% и 9,3% соответственно, $p = 0,0009$) и повторной реваскуляризации (12,9% и 3,2% соответственно, $p < 0,001$) в группе ЧКВ с сохранением разницы между группами по истечению 12 месяцев [8].

Таким образом, в когорте пациентов с изолированным поражением ПНА, ЧКВ с имплантацией биodeградируемого каркаса «Absorb» и операция MIDCAB в 30-дневном периоде наблюдения демонстрируют сопоставимые удовлетворительные результаты, соответствующие современным литературным данным.

Заключение

30-дневные результаты двух малоинвазивных методов реваскуляризации миокарда у больных с изолированным поражением ПНА при стабильных формах ИБС сопоставимы по частоте развития

основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Однако после операции MIDCAB чаще возникала необходимость трансфузии компонентов крови и более длительного пребывания в стационаре.

Конфликт интересов

К.М. Ваккосов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Иванов заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ваккосов Камолитдин Мухаммедович, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Иванов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Леонид Семенович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Vakkosov Kamoliddin M., PhD student at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, research assistant, Laboratory of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Ganyukov Vladimir I., PhD, Head of the Laboratory of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Ivanov Sergey V., PhD, leading researcher at the Laboratory of Reconstructive Surgery of Polyvascular and Multivessel Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

BKM – анализ и интерпретация данных, написание статьи;
GVI – редактирование и написание статьи;
ISB – редактирование и написание статьи;
BOL – окончательное утверждение версии для публикации;
BLS – окончательное утверждение версии для публикации.

Author Contribution Statement

VKM – data analysis and interpretation, manuscript writing;
GVI – manuscript revision, manuscript justification and verification;
ISV – manuscript writing, justification and verification;
BOL – final approval of the manuscript;
BLS – final approval of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mohr F., Redwood S., Venn G., Colombo A., Mack M., Kappetein P., et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. 2013. Lancet. Feb 23; 381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
2. Raja S., Benedetto U., Alkizwini E., Gupta S., Amrani M., Harefield Cardiac Outcomes Research Group. Propensity Score Adjusted Comparison of MIDCAB Versus Full Sternotomy Left Anterior Descending Artery Revascularization. Innovations (Phila). 2015 May-Jun; 10(3):174-8. doi: 10.1097/IMI.0000000000000162.
3. Serruys P., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G. et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med. 1994; 331: 489-495. DOI: 10.1056/NEJM199408253310801
4. Räber L., Wohlfend L., Wigger M., Togni M., Wandel S., Wenaweser P. et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. Circulation. 2011 Jun 21;123 (24): 2819-28, 6 p following 2828. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004762.
5. Ellis S., Kereiakes D., Metzger D., Caputo R., Rizik D., Teirstein P., et al. ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2015 Nov 12;373(20):1905-15. doi: 10.1056/NEJMoa1509038.
6. Blazek S., Holzhey D., Jungert C., Borger M.A., Fuernau G., Desch S. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. J Am Coll Cardiol Interv. 2013; 6(1):20-6. doi: org/10.1016/j.jcin.2012.09.008
7. Benedetto U., Raja S.G., Soliman R.F., Albanese A., Jothidasan A., Ilesley C.D. et al. Minimally invasive direct coronary artery bypass improves late survival compared with drug-eluting stents in isolated proximal left anterior descending artery disease: a 10-year follow-up, single-center, propensity score analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Oct;148(4):1316-22. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.062. яС
8. Wang X., Qu C., Huang C., Xiang X., Lu Z. Minimally invasive direct coronary bypass compared with percutaneous coronary intervention for left anterior descending artery disease: a meta-analysis. J Cardiothorac Surg. 2016 Aug 5;11(1):125. doi: 10.1186/s13019-016-0512-1.
9. Tamburino C., Latib A., van Geuns R., Sabate M., Mehili J., Gori T., et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. EuroIntervention. 2015; 11: 45-52. doi: 10.4244/EIJY15M01_05.
10. Capodanno D., Joner M., Zimarino M. What about the risk of thrombosis with bioresorbable scaffolds? EuroIntervention. 2015. 11. V181-V184. doi: 10.4244/EIJV11SVA43.
11. Lipinski M., Escarcega R., Baker N., Benn H., Gaglia M. Jr, Torquson R., et al. Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold: A systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2016 Jan 11; 9 (1):12-24. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.024.
12. Planer D., Smits P., Kereiakes D., Kedhi E., Fahy M., Xu K., et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) trials. JACC Cardiovasc Interv. 2011 Oct; 4 (10):1104-15. doi: 10.1016/j.jcin.2011.06.018.
13. Machado C., Raposo L., Dores H., Leal S., Campante Teles R., de Araújo Gonçalves P., et al. Second-generation versus first-generation drug-eluting stents for the treatment of patients with acute coronary syndromes and obstructive coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2014 May; 25(3):208-14. doi: 10.1097/MCA.0000000000000078.
14. Head S., Börgermann J., Osnabrugge J., Kieser M., Falk V., Taggart P., et al. Coronary artery bypass grafting: part 2 — optimizing outcomes and future prospects, Eur. Heart J. 34 (2013) 2873–2886. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd284.
15. King C., Reece B., Hurst L., Shockey S., Tribble G., Spotniz D., et al., Minimally invasive coronary artery bypass grafting decreases hospital stay and cost, Ann. Surg. 225 (1997) 805–809.
16. Dogan S., Dzemali O., Wimmer-Greinecker G., Derra P., Doss M., Khan F., et al., Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a prospective randomized trial, J. Heart Valve Dis. 12 (2003) 76–80.
17. Birla R., Patel P., Aresu G., Asimakopoulos G. Minimally invasive direct coronary artery bypass versus off-pump coronary surgery through sternotomy. Ann R Coll Surg Engl. 2013 Oct; 95(7):481-5. doi: 10.1308/003588413X13629960047119.
18. Deppe C., Liakopoulos J., Kuhn W., Slottosch I., Scherner M., Choi H., et al. Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: a meta-analysis of 2885 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Mar; 47(3):397-406; discussion 406. doi: 10.1093/ejcts/ezu285.
19. Dieberg G., Smart A., King N. Minimally invasive cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016 Nov 15; 223:554-560. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.227.
20. Birla R., Patel P., Aresu G., Asimakopoulos G. Minimally invasive direct coronary artery bypass versus off-pump coronary surgery through sternotomy Ann R Coll Surg Engl 2013; 95: 481–485 doi: 10.1308/003588413X13629960047119.

Для цитирования: К.М. Ваккосов, В.И. Ганюков, С.В. Иванов, О.Л. Барбараиш. Л.С. Барбараиш. Тридцатидневные результаты реваскуляризации миокарда посредством стентирования биodeградируемым каркасом и малоинвазивного маммаро-коронарного шунтирования на работающем сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 56-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-56-64

To cite: K.M. Vakkosov, V.I. Ganjukov, S.V. Ivanov, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash. Percutaneous coronary intervention with bioresorbable vascular scaffold versus minimally invasive off-pump bypass surgery: 30-days follow up. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (3): 56-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-56-64

УДК 616.127-005.8

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71

НЕСТАБИЛЬНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ БЛЯШКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.А. Кочергин¹✉, А.М. Кочергина^{1,2}, В.И. Ганюков¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

- Данное исследование продемонстрировало высокую частоту встречаемости нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС.
- Представлен комплексный подход в оценке уязвимости бляшки, включающий ТКФА, минимальный остаточный просвет $<4 \text{ мм}^2$ и площадь бляшки $>70\%$.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность	Острый коронарный синдром остается ведущей причиной смерти. Патогенетическую основу острого коронарного синдрома в большинстве случаев составляет разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. Одной из важных задач практической кардиологии является разработка способов своевременного выявления этих бляшек с целью определения мер профилактики острого коронарного события и выбора оптимальной стратегии лечения.
Цель	Определение частоты встречаемости нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.
Материалы и методы	В проспективное обсервационное когортное исследование включены 58 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. После стентирования целевого сосуда выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой артерии, в которой отсутствовали значимые стенотические поражения по данным коронарографии.
Результаты	Средний возраст пациентов – $60,4 \pm 6,6$ лет. Помимо целевых гемодинамически значимых поражений, подвергнутых стентированию, у 56 пациентов выявлено 58 поражений (96,5%) в нецелевых коронарных артериях. Из них 5 поражений (8,6%) стенозировали просвет сосуда более чем на 70% по площади (в том числе из них стеноз по площади $>70\%$ + площадь просвета $<4 \text{ мм}^2$ в 4 случаях), 10 поражений (17,2%) имели минимальную площадь просвета менее 4 мм^2 и не имели сочетания с любым другим признаком нестабильной бляшки, 12 поражений (20,7%) имели крупное некротическое ядро с тонкой покрышкой (в том числе тонкокапсульная фиброатерома + стеноз по площади $>70\%$ у 2 пациентов; тонкокапсульная фиброатерома + площадь просвета $<4 \text{ мм}^2$ – 2 случая; тонкокапсульная фиброатерома + стеноз по площади $>70\%$ + площадь просвета $<4 \text{ мм}^2$ – 2 случая).
Заключение	Прижизненная оценка состояния бляшек нецелевой коронарной артерии позволяет обнаружить нестабильные бляшки у стабильных пациентов. Отдаленное наблюдение позволит определить риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у исследуемых пациентов с выявленными нестабильными коронарными бляшками.
Ключевые слова	Нестабильная бляшка • ВСУЗИ • Тонкокапсульная фиброатерома • Виртуальная гистология

Поступила в редакцию: 06.04.18; поступила после доработки: 01.05.18; принята к печати: 27.05.18

Для корреспонденции: Кочергин Никита Александрович, e-mail: nikotwin@mail.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Kochergin Nikita A., e-mail: nikotwin@mail.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

VULNERABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

N.A. Kochergin^{1✉}, A.M. Kochergina^{1,2}, V.I. Ganjukov¹, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

- High incidence of vulnerable plaques in non-target coronary arteries in patients with stable coronary artery disease has been reported.
- The integrated approach to assess plaque vulnerability, including thin-cap fibroatheroma, with minimum lumen area <4 mm² and plaque burden >70% has been proposed.

Background

Acute coronary syndrome remains the leading cause of death worldwide. The rupture of vulnerable atherosclerotic plaque in the coronary artery is a common pathogenetic mechanism contributing to the onset of acute coronary syndrome. Therefore, one of the main goals of the practical cardiology is to ensure the development of sensitive early diagnostic methods and set preventive and treatment strategies for acute coronary event.

Aim

To evaluate the incidence of vulnerable plaques in the non-target coronary arteries in patients with stable coronary artery disease.

Methods

58 patients with stable coronary artery disease were included in a prospective observational cohort study. After the target vessel had been stented, virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) of the proximal and middle segments (6–8 cm) of one non-target artery (i.e. without any significant stenotic lesions on coronary angiography) was performed.

Results

The mean age of patients was 60.4±6.6 years. In addition to the targeted hemodynamically significant lesions subjected to stenting, 56 patients had 58 lesions (96.5%) in the non-target coronary arteries. Of them, 5 lesions (8.6%) were with >70% luminal stenosis (including >70% luminal stenosis + lumen area <4 mm² in 4 cases), 10 lesions (17.2%) – with minimum lumene area <4 mm² and without any other signs of vulnerable plaque, 12 lesions (20.7%) – with a large necrotic core and a thin cap (including thin-cap fibroatheroma + >70% luminal stenosis in 2 patients; thin-cap fibroatheroma + lumen area <4 mm² – 2 cases, thin-cap fibroatheroma + >70% luminal stenosis + lumen area <4 mm² – 2 cases).

Conclusion

In vivo evaluation of the plaques in the non-target vessels ensures the detection of vulnerable plaques in stable patients. The long-term follow-up of the study group allows assessing the risk of developing adverse cardiovascular events in those patients who have vulnerable coronary plaques.

Keywords

Vulnerable plaque • IVUS • Thin-cap fibroatheroma • Virtual histology

Список сокращений

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование	ОКС – острый коронарный синдром
ДИ – доверительный интервал	ОШ – отношение шансов
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) остается ведущей причиной смерти [1]. Патогенетическую основу ОКС в большинстве случаев составляет разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии [2]. Одной из важных задач практической кардиологии является разработка

способов своевременного выявления этих бляшек с целью определения мер профилактики острого коронарного события и выбора оптимальной стратегии лечения [3]. Однако визуализация таких поражений с помощью коронарной ангиографии крайне сложна [4].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование

(ВСУЗИ) с виртуальной гистологией позволяет получить представление о морфологии атеросклеротической бляшки [5]. Известно, что наличие крупного некротического ядра с тонкой крышкой является предиктором разрыва бляшки с развитием ОКС [6].

На сегодняшний день в литературе представлены результаты трех основных проспективных исследований, доказавших взаимосвязь нестабильных бляшек, выявленных с помощью виртуальной гистологии по ВСУЗИ, с развитием неблагоприятных событий (PROSPECT [6], VIVA [7] и ATHEROREMO-IVUS [8]). Однако эти исследования имеют ряд ограничений и не в полной мере раскрывают проблему нестабильных бляшек [8, 9].

Это определяет проблему выявления пациентов с нестабильными поражениями коронарных артерий с возможной превентивной реваскуляризацией миокарда, требующей дополнительного изучения.

Цель. Определение частоты встречаемости нестабильных бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

Настоящее исследование является проспективным обсервационным когортным, в которое включались пациенты со стабильной ИБС. Из исследования исключались пациенты с ОКС. Всем пациентам выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово с января по март 2017 года. Протокол настоящего исследования одобрен Локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. После стентирования целевого сосуда выполнено ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой артерии, в которой отсутствовали значимые стенотические поражения по данным коронарографии. В случае, если в артерии по ВСУЗИ не было выявлено стенотических изменений, внутрисосудистые исследования выполняли в другом нецелевом коронарном сосуде. Все внутрисосудистые ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате iLab (Boston Scientific, USA) с использованием виртуальной гистологии iMap. Автоматическая протяжка выполнялась со стандартной скоростью 0,5 мм/сек.

Анализ виртуальной гистологии проводился в поражениях со стенозированием просвета сосуда по площади на 40% и более. Оценивались минимальная площадь просвета, площадь атеросклеротической бляшки относительно просвета сосуда, морфология бляшки с толщиной крышки. По виртуальной гистологии в структуре атеросклеротической бляшки выделяли 4 составляющих: фиброз, липиды, некротическое ядро и кальциноз. Атеросклеро-

тическая бляшка с крупным некротическим ядром (более 40%), прилегающим к просвету коронарной артерии (тонкой крышкой), расценивалась как тонкокапсульная фиброатерома (ТКФА). Наблюдение за пациентами планируется на протяжении 1 года после индексного вмешательства с оценкой конечных точек: смерть от кардиальных причин, ОКС и повторная реваскуляризация миокарда.

В исследование включено 58 пациентов, клиническая характеристика которых представлена в Табл. 1.

Результаты

В данную публикацию включены результаты

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of the study population

Характеристика / Parameter	n = 58	
	Абс. / Abs.	%
Возраст, лет / Age, years	60,4±6,6	
Мужской пол / Males	38	65,5
Избыточная масса тела / Obesity	53	91,4
Курение / Smoking	11	18,9
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	37	63,8
Фракция выброса левого желудочка, % / Left ventricular ejection fraction, %		61,4±11,5
Гипертоническая болезнь / Hypertension	58	100
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus	16	27,6
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	27	46,5
Инсульт в анамнезе / Prior stroke	3	5,2
Стенокардия / Angina pectoris:		
I ФК / Functional class 1	11	18,9
II ФК / Functional class 2	35	60,2
III ФК / Functional class 3	11	18,9
Поражения коронарных артерий / Coronary artery disease:		
однососудистое / single-vessel	15	25,8
двухсосудистое / double-vessel	43	74,1
Поражения коронарных артерий по ВСУЗИ / Lesions of the coronary arteries according to the IVUS findings:		
ПНА / LAD	21	36,2
ОА / CX	13	22,4
ПКА / RCA	24	41,4

Примечание: ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ФК – функциональный класс;
Note: IVUS – intravascular ultrasound; LAD – left anterior descending artery; CX – circumflex artery; RCA – right coronary artery.

первичной оценки показателей ВСУЗИ после проведения планового ЧКВ. Подавляющему большинству пациентов (96,5%) выполнено успешное ЧКВ целевой коронарной артерии. У двух больных (3,5%) не удалось выполнить реканализацию хронической окклюзии коронарной артерии, что в одном случае потребовало выполнения маммарокоронарного шунтирования передней нисходящей артерии. Инфарктов миокарда и инсультов за тридцатидневный период у обследованных пациентов не выявлено. Зарегистрирован один летальный исход (1,7%) через 2 недели после индексного вмешательства, причиной которого стал вероятный тромбоз стента. У одного пациента в послеоперационном периоде рецидивировали ангинозные боли, однако на контрольной коронарографии, выполненной на следующий день после ЧКВ, отрицательной динамики не выявлено. Повышения маркеров некроза миокарда, свидетельствующих о развитии периперационного инфаркта миокарда, также не зарегистрировано. Пациентам были назначены эквивалентные терапии антиагрегантами и статинами согласно локальной клинической практике.

ВСУЗИ-анализу были подвергнуты 64 коронарные артерии у 58 пациентов. Было выявлено 58 стенозов в 56 коронарных артериях у 56 пациентов (96,5%). У двух пациентов (3,5%), по данным ВСУЗИ, поражений в нецелевых коронарных артериях не выявлено. У двух пациентов в одной нецелевой коронарной артерии выявлено сразу два поражения. Локализация поражений в нецелевых коронарных артериях: 21 стеноз в передней нисходящей артерии (36,2%), 13 стенозов в огибающей артерии (22,4%), 24 стеноза в правой коронарной артерии (41,4%). 12 поражений (20,7%) имели крупное некротическое ядро с тонкой покрывкой (ТКФА). 5

поражений (8,6%) стенозировали просвет сосуда более чем на 70% по площади (в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади >70% сочетался с площадью просвета <4 мм²), 10 поражений (17,2%) имели минимальную площадь просвета менее 4 мм².

Из 12 тонкокапсульных фиброатером 2 поражения (3,4%) стенозировали просвет артерии более 70% по площади, 2 поражения (3,4%) сочетались с минимальной площадью просвета менее 4 мм², 2 поражения (3,4%) имели все три критерия (ТКФА, стеноз по площади >70%, минимальный просвет <4 мм²). Пациенты с нестабильными бляшками не имели достоверных различий в отношении частоты факторов кардиоваскулярного риска по сравнению с больными без нестабильных поражений (Табл. 2).

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено выявлению нестабильных бляшек с помощью ВСУЗИ с виртуальной гистологией у пациентов со стабильной ИБС. Из исследования исключались пациенты с ОКС, так как данное состояние может приводить к дестабилизации симптома несвязанных поражений [10]. В исследуемой когорте у каждого пятого пациента (20,7%) в нецелевой коронарной артерии выявлены нестабильные атеросклеротические бляшки. При этом 16,6% из них имели дополнительные критерии риска (стеноз по площади >70% и/или минимальный просвет <4 мм²) развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в течение 1 года после индексного вмешательства [7, 8].

Проведенные исследования PROSPECT, VIVA и ATHEROREMO-IVUS доказали, что нестабильные бляшки могут привести к развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий [6–8]. В иссле-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия нестабильных поражений в нецелевых коронарных артериях.

Table 2. Comparative characteristics of patients depending on the presence of unstable lesions in the non-target coronary arteries.

Показатели / Parameters	Пациенты с нестабильными поражениями / Patients with unstable lesions (n = 12)	Пациенты без нестабильных поражений / Patients without unstable lesions (n = 46)	p
Возраст, лет / Age, years	59,6±6,5	60,9±6,7	0,54
Мужской пол / Males, n (%)	8 (66,6)	30 (65,2)	0,92
Избыточная масса тела / Obesity, n (%)	11 (91,6)	41 (89,1)	0,80
Курение / Smoking, n (%)	2 (16,6)	8 (17,4)	0,94
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia, n (%)	7 (58,3)	27 (58,7)	0,98
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus , n (%)	2 (16,6)	15 (32,6)	0,28
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	6 (50)	21 (45,6)	0,78
Поражения коронарных артерий / Coronary artery disease, n (%):			
однососудистое / single-vessel	3 (25)	12 (26,1)	0,93
двухсосудистое / double-vessel	9 (75)	34 (73,9)	0,93

дование PROSPECT было включено 697 пациентов (средний возраст 58 лет) с ОКС. После успешного ЧКВ симптом-зависимой артерии выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование проксимальных сегментов (6–8 см) трех основных эпикардиальных артерий с проведением виртуальной гистологии для выявления нестабильных бляшек. У 313 пациентов были выявлены поражения с признаками уязвимости. За трехлетний период наблюдений у 12% пациентов наблюдались неблагоприятные кардиоваскулярные события, ассоциированные с выявленными нестабильными бляшками [6]. Основными предикторами неблагоприятных событий были атеросклеротические бляшки, характеризующиеся совокупностью ультразвуковых показателей: объем бляшки относительно просвета артерии свыше 70%, большое некротическое ядро с тонкой фиброзной капсулой и минимальная площадь просвета менее 4 мм² [6].

В одноцентровое исследование VIVA включались пациенты как со стабильной стенокардией (n = 100), так и с ОКС (n = 70). Пациентам также выполнялось ультразвуковое исследование трех эпикардиальных артерий. За трехлетний период наблюдения произошло 18 больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация миокарда) у 16 пациентов. Основными характеристиками нестабильных бляшек, ассоциированных с неблагоприятными исходами, были большое некротическое ядро с тонкой фиброзной капсулой, объем бляшки относительно просвета артерии свыше 70% и индекс ремоделирования [7].

В одноцентровое когортное исследование ATHEROREMO-IVUS был включен 581 пациент со стабильной стенокардией (43,7%) и ОКС (54,7%) [8]. Его целью было ответить на вопросы, которые остались после исследований PROSPECT и VIVA. ВСУЗИ выполнялось только на одном симптом-несвязанном сосуде. Первичными конечными точками были смерть, ОКС и незапланированная реваскуляризация миокарда в течение 1 года наблюдения. Всего в ходе исследования были исследованы 724 бляшки, 271 (37,4%) из них были нестабильными (большое некротическое ядро с тонкой фиброзной покрышкой). Все нестабильные бляшки независимо ассоциировались с развитием неблагоприятных событий (ОШ 1,96, 95%; ДИ 1,08–3,53, p = 0,026) [8]. Не было выявлено связи между наличием нестабильной бляшки и уровнем С-реактивного белка или цитокинов у пациентов с ОКС [11, 12]. Как и в исследовании PROSPECT, наличие трех характеристик нестабильности бляшки (объем бляшки относительно просвета артерии свыше 70%, большое некротическое ядро с тонкой фиброзной капсулой и минимальная площадь просвета менее 4 мм²) достоверно повышало риск развития неблаго-

приятного кардиоваскулярного события (ОШ 3,70, 95%; ДИ 1,72–7,95, p<0,001). Кроме того, исследование ATHEROREMO-IVUS впервые показало, что нестабильная бляшка в симптом-несвязанной артерии ассоциирована со смертью или ОКС в течение 1 года наблюдения (ОШ 2,56, 95% ДИ 1,18–5,54, p = 0,017) [8].

Однако проведенные ранее исследования имеют ряд ограничений. В исследование PROSPECT включались пациенты только с ОКС, в исследования VIVA и ATHEROREMO-IVUS включались пациенты как с ОКС, так и со стабильной стенокардией, что не позволяет полностью экстраполировать их результаты на пациентов с хронической ИБС. Частота выявления нестабильных бляшек (22% в PROSPECT, 60,2% в VIVA) не соответствовала риску неблагоприятных событий (4,9% в PROSPECT, 2,9% в VIVA) [9]. В исследовании PROSPECT в структуре конечных точек представлена повторная госпитализация, показания для которой не всегда могут быть объективно выставлены. В исследовании VIVA в комбинированной конечной точке превалировала повторная реваскуляризация миокарда, при этом не исключена ее связь с индексным вмешательством [8, 9]. Кроме того, большое количество незначимых поражений, ассоциированных с неблагоприятными событиями, не были визуализированы по ВСУЗИ. Это связано с тем, что только проксимальные сегменты (6–8 см) эпикардиальных артерий подвергались визуализации, дистальные сегменты не анализировались. Также не все незначимые поражения, приведшие к неблагоприятным событиям, были нестабильными по виртуальной гистологии ВСУЗИ (49% в PROSPECT, 38,5% в VIVA). Контрольное ВСУЗИ с виртуальной гистологией у пациентов не проводилось. Есть вероятность, что многие первично стабильные бляшки со временем могли дестабилизироваться [8, 9].

Выполненные ранее исследования показали, что наибольшую прогностическую мощност в отношении риска неблагоприятных событий имеют бляшки с сочетанием всех трех ВСУЗИ-признаков (ТКФА, стеноз по площади >70%, минимальный просвет <4 мм²) [6–8]. В то же время показано, что частота встречаемости подобных бляшек при проведении внутрисосудистого ультразвука крайне низкая (6%) [8].

Представленные в этой публикации данные характеризуют факт высокой частоты встречаемости нестабильных бляшек в нецелевых артериях у пациентов со стабильной ИБС. В последующем, мы предполагаем, что анализ виртуальной гистологии только одной нецелевой коронарной артерии позволит определить корреляцию с возможным неблагоприятным кардиоваскулярным событием (смерть, ОКС, повторная реваскуляризация) в течение 1 года у исследуемых пациентов. Также это позволит

исключить взаимосвязь неблагоприятного события с индексным вмешательством. Исследование ATHEROREMO-IVUS продемонстрировало, что анализ виртуальной гистологии только одной симптом-несвязанной коронарной артерии позволяет прогнозировать риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 1 года [8]. Кроме того, всем пациентам будет выполнено контрольное ВСУЗИ с виртуальной гистологией через 1 год, что позволит проанализировать динамические изменения атеросклеротических бляшек на фоне коронароактивной терапии.

Заключение

ВСУЗИ с виртуальной гистологией – полезный и эффективный метод выявления нестабильных бляшек в коронарных артериях. Настоящее исследование продемонстрировало относительно высокую частоту встречаемости нестабильных поражений в нецелевых артериях у пациентов со стабильной

ИБС: тонкокапсульная фиброатерома выявлена в 20,7% случаев, в сочетании со стенозом по площади >70% и/или минимальным просветом <4 мм² в 3,4%. Отдаленное наблюдение позволит определить риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у исследуемых пациентов с выявленными нестабильными коронарными бляшками.

Конфликт интересов

Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Кочергина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы поисковых научных исследований № 14 «Обоснование выбора методов внутрисосудистой диагностики коронарного русла у пациентов с ИБС».

Информация об авторах

Кочергин Никита Александрович, младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Кочергина Анастасия Михайловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация;

Владимир Иванович Ганюков, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Ольга Леонидовна Барбараш, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Kochergin Nikita A., research assistant at the Laboratory of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Kochergina Anastasia M., PhD, researcher at the Laboratory of Circulation Pathology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, assistant lecturer at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

Ganyukov Vladimir I., PhD, Head of the Laboratory of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

KHA – сбор данных, анализ, написание статьи;
KAM – сбор данных, анализ, написание статьи;
GVI – разработка концепции исследования и редактирование финального текста;
BOL – разработка концепции исследования и редактирование финального текста.

Author Contribution Statement

KNA – data collection and analysis, manuscript writing;
KAM – data collection and analysis, manuscript writing;
GVI – concept development, manuscript revision;
BOL – concept development, manuscript revision.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:480–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261
2. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13–C18. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
3. Корок Е.В., Сумин А.Н. Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20–23 сентября 2016 г.). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; (1):131–140. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-131-140
4. Glaser R., Selzer F., Faxon D.P., Laskey W.K., Cohen H.A., Slater J., Detre K.M., Wilensky R.L. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005; 111:143–149. doi: 10.1186/1749-8090-5-91
5. Garcia-Garcia H.M., Mintz G.S., Lerman A., Vince D.G., Margolis M.P., van Es G.A. et al. Tissue characterization using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention* 2009; 5:177–189. doi: 10.4244/EIJV5I2A29.
6. Kaul S., Diamond G.A. Improved prospects for IVUS in identifying vulnerable plaques? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar; 5 (3 Suppl): S106–10. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.02.00.
7. Calvert P.A., Obaid D.R., O'Sullivan M., Shapiro L.M., McNab D., Densem C.G. et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2011; 4: 894–901. doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005
8. Cheng J.M., Garcia-Garcia H.M., de Boer S.P., Kardys I., Heo J.H., Akkerhuis K.M. et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014; 35: 639–47. doi: 10.1093/eurheartj/eh484
9. Sinclair H., Veerasamy M., Bourantas C., Egred M., Nair A., Calvert P.A., Brugaletta S., Mintz G.S., Kunadian V. The Role of Virtual Histology Intravascular Ultrasound in the Identification of Coronary Artery Plaque Vulnerability in Acute Coronary Syndromes. *Cardiology in Review* 2016; 24(6): 303–309, doi: 10.1097/CRD.0000000000000100.
10. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226–235. doi: 10.1056/NEJMoa1002358
11. Battaes L.C., Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Boersma E., Garcia-Garcia H.M., de Boer S.P. et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2014; 236: 18–24. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010
12. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M., Akkerhuis K.M., Kardys I., de Boer S.P. et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). *Am J Cardiol* 2014; 114: 1497–503. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013

REFERENCES

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:480–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261
2. Virmani R., Burke A.P., Farb A., Kolodgie F.D. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13–C18. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
3. Korok E.V., Sumin A.N. Aktual'nye voprosy diagnostiki IBS v materialah rossijskogo kongressa kardiologov (g. Ekaterinburg, 20–23 sentyabrya 2016). Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy. 2017; (1):131–140. (In Russian).
4. Glaser R., Selzer F., Faxon D.P., Laskey W.K., Cohen H.A., Slater J., Detre K.M., Wilensky R.L. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation* 2005; 111:143–149. doi: 10.1186/1749-8090-5-91
5. Garcia-Garcia H.M., Mintz G.S., Lerman A., Vince D.G., Margolis M.P., van Es G.A. et al. Tissue characterization using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention* 2009; 5:177–189. doi: 10.4244/EIJV5I2A29.
6. Kaul S., Diamond G.A. Improved prospects for IVUS in identifying vulnerable plaques? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar; 5 (3 Suppl): S106–10. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.02.00.
7. Calvert P.A., Obaid D.R., O'Sullivan M., Shapiro L.M., McNab D., Densem C.G. et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2011; 4: 894–901. doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005
8. Cheng J.M., Garcia-Garcia H.M., de Boer S.P., Kardys I., Heo J.H., Akkerhuis K.M. et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J* 2014; 35: 639–47. doi: 10.1093/eurheartj/eh484
9. Sinclair H., Veerasamy M., Bourantas C., Egred M., Nair A., Calvert P.A., Brugaletta S., Mintz G.S., Kunadian V. The Role of Virtual Histology Intravascular Ultrasound in the Identification of Coronary Artery Plaque Vulnerability in Acute Coronary Syndromes. *Cardiology in Review* 2016; 24(6): 303–309, doi: 10.1097/CRD.0000000000000100.
10. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226–235. doi: 10.1056/NEJMoa1002358
11. Battaes L.C., Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Boersma E., Garcia-Garcia H.M., de Boer S.P. et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2014; 236: 18–24. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.010
12. Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M., Akkerhuis K.M., Kardys I., de Boer S.P. et al. Relation of C-Reactive Protein to Coronary Plaque Characteristics on Grayscale, Radiofrequency Intravascular Ultrasound, and Cardiovascular Outcome in Patients With Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS Study). *Am J Cardiol* 2014; 114: 1497–503. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.013

Для цитирования: Н.А. Кочергин, А.М. Кочергина, В.И. Ганюков, О.Л. Барбараиш. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 65–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71

To cite: N.A. Kochergin, A.M. Kochergina, V.I. Ganjukov, O.L. Barbarash. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (3): 65–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71



УДК 616.12-089:617.34

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-72-82

ПРИМЕНЕНИЕ БИОПРОТЕЗОВ В ХИРУРГИИ МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ: ВОЗМОЖНОСТИ ОТКАЗА ОТ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.Н. Одаренко¹✉, Н.В. Рутковская^{1,2}, Е.В. Горбунова^{1,2}, Е.А. Хоменко^{1,2},
С.Г. Кокорин¹, Л.С. Барбараш^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Предложенная стратегия устранения фибрилляции предсердий позволит отказаться от приема не прямых антикоагулянтов и восстановить нормальную транспортную функцию предсердий у реципиентов биопротезов клапанов сердца, обладающих низкой тромбогенностью.
- Это позволит избежать осложнений антикоагулянтной терапии и уменьшить клинические проявления сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, позитивно отразится на качестве жизни пациентов и приведет к снижению экономических затрат на их лечение на амбулаторном этапе.

Цель	Оценка клинической эффективности последовательной стратегии восстановления синусового ритма (СР), включающей протезирование митрального клапана биопротезом с одномоментной радиочастотной аблацией по методике «лабиринт», наружную электроимпульсную терапию и катетерную аблацию.
Материалы и методы	Проанализированы результаты хирургического лечения 102 пациентов с митральными пороками сердца и продолжительным анамнезом фибрилляции предсердий (4,7±2,7 лет). Радиочастотную аблацию «лабиринт» выполняли в условиях искусственного кровообращения до этапа биопротезирования митрального клапана. Контрольные точки исследования – день операции, день выписки из стационара, три, шесть и 12 месяцев после вмешательства.
Результаты	При выписке из клиники СР регистрировали у 65,7% пациентов. Полнота наблюдения на амбулаторном этапе составила 83,7%. Устойчивый правильный ритм в наблюдаемой группе сохранялся в 64,6% случаев. Остальным пациентам (35,4%) проведена электроимпульсная терапия, эффективность которой составила 41,4%. Спустя три месяца после оперативного вмешательства антикоагулянтная терапия отменена 65,9% пациентов. 18,3% пациентов с симптомной аритмией выполнена повторная катетерная аблация, в результате которой в 73,3% случаев восстановлен СР. К концу годового этапа СР регистрировали в 92,7% случаев, при этом у 79,3% пациентов были отменены не прямые антикоагулянты.
Заключение	Продemonстрирована высокая эффективность и безопасность предложенной стратегии восстановления СР при использовании биопротезов в хирургии митральных пороков с позиции возможности отказа от не прямых антикоагулянтов.
Ключевые слова	Биопротезирование • Радиочастотная аблация • Фибрилляция предсердий

Поступила в редакцию: 26.12.17; поступила после доработки: 26.02.18; принята к печати: 14.03.18

THE USE OF TISSUE PROSTHESIS FOR MITRAL VALVE REPLACEMENT: POSSIBILITY OF DISCONTINUATION OF ANTICOAGULATION

Yu.N. Odarenko¹✉, N.V. Rutkovskaya^{1,2}, E.V. Gorbunova^{1,2}, E.A. Khomenko^{1,2},
S.G. Kokorin¹, L.S. Barbarash^{1,2}

Для корреспонденции: Одаренко Юрий Николаевич, e-mail: odarun3@mail.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Odarenko Yuri N., e-mail: odarun3@mail.ru; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The proposed strategy of eliminating atrial fibrillation will ensure safe discontinuation of indirect anticoagulants and optimal restoration of the atrial transport function in recipients of tissue prostheses with low thrombogenicity.
- It allows avoiding complications related to anticoagulant therapy and reducing the clinical signs and symptoms of heart failure in the postoperative period, resulting in the improvement of patients' quality of life and optimization of healthcare expenditures in the outpatient settings.

Aim	To evaluate the clinical efficacy of gradual sinus rhythm restoration, including the bioprosthetic mitral valve replacement combined with maze radiofrequency ablation, external cardioversion and catheter ablation.
Methods	102 medical records of patients with mitral valve disease and long-standing atrial fibrillation (4,7±2,7 years) were retrospectively reviewed. Maze procedure was performed under extracorporeal circulation before the mitral valve replacement. The endpoints were monitored at the day of surgery, at discharge, and 3, 6 and 12 months after surgery.
Results	Sinus rhythm was recorded in 65.7% of patients at discharge from the hospital. The completeness of the follow-up was 80.4%. Steady regular rhythm was maintained in 64.6 % of patients in the study group. Other patients (35.4%) underwent cardioversion with the efficacy rate of 41.4%. Anticoagulation therapy was withdrawn in 65.9% of patients three months after surgery. 18.3% of patients with symptomatic arrhythmia underwent catheter ablation, which allowed to restore sinus rhythm in 73.3% of cases. Sinus rhythm was recorded in 92.7% of cases within the 1-year follow-up. Importantly, 79.3% of patients were discontinued of indirect anticoagulants.
Conclusion	Discontinuation of indirect anticoagulants proved its beneficial effects and safety on the restoration of sinus rhythm in patients after bioprosthetic mitral valve replacement.
Keywords	Bioprosthetic heart valve replacement • Radiofrequency ablation • Atrial fibrillation

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Список сокращений

АКТ – антикоагулянтная терапия	РЧА – радиочастотная абляция
АКШ – аортокоронарное шунтирование	СР – синусовый ритм
ИК – искусственное кровообращение	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ИЭ – инфекционный эндокардит	ФП – фибрилляция предсердий
ЛВ – легочная вена	ЭИТ – электроимпульсная терапия
ЛП – левое предсердие	ЭКГ – электрокардиография
МК – митральный клапан	ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

При приобретенных пороках сердца фибрилляция предсердий (ФП) наиболее часто сопутствует поражениям митрального клапана (МК). На момент решения вопроса о необходимости хирургической коррекции митрального порока ФП диагностируют у 40–60% пациентов [1]. Присоединение ФП к пороку МК существенно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений, что связано с отсутствием полноценной систолы предсердий и, как следствие, застоем в них крови [2]. У больных

с митральными пороками ревматического генеза и сопутствующей ФП отмечено 17-кратное повышение риска развития системных тромбоэмболий в сравнении с контрольной группой пациентов с синусовым ритмом (СР) [3].

Сохранение ФП после хирургической коррекции порока МК в большинстве случаев является следствием атриомегалии и/или длительного анамнеза предшествующих нарушений ритма [3, 4].

Известно, что ФП во многом определяет показатели выживаемости больных в отдаленном сроке

наблюдения. По данным J. F. Obadia (1997 г.), после хирургической коррекции митрального порока актуарная выживаемость пациентов с СР составила $99\pm0,9\%$ за 1 год и $92\pm5,6\%$ за 5 лет, в то время как при наличии ФП – $97\pm1,5\%$ и $77\pm13\%$ соответственно [6].

Кроме того, ФП значительно ухудшает качество жизни пациентов в послеоперационном периоде даже при отсутствии остаточных нарушений внутрисердечной гемодинамики и адекватном контроле частоты желудочковых сокращений. Снижение эффективной транспортной функции предсердий способствует сохранению недостаточности кровообращения и увеличению вероятности внутрисердечного тромбообразования [3]. Последнее обстоятельство диктует необходимость назначения пациентам антикоагулянтной терапии (АКТ) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений независимо от характеристик имплантированного протеза сердечного клапана [7]. Наличие у больных ФП нивелирует также основное преимущество биопротезов клапанов сердца, заключающееся в возможности отказа от пожизненного использования не прямых антикоагулянтов.

В клинике НИИ КПССЗ разработана и внедрена последовательная стратегия восстановления СР, включающая протезирование клапана с одномоментной радиочастотной аблацией (РЧА) по методике «лабиринт» и назначением антиаритмических препаратов в послеоперационном периоде, а при необходимости, наружную электроимпульсную терапию (ЭИТ) и катетерную РЧА [8]. Данный подход наиболее обоснован при имплантации биологических клапанов сердца ввиду их низкой тромбогенности и обеспечения более физиологичных гидродинамических параметров функционирования протеза, позволяющих с большей долей вероятности добиться восстановления и удержания правильного сердечного ритма [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности предлагаемой стратегии при использовании биопротезов в хирургии митральных пороков с позиции возможности отмены не прямых антикоагулянтов.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Учреждения. Все пациенты при госпитализации давали письменное информированное согласие на возможное использование их данных в научных целях.

Методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 102 пациентов (средний возраст $52,5\pm10,5$ года) с приобретенными пороками сердца, оперированных в клинике НИИ КПССЗ с 2006-го по 2012 год. Критерий включения в исследование – имплан-

тация биологических протезов «ПериКор» (n = 58) или «ЮниЛайн» (n = 44) в митральную позицию в сочетании с выполнением РЧА по методике «лабиринт». Контрольные точки исследования – день операции, день выписки из стационара, три, шесть и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

Наиболее распространенным этиологическим фактором формирования порока МК явилась ревматическая болезнь сердца (78,4% случаев), инфекционный эндокардит и синдром дисплазии соединительной ткани встречались в 10,8 % случаев. У 76,5% пациентов преобладал митральный стеноз, у 23,5% – недостаточность МК. До выполнения хирургического вмешательства все пациенты имели длительно персистирующую ФП (средняя продолжительность «аритмического» анамнеза составила $4,7\pm2,7$ года) и клинические проявления сердечной недостаточности (средний ФК $3,3\pm0,3$ по классификации NYHA). В 23,5% случаев были выявлены предшествующие нарушения мозгового кровообращения и/или тромбоз левого предсердия (ЛП). Клиническая характеристика пациентов приведена в Табл. 1.

Продолжительность ФП оценивали клинико-анамнестически, в том числе при анализе медицинской документации пациента. Нарушения ритма документировали методом электрокардиографии (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и/или суточного

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, (n = 102)
Table 1. Clinical and demographic data of the study population, (n = 102)

Показатель / Parameter	Значение / Value
Возраст, лет / Age, years	52,5±10,5
Мужчины / женщины, n (%) Males / females, n (%)	31 (30,4%) / 71 (70,6%)
Длительность анамнеза аритмии, лет / Duration of arrhythmia, years	4,7±2,7
Предшествующие ТИА или тромбоз ЛП, n (%) / Prior TIA or LA thrombosis, n (%)	24 (23,5%)
Этиология порока / VHD etiology	
Ревматизм / Rheumatism, n (%)	80 (78,4%)
ИЭ / IE, n (%)	11 (10,8%)
Синдром соединительно-тканной дисплазии, n (%) / Connective tissue disease, n (%)	11 (10,8%)
Преобладающее поражение МК / Mitral valve disease	
Митральный стеноз / Mitral stenosis	78 (76,5%)
Митральная недостаточность / Mitral regurgitation	24 (23,5%)

Примечание: ФК – функциональный класс; НК – недостаточность кровообращения; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЛП – левое предсердие; ИЭ – инфекционный эндокардит; МК – митральный клапан;
Note: NYHA – New York Heart Association; TIA – transient ischemic attack; LA – left atrium; VHD – valve heart diseases; IE – infective endocarditis.

ЭКГ мониторингования. Для оценки сократительной способности миокарда, нарушений внутрисердечной гемодинамики, состояния клапанного аппарата и размеров полостей сердца выполняли ЭКГ-синхронизированное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на ультразвуковом сканере Vivid 7 Dimension (General Electric, США) с датчиком 2,5 МГц.

Пациенты получали стандартное медикаментозное лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (или блокаторами рецепторов к ангиотензину II), антагонистами альдостерона и диуретиками. Терапию антиаритмическими препаратами проводили в предоперационном периоде, а также от момента выполнения хирургического вмешательства до восстановления синусового ритма и в течение последующего наблюдения при наличии клинических показаний. При необходимости дополнительного контроля частоты сердечных сокращений при ФП назначали блокаторы бета-адренергических рецепторов. АКТ проводили по стандартной схеме с учетом наличия у реципиентов биопротезов дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений.

Кардиохирургическое вмешательство выполняли по стандартной методике протезирования МК в условиях искусственного кровообращения (ИК), при нормо- или поверхностной (при длительных операциях) гипотермии и кровяной или фармакологической кардиopleгии с использованием раствора типа Бретшнайдера. Изолированное митральное протезирование проведено в 34,3% случаев, у 61,8% пациентов вмешательство на МК сопровождалось пластикой трикуспидального клапана, у 3,9% – имплантацией биопротеза в аортальную позицию. В 3,9% случаев пациентам выполнено сопутствующее аортокоронарное шунтирование (АКШ). Среднее время ИК при одноклапанной коррекции порока составило 82,5±9,5 мин, при многоклапанной и/или сопутствующем АКШ – 112,5±16,5 мин, время пережатия аорты – 64,0±10,5 и 94,5±13,0 мин соответственно. Характеристика интраоперационного периода приведена в Табл. 2.

Радиочастотную процедуру «лабиринт» выполняли в условиях ИК до этапа протезирования МК с использованием аппарата Cardioblade (Medtronic, США) при помощи монополярного электрода со скоростью орошения 3 мл/мин и энергии воздействия 20-24 Вт. У 69,6% пациентов применяли левопредсердную, у 30,4% – биатриальную схемы процедуры «лабиринт». Трансептальный доступ к МК был использован в 59,8% случаев, в 40,2% – доступ по Guiraudon. В ходе левопредсердного этапа производили изоляцию правых и левых легочных вен (ЛВ) попарно или единым блоком, создавали линию по крыше ЛП между изолированными венами, линию между левой нижней ЛВ и кольцом МК, линию между левой верхней ЛВ и основанием

ушка ЛП и изоляцию ушка ЛП с его последующим лигированием. В правом предсердии выполняли линии по каватрикуспидальному истмусу и между устьями полых вен.

Наружную ЭИТ проводили разрядом 150-200 Дж при переднебоковом расположении электродов с помощью синхронизированных с R-волной биполярных импульсов на фоне адекватной седации и анестезии с использованием пропофола. Для исключения внутрисердечных тромбов и эффекта спонтанного контрастирования перед процедурой ЭИТ выполняли чрезпищеводное ЭхоКГ-исследование.

Катетерную РЧА проводили в условиях электрофизиологической лаборатории. Под эндотрахеальным наркозом после пункции межпредсердной перегородки выполняли изоляцию ЛВ. В ходе процедуры использовали систему нефлюороскопической навигации Carto-3 (Biosense Webster, Израиль), что позволило получить электроанатомическую модель ЛП и впадающих ЛВ, визуализировать участки ЛП, не подвергнутые проведенной ранее абляции,

Таблица 2. Характеристика интраоперационного периода, (n = 102)
Table 2. Intraoperative data, (n = 201)

Показатель / Parameter	Значение / Value
Объем оперативного вмешательства / Type of surgery	
Изолированное протезирование митрального клапана / Isolated mitral valve replacement	35 (34,3%)
+ пластика трикуспидального клапана / + tricuspid valvuloplasty	63 (61,8%)
+ протезирование аортального клапана / + aortic valve replacement	4 (3,9%)
Сопутствующее АКШ / Concomitant CABG	4 (3,9%)
Модификации процедуры «лабиринт» / Modified maze procedure	
Левопредсердная / Left atrial	71 (69,6%)
Биатриальная / Biattrial	31 (30,4%)
Трансептальный доступ / Transseptal approach	61 (59,8%)
Доступ по Guiraudon / Guiraudon corridor technique	41 (40,2%)
Время ИК, мин / CPB time, min	
- одноклапанное протезирование / single valve replacement	82,5±9,5
- многоклапанное протезирование / АКШ / - multiple valve replacement / CABG	112,5±16,5
Время пережатия аорты / Aortic cross-clamp time	
- одноклапанное протезирование / single valve replacement	64,0±10,5
- многоклапанное протезирование / АКШ / - multiple valve replacement / CABG	94,5±13,0

Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИК – искусственное кровообращение;
Note: CABG – coronary artery bypass grafting, CPB – cardiopulmonary bypass time.

а также зоны прорыва возбуждения (gap) в линии, изолирующей ЛВ. Катетерную аблацию выполняли орошаемыми электродами с температурой 45 °С и мощностью 45 Вт.

Результаты

Госпитальная летальность в исследуемой группе пациентов составила 3,9%. Ни в одном из случаев причины летальных исходов не были связаны с проведением процедуры РЧА и/или использованием биопротеза. В госпитальном периоде 4,9% пациентов потребовалась имплантация искусственного водителя ритма по поводу развития синдрома слабости синусового узла. Кровотечений, связанных с повреждающим воздействием радиочастотной энергии, ранениями пищевода и/или коронарных артерий, а также других осложнений в ходе вмешательств отмечено не было (Табл. 3).

Непосредственно после одномоментной коррекции порока МК и процедуры «лабиринт» у 61,8% (n = 63) пациентов наблюдали восстановление СР, причем в 47,6% (n = 30) случаев в данной группе больных устойчивый правильный ритм сохранялся на фоне дальнейшей антиаритмической терапии. В 46,0% (n = 29) случаев в сроки от 2 до 8 дней после оперативного вмешательства рецидивировали кратковременные пароксизмы ФП, купируемые коррекцией электролитного дисбаланса, возникшего вследствие применения диуретиков, или внутривенным введением кордарона в дозе 450–600 мг. У 6,3% (n = 4) пациентов, несмотря на адекватную терапию антиаритмическими препаратами, на госпитальном этапе произошел возврат к исходной ФП. В 38,2% (n = 39) случаев у больных непосредственно после выполненного одномоментного хирургического вмешательства сохранялась ФП. В данной группе восстановление СР в течение последующих двух недель наблюдали у 20,5% (n = 8) пациентов. Таким образом, на момент выписки из клиники СР регистрировали у 65,7% (n = 67) пациентов (Табл. 4).

На амбулаторном этапе в течение всего хро-

на наблюдения (12 месяцев после хирургического вмешательства) летальных исходов зафиксировано не было. Регулярные контрольные осмотры, включающие динамическую оценку клинического состояния, выполнение ЭКГ и ЭхоКГ исследований, а также, при необходимости, коррекцию медикаментозной терапии, проведены 83,7% пациентов (n = 82). При выписке из стационара 28% пациентов наблюдаемой группы (n = 23) имели ФП, у 72% (n = 59) регистрировали правильный ритм. В 10,2% случаев (n = 6) у больных с СР, несмотря на проведение адекватной антиаритмической терапии и удовлетворительные показатели внутрисердечной гемодинамики, в ближайшем послеоперационном периоде произошла его трансформация в ФП (Табл. 5).

В сроки до трех месяцев после выполнения биопротезирования и процедуры РЧА, с учетом общепринятых показаний, всем пациентам с ФП (n = 29) в условиях стационара проведена ЭИТ, которая была эффективна только в 41,4% случаев (n = 12). При этом на протяжении периода госпитализации (от успешной ЭИТ до выписки из клиники) у пациентов отсутствовали сокращения предсердий по шкале SantaCruz (Рис. 1), однако через месяц у половины больных наблюдали положительную динамику, а спустя два месяца синусовый ритм с признаками сокращения обоих предсердий регистрировали в 100% случаев.

Таким образом, к моменту принятия решения о

Таблица 3. Интраоперационные осложнения при одномоментном клапанном протезировании и РЧА «лабиринт»
Table 3. Intraoperative complications in patients undergoing single valve replacement + maze procedure

Осложнения / Complications	n, (%)
Госпитальная летальность / In-hospital mortality, n (%)	4 (3,9%)
Синдром слабости синусового узла (имплантация ИВР) / Sick sinus syndrome (implantation of pacemaker)	5 (4,9%)
Кровотечения / Bleeding	—
Повреждение пищевода / Esophagus damage	—
Повреждения огибающей артерии / Circumflex artery injury	—

Примечание: ИВР – искусственный водитель ритма.

Таблица 4. Ближайшие результаты одномоментной процедуры «лабиринт» при хирургической коррекции порока МК
Table 4. Immediate results of the maze procedure combined with mitral valve replacement

Период госпитализации / Postoperative period		n = 102 (100%)
Восстановление СР непосредственно после вмешательства / Sinus rhythm restoration after the indexed surgery		63 (61,8%)
* из них стойкий СР / steady sinus rhythm		30 (47,6%)
* пароксизмы ФП (2–8 суток) с восстановлением СР / paroxysmal AF (2–8 days) followed by sinus rhythm restoration		29 (46,0%)
* ритм ФП / AF rhythm		4 (6,3%)
Сохранение ФП непосредственно после вмешательства / Preserved AF immediately after the surgery		39 (38,2%)
* восстановление СР в течение 2–14 суток / * sinus rhythm restoration within 2–14 days		8 (20,5%)
* ритм ФП * AF rhythm		31 (79,5%)
ВСЕГО / TOTAL	СР / Sinus rhythm	67 (65,7%)
	ФП / AF	35 (34,3%)

Примечание: СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий;
Note: AF – atrial fibrillation.

возможности отмены АКТ после выполненного одномоментного хирургического вмешательства – коррекции порока МК с использованием биопротеза и процедуры РЧА «лабиринт» устойчивый СР имел место у 79,3% (n = 65) пациентов. Однако с учетом наличия у части больных атриомегалии, склонности к гиперкоагуляции или отягощенного неврологического статуса (остаточных явлений перенесенных инсультов) реальная возможность отказа от дальнейшего использования не прямых антикоагулянтов присутствовала лишь у 65,9% (n = 54) от общего числа пациентов, находящихся под наблюдением (Табл. 5).

Клиническая неэффективность процедуры «лабиринт» и последующей ЭИТ в послеоперационном периоде отмечена в 20,7% (n = 17) случаев. У 18,3% (n = 15) пациентов с симптомной ФП определены показания к проведению повторной РЧА катетерным способом. В данной группе больных

рецидивы ФП констатировали в сроки 6,5±2,3 месяца после выполнения открытого хирургического вмешательства. В 20% (n = 3) случаев помимо ФП по данным 12-канальной ЭКГ регистрировали атипичное трепетание предсердий.

Несмотря на наличие рубцовых изменений в зонах ранее проведенной аблации при эндокардиальном картировании выявлены участки восстановления проведения через линии изоляции вен, в связи с чем выполнена их реизоляция, при обнаружении левопредсердного трепетания проведена линейная аблация ЛП. В результате катетерной РЧА восстановления СР удалось достичь в 73,3% случаев (у 11 из 15 больных). Через 6 месяцев после повторного вмешательства на фоне антиаритмической терапии у всех пациентов регистрировали синусовый ритм.

Таким образом, к концу годового периода наблюдения после выполненной оперативной коррекции порока МК и одномоментной процедуры аблации по методике «лабиринт» синусовый ритм регистрировали у 92,7% пациентов наблюдаемой группы, при этом в 79,3% случаев проведена отмена терапии непрямыми антикоагулянтами.

Обсуждение

Сохранение полноценной систолы предсердий существенно снижает риск внутрисердечного тромбообразования и способствует уменьшению проявлений сердечной недостаточности после выполнения хирургической коррекции клапанных пороков [10]. Исходя из этого, восстановление и удержание СР можно рассматривать в качестве одной из первоочередных задач послеоперационного ведения пациентов независимо от типа имплантированного протеза. Данный подход не только приводит к повышению клинической эффективности оперативного вмешательства, но и позволяет сократить дозировки не прямых антикоагулянтов при необходимости их использования [11].

Также следует отметить, что сохраняющаяся

Таблица 5. Отдаленные результаты одномоментной процедуры «лабиринт» при хирургической коррекции порока МК

Table 5. Long-term results of combined maze procedure with mitral valve replacement

Амбулаторный этап наблюдения / Outpatient follow-up	n = 82 (100%)
при выписке из клиники / at discharge, n = 82 (100%)	
ФП / AF	23 (28,0%)
СР / Sinus rhythm	
* из них рецидив ФП в ближайшем п/операционном периоде	59 (72,0%)
* recurrent AF in the immediate postoperative period	6 (10,2%)
плановая ЭИТ / Elective EC, n = 29 (100%)	
восстановлен СР / restored sinus rhythm	12 (41,4%)
сохраняется ФП / persistent AF	17 (58,6%)
Всего / Total	СР / sinus rhythm 65 (79,3%)
	ФП / AF 17 (20,7%)
отмена АКТ через 3 мес после протезирования МК / discontinuation of indirect anticoagulants 3 months after MVR	54 (65,9%)
катетерная РЧА / catheter RFA, n = 15 (100%)	
восстановлен СР / restored sinus rhythm	11 (73,3%)
сохраняется ФП / persistent AF	4 (26,7%)
Всего / Total	СР / sinus rhythm 76 (92,7%)
	ФП / AF 6 (7,3%)
отмена АКТ через 6 мес после протезирования МК / discontinuation of indirect anticoagulants 6 months after MVR	65 (79,3%)

Примечание: МК – митральный клапан; ФП – фибрилляция предсердий; СР – синусовый ритм; ЭИТ – электроимпульсная терапия; АКТ – антикоагулянтная терапия; РЧА – радиочастотная аблация; Note: AF – atrial fibrillation; EC – electrical cardioversion; RFA – radiofrequency ablation; MVR – mitral valve replacement.

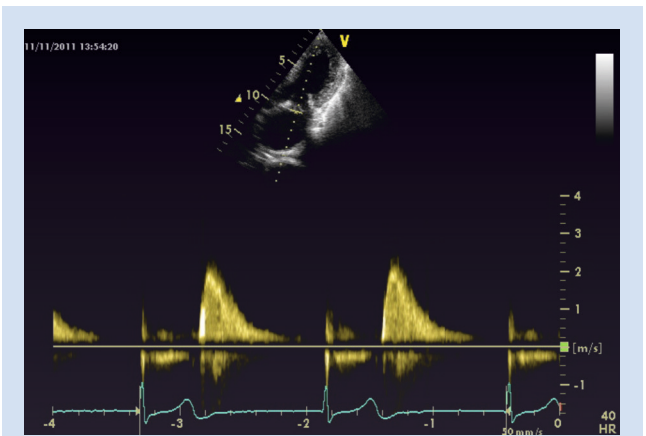


Рисунок 1. Левопредсердный стэннинг, проявляющийся отсутствием предсердной систолы в спектре трансмитрального кровотока
Figure 1. Left atrial stunning manifested by the absence of atrial systole in the transmitral blood flow spectrum

в послеоперационном периоде ФП способствует пролонгированию инотропной поддержки, увеличению длительности пребывания пациента в отделении реанимации и общей продолжительности госпитализации, что приводит к значительным финансовым затратам [6]. Проведенный J. P. Mathew (2006 г.) анализ лечения 2417 пациентов в 24 клиниках США показал, что наличие ФП после открытой операции на сердце увеличивает стоимость лечения одного больного более чем на 1,5 тысячи долларов в сравнении с аналогичной группой пациентов с СР [12].

Предлагаемая стратегия восстановления СР, на наш взгляд, наиболее оправдана у реципиентов биологических клапанов, что связано с известными преимуществами биопротезов перед механическими.

Низкая тромбогенность биопротезов позволяет полностью отказаться от использования непрямых антикоагулянтов уже через 3 месяца после хирургической коррекции порока при условии наличия у пациента устойчивого правильного ритма [11]. Сохранение в послеоперационном периоде ФП, подразумевающее обязательное назначение АКТ, нивелирует данное преимущество биопротезов, с одной стороны, и значительно увеличивает риск геморрагических осложнений, возникающих при отсутствии должного контроля эффективности лечения – с другой [7, 13]. В работах зарубежных авторов показано, что вероятность массивных кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов составляет от 1,5 до 2,5% на пациента в год, а риск летальных исходов вследствие значительной кровопотери варьирует в пределах 13–33% [13, 14]. В проведенном нами исследовании в течение годового периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного эпизода тромбоэмболий (даже при сохранении у реципиентов биопротезов ФП) и кровотечений, связанных с необходимостью продолжительного использования непрямых антикоагулянтов.

Согласно рекомендациям ACC / AHA (2006 г.) и ESC (2007 г.), принимавшимся во внимание на этапе начала исследования, попытка немедикаментозного устранения ФП при выполнении других кардиохирургических вмешательств в обязательном порядке должна быть предпринята у пациентов с симптомной тахиаритмией и целесообразна у больных с отсутствием клинической симптоматики нарушений ритма при минимальном риске проведения данной процедуры. При этом вид и объем хирургического пособия остаются на усмотрение оперирующего хирурга. Анализ преимуществ различных модификаций процедуры абляции «лабиринт» не вошел в задачи настоящего исследования.

Эффективность одномоментной коррекции порока МК и РЧА «лабиринт» определяют наличие и выраженность атриомегалии, продолжительность ФП и снижение сократительной функции сердца

[25]. При проведении многофакторного анализа размер ЛП, превышающий 6 см, фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$ и длительность анамнеза аритмии более пяти лет явились предикторами неуспеха процедуры абляции. По данным литературы, после хирургического лечения ФП сохраняется вероятность рецидива тахикардии, риск которого наиболее высок в течение первой недели после проведенного вмешательства [26]. Это согласуется с результатами нашей клиники, согласно которым у 46% пациентов на 2–8 сутки послеоперационного периода регистрировали пароксизмы ФП, требующие применения антиаритмической терапии.

Решение о возможности восстановления СР после выполненного хирургического вмешательства в большинстве случаев принимает кардиолог поликлиники на основании результатов контрольного обследования пациента. По нашему мнению, проведение ЭИТ в сроки до трех месяцев после адекватной коррекции порока МК биопротезом и одномоментной РЧА «лабиринт» является оптимальным с точки зрения эффективности восстановления правильного ритма и возможности ранней отмены АКТ. В этот период времени происходит полная стабилизация процессов электрического ремоделирования миокарда ЛП, что потенциально увеличивает вероятность клинической эффективности ЭИТ. Кроме того, проведение данной процедуры в рекомендованном временном интервале способствует синхронизации сроков отмены непрямых антикоагулянтов после эффективной ЭИТ (один месяц – согласно существующего алгоритма лечения) и биопротезирования МК (три месяца – при отсутствии дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений). Выполнение ЭИТ в более поздние сроки значительно снижает её потенциальную эффективность и неоправданно увеличивает длительность использования АКТ, что нивелирует основное преимущество применения биопротезов для коррекции приобретенных пороков сердца.

При наличии показаний к проведению повторной радиочастотной процедуры наиболее предпочтительным вариантом лечения является катетерная абляция. Преимущества данного метода состоят в большей доступности и безопасности в сравнении с выполнением повторных травматичных вмешательств на открытом сердце. Повторная катетерная РЧА у пациентов с рецидивом ФП практически не отличается от стандартной процедуры абляции в электрофизиологической лаборатории. Вместе с тем эндокардиальное картирование, проводимое на неплегированном (работающем) сердце, позволяет выявить зоны с сохраненным потенциалом, идентифицировать сопутствующие предсердные аритмии и, соответственно, получить необходимую информацию для прицельного воздействия на аритмогенные участки миокарда.

Заключение

В клинике НИИ КПССЗ продемонстрирована высокая эффективность и безопасность предложенной стратегии восстановления СР у реципиентов биологических клапанов сердца. Первым её этапом является выполнение процедуры РЧА по методике «лабиринт» на открытом сердце при биопротезировании МК у пациентов с персистирующей ФП. Данное одномоментное вмешательство более чем в половине случаев обеспечивает возможность устранения наджелудочковой аритмии еще в госпитальном периоде. При сохранении ФП вторым этапом является проведение плановой ЭИТ на фоне приема антиаритмических препаратов. В случае неэффективности данных мероприятий и при отсутствии противопоказаний третьим этапом возможно выполнение катетерной РЧА, которая у реципиентов биологических протезов сердечных клапанов является относительно безопасной процедурой.

Неоспоримыми преимуществами предложенной стратегии устранения ФП являются возможность отмены непрямых антикоагулянтов и восстановление нормальной транспортной функции предсердий у максимально возможного количества реципиентов биопротезов клапанов сердца. Данный подход позволит избежать осложнений АКТ и уменьшить клинические проявления сердечной недостаточности в послеоперационном периоде,

что позитивно отразится на качестве жизни пациентов, а также будет способствовать улучшению отдаленных результатов хирургического лечения приобретенных пороков сердца и снижению экономических затрат.

Конфликт интересов

Ю.Н. Одаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Рутковская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Горбунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Хоменко заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Г. Кокорин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Информация об авторах

Одаренко Юрий Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Рутковская Наталья Витальевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая отделением неотложной кардиологии № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Горбунова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая поликлиникой кардиодиспансера Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Хоменко Егор Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нарушений

Author Information Form

Odarenko Yuri N., MD, PhD, the Head of the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Rutkovskaya Natalia V., PhD, senior researcher at the Laboratory of Bioprosthetic Replacement, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Head of the Emergency Cardiac Department № 2 at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

Gorbunova Elena V., PhD, leading researcher at the Laboratory of Heart Rhythm Disorder and Cardiac Pacing, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardio-vascular Diseases", Director of Outpatient Services at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

Khomenko Yegor A., PhD, researcher at the Laboratory of Heart Rhythm Disorder and Cardiac Pacing, Federal State

ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-сердечно-сосудистый хирург кабинета рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Кокорин Станислав Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Леонид Семенович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный специалист Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация.

Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardio-vascular Diseases”, interventional cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Kokorin Stanislav G., PhD, leading researcher the Laboratory of Bioprosthetic Replacement at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Principal Specialists at the at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

OYUN – концепция исследования, дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание статьи;

RNV – дизайн исследования, написание статьи;

ГЕВ – дизайн исследования;

ХЕА – сбор и анализ данных;

КСГ – сбор и анализ данных;

БЛС – редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Author Contribution Statement

OYUN – concept and design development, data collection and analysis, manuscript writing;

RNV – design development, manuscript writing;

GEV – design development;

KhEA – data collection and analysis;

KSG – data collection and analysis;

BLS – final approval for the publication of manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cox J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991; 101: 584–92.
2. Gaynor S.L., Schuessler R.B., Bailey M.S., Ishii Y., Boineau J.P., Gleva M.J. et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 129:104–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.042
3. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991; 22: 983–87. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983
4. Voeller R.K., Zierer A., Lall S.C., Sakamoto S., Chang N.L., Schuessler R.B. et al. The effects of the Cox maze procedure on atrial function. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008; 136(5): 1257–64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.053
5. Kosakai Y., Kawaguchi A.T., Isobe F., Sasako Y., Nakano K., Eishi K. et al. Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;108(6):1049–55.
6. Obadia J. F., El Farra M., Bastien O. H. Lièvre M., Martelloni Y., Chassignolle J.F. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997;114:179–185.
7. Ad N., Barnett S., Lefrak E.A., Korach A., Pollak A., Gilon D., Elami A. Impact of followup on the success rate of the cryosurgical maze procedure in patients with rheumatic heart disease and enlarged atria. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:1073–9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.12.047
8. Горбунова Е.В., Одаренко Ю.Н., Мамчур С.Е., Кудрявцева Н.Г., Салахов Р.Р. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4: 26–33. DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-26-33.
9. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Рогулина Н.В., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Каган Е.С., Барбараш Л.С. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноортальных эпокси-обработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:17–25. DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25.
10. Beukema W.P., Sie H.T., Misier A.R., Delnoy P.P., Wellens H.J., Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(4):771–75. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.026
11. Горбунова Е.В. Назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца. Клиническая медицина. 2013;2:49–52.

12. Mathew J.P., Parks R., Savino J.S., Friedman A.S., Koch C., Mangano D.T., Browner W.S. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1996;276(4):300–306. doi: 10.1001/jama.1996.03540040044031
13. Ngaage D.L., Schaff H.V., Mullany C.J., Barnes S., Dearani J.A., Daly R.C., Orszulak T.A., Sundt T.M. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):434–43. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.036
14. Badhwar V., Rankin J.S., Ad N., Grau-Sepulveda M., Damiano R.J., Gillinov A.M., McCarthy P.M., Thourani V.H., Suri R.M., Jacobs J.P., Cox J.L. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation in the United States: Trends and Propensity Matched Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2017 Aug;104(2):493–500. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.016.
15. Oueida F., Elawady M.A., Eskander K. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(7):807–10. doi: 10.1177/0218492313519990.
16. Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Frye, R. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). Developed in collaboration with the north American society of pacing and electrophysiology. *JACC.* 2001;38(4):1231–1265. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01587-X
17. Caro J.J., Groome P.A., Flegel K.M. Atrial fibrillation and anticoagulation: From randomized trial to practice. *Lancet.* 1993;341:1381–82. DOI:10.1016/0140-6736(93)90950-L
18. Canale L.S., Colafranceschi A.S., Monteiro A.J., Marques B.M., Canale C.S., Koehler E.C., Cruz Filho F.E. Surgical treatment of atrial fibrillation using bipolar radiofrequency ablation in rheumatic mitral disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011 Oct-Dec;26(4):565–72.
19. Pinho-Gomes A.C. Surgical treatment of atrial fibrillation: an updated review / A. C. Pinho-Gomes, M. J. Amorim, S. M. Oliveira, A. F. Leite-Moreira. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2014;46(2): 167–178..
20. Curnis A., Bisleri G., Bontempi L., Salghetti F., Cerini M., Lipari A., Pagnoni C., Vassanelli F., Muneretto C. Hybrid Therapy for Atrial Fibrillation: where the Knife meets the Catheter. *J Atr Fibrillation.* 2013 Jun 30;6(1):775. doi:10.4022/jafib.775.
21. Avitall B., Urbonas A., Urboniene D., Rozmus G., Helms R. Linear lesions provide protection from atrial fibrillation induction with rapid atrial pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13: 455–462. doi:10.1046/j.1540-8167.2002.00455.x
22. Damiano R.J. Jr., Schwartz F.H., Bailey M.S., Maniar H.S., Munfakh N.A., Moon M.R., Schuessler R.B. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;13:455–462. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067
23. Tongue E., Kestelli M., Ozsoyler I., Yilik L., Yilmaz A., Yilmaz A., Özbek C., Akçay A., Yeşil M. Limit of Indication for plication of giant left atrium. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2001; 9(1):24–26. doi: 10.1177/021849230100900107
24. Falk R.H. Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1067–78. DOI: 10.1056/NEJM200104053441407
25. Меликулов А. Х., Маглакелидзе Д. А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце // *Анналы аритмологии.* 2012;9(1):13–19.

REFERENCES

1. Cox J.L. The surgical treatment of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 101: 584–92.
2. Gaynor S.L., Schuessler R.B., Bailey M.S., Ishii Y., Boineau J.P., Gleva M.J. et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129:104–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.042
3. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22: 983–87. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983
4. Voeller R.K., Zierer A., Lall S.C., Sakamoto S., Chang N.L., Schuessler R.B. et al. The effects of the Cox maze procedure on atrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136(5): 1257–64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.053
5. Kosakai Y., Kawaguchi A.T., Isobe F., Sasako Y., Nakano K., Eishi K. et al. Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(6):1049–55.
6. Obadia J. F., El Farra M., Bastien O. H. Lièvre M., Martelloni Y., Chassignolle J.F. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997;114:179–185.
7. Ad N., Barnett S., Lefrak E.A., Korach A., Pollak A., Gilon D., Elami A. Impact of followup on the success rate of the cryosurgical maze procedure in patients with rheumatic heart disease and enlarged atria. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1073–9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.12.047
8. Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Mamchur S.E., Kudryavtseva N.G., Salakhov R.R. Povyshenie effektivnosti i bezopasnosti antikoagulyantnoy terapii u patsientov s protezami klapanov serdtsa. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy.* 2015; 4: 26–33. (In Russian)
9. Odarenko Yu.N., Rutkovskaya N.V., Rogulina N.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Kagan E.S., Barbarash L.S. Analiz 23-letnego opyta ispol'zovaniya ksenoaoortal'nykh epoksiobrabotannykh bioprotezov v khirurgii mitral'nykh porokov serdtsa. *Issledovanie faktorov retsipienta s pozitsiy vliyaniya na razvitiye kal'tsievoy degeneratsii. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy.* 2015;4:17–25. DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25. (In Russian)
10. Beukema W.P., Sie H.T., Misier A.R., Delnoy P.P., Wellens H.J., Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(4):771–75. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.026
11. Gorbunova E.V. Osobennosti naznachenija antikoagulyantnoy terapii u pacientov s protezirovannymi klapanami serdca. *Clinical Medicine.* 2013;2:49–50 (In Russian)
12. Mathew J.P., Parks R., Savino J.S., Friedman A.S., Koch C., Mangano D.T., Browner W.S. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1996;276(4):300–306. doi: 10.1001/jama.1996.03540040044031
13. Ngaage D.L., Schaff H.V., Mullany C.J., Barnes S., Dearani J.A., Daly R.C., Orszulak T.A., Sundt T.M. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg.* 2007;84(2):434–43. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.036
14. Badhwar V., Rankin J.S., Ad N., Grau-Sepulveda M., Damiano R.J., Gillinov A.M., McCarthy P.M., Thourani V.H., Suri R.M., Jacobs J.P., Cox J.L. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation in the United States: Trends and Propensity Matched Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2017 Aug;104(2):493–500. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.016.
15. Oueida F., Elawady M.A., Eskander K. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(7):807–10. doi: 10.1177/0218492313519990.
16. Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Frye, R. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology /

American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). Developed in collaboration with the north American society of pacing and electrophysiology. JACC. 2001;38(4):1231–1265. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01587-X

17. Caro J.J., Groome P.A., Flegel K.M. Atrial fibrillation and anticoagulation: From randomized trial to practice. Lancet. 1993;341:1381–82. DOI:10.1016/0140-6736(93)90950-L

18. Canale L.S., Colafranceschi A.S., Monteiro A.J., Marques B.M., Canale C.S., Koehler E.C.,

Cruz Filho F.E. Surgical treatment of atrial fibrillation using bipolar radiofrequency ablation in rheumatic mitral disease. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011 Oct-Dec;26(4):565-72.

19. Pinho-Gomes A.C. Surgical treatment of atrial fibrillation: an updated review / A. C. Pinho-Gomes, M. J. Amorim, S. M. Oliveira, A. F. Leite-Moreira. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2014;46(2): 167–178..

20. Curnis A., Bisleri G., Bontempi L., Salghetti F., Cerini M., Lipari A., Pagnoni C., Vassanelli F., Muneretto C. Hybrid

Therapy for Atrial Fibrillation: where the Knife meets the Catheter. J Atr Fibrillation. 2013 Jun 30;6(1):775. doi:10.4022/jafib.775.

21. Avitall B., Urbonas A., Urboniene D., Rozmus G., Helms R. Linear lesions provide protection from atrial fibrillation induction with rapid atrial pacing. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13: 455–462. doi:10.1046/j.1540-8167.2002.00455.x

22. Damiano R.J. Jr., Schwartz F.H., Bailey M.S., Maniar H.S., Munfakh N.A., Moon M.R., Schuessler R.B. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;13:455–462. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067

23. Tongue E., Kestelli M., Ozsoyler I., Yilik L., Yilmaz A., Yilmaz A., Özbek C., Akçay A., Yeşil M. Limit of Indication for plication of giant left atrium. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2001; 9(1):24–26. doi: 10.1177/021849230100900107

24. Falk R.H. Atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001;344:1067–78. DOI: 10.1056/NEJM200104053441407

25. Melikulov A. Kh., Maglakelidze D. A. Possible ways and strategies for prevention of atrial fibrillation after off-pump surgeries. Annali aritmologii. 2012;9(1):13-19 (In Russian)

Для цитирования: Ю.Н. Одаренко, Н.В. Рутковская, Е.В. Горбунова, Е.А. Хоменко, С.Г. Кокорин, Л.С. Барбараш. Применение биопротезов в хирургии митральных пороков: возможности отказа от антикоагулянтной терапии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 72-82. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-72-82

To cite: Yu. N. Odarenko, N. V. Rutkovskaya, E. V. Gorbunova, E. A. Khomenko, S. G. Kokorin, L. S. Barbarash. The use of tissue prosthesis for mitral valve replacement: possibility of discontinuation of anticoagulation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (3): 72-82. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-72-82

УДК 616.133.3

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-83-93

ТРАНСРАДИАЛЬНЫЙ И ТРАНСФЕМОРАЛЬНЫЙ ДОСТУП ПРИ КАРОТИДНОМ СТЕНТИРОВАНИИ С АКЦЕНТОМ НА ДИАГНОСТИКУ МИКРОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОЧАГОВ НА ДВ МРТ (TACTILE TRIAL)

Д.У. Малаев , Е.И. Кретов, В.И. Байструков, Р.А. Найденов, А.А. Прохорихин, А.А. Бойков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр новых хирургических технологий, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

- В статье опубликованы первые результаты рандомизированного исследования сравнения трансрадиального и трансфemorального доступа при каротидном стентировании с акцентом на диагностику микроэмболических очагов.
- Установлено, что частота микроэмболических событий при каротидном стентировании трансрадиальным доступом не выше, чем при трансфemorальном.
- Частота МАССЕ, сосудистых осложнений и успеха процедуры при каротидном стентировании не отличаются при трансфemorальном и трансрадиальном доступах.
- Время флюороскопии при каротидном стентировании трансрадиальным доступом была выше, однако продолжительность процедуры была одинакова в группах.

Цель

Оценить эффективность и безопасность трансрадиального (ТР) и трансфemorального (ТФ) доступов при каротидном стентировании (КС) с акцентом на диагностику микроэмболических очагов на диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ).

Материалы и методы

С января 2015 г. по октябрь 2017 г. 96 пациентов были включены в исследование и рандомизированы 1:1 в группы КС ТР-доступом и КС ТФ-доступом. Критериями включения в исследование были: симптомный стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) >70% или асимптомный стеноз ВСА >80%. Наличие в анамнезе инсульта, инфаркта миокарда или открытой операции <1 месяца явились критерием исключения из исследования. Первичной конечной точкой была частота микроэмболических очагов, полученных на ДВ МРТ. Все процедуры КС были выполнены двумя опытными операторами.

Результаты

В данном исследовании успех процедуры при ТР-доступе составил 46 (96%) против 48 (100%) при ТФ-доступе ($p = 0,495$). Частота перехода в другую группу (кроссовер) составила 4% в группе ТР. Частота достижения первичной конечной точки в группах ТР и ТФ составила 50 и 52% соответственно, разница абсолютных рисков составила -2% (доверительный интервал (ДИ) 95% [-0,21; 0,17]; p (non-inferiority) = 0,03). При «on-treatment» анализе наблюдалась тенденция к снижению микроэмболических очагов при вмешательстве на правой ВСА через ТР-доступ, чем при ТФ (44% против 68%; $p = 0,478$), и обратная тенденция при вмешательстве на левой ВСА через ТР- и ТФ-доступами (57% против 36% соответственно; $p = 0,437$).

Заключение

Трансрадиальный доступ при каротидном стентировании имеет не большую частоту возникновения микроэмболических поражений головного мозга, чем трансфemorальный. Не было получено достоверной разницы по частоте МАССЕ и сосудистых осложнений при каротидном стентировании трансрадиальным доступом по сравнению с трансфemorальным доступом. Частота успеха процедуры при трансрадиальном доступе по сравнению с трансфemorальным доступом достоверно не отличалась. Время флюороскопии при КС ТР-доступом выше, чем при ТФ-доступе, однако продолжительность процедуры в группах не отличалась.

Ключевые слова

Каротидное стентирование • Трансрадиальный доступ • Трансфemorальный доступ • Асимптомный инсульт • ДВ МРТ

Поступила в редакцию: 05.07.18; поступила после доработки: 27.07.18; принята к печати: 05.08.18

Для корреспонденции: Малаев Дастан Урматович, e-mail: dastan.kgma@gmail.com, тел. +7(383) 347–60–99; адрес: 630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Corresponding author: Malaev Dastan U., e-mail: dastan.kgma@gmail.com, tel. +7(383) 347–60–99; address: 630055, Russian Federation, Novosibirsk. 15, Rechkunovskaya St.

TRANSRADIAL AND TRANSFEMORAL ACCESS FOR CAROTID ARTERY STENTING WITH AN EMPHASIS ON THE DETECTION OF MICRO-EMBOLIZATION WITH DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING (TACTILE TRIAL).

D.U. Malaev ✉, E.I. Kretoy, V.I. Baystrukov, R.A. Naidenov, A.A. Prokhorikhin, A.A. Boykov

E. Meshalkin National Medical Research Centre, 15, Rechkunovskaya Street, Novosibirsk, Russian Federation 630055

Highlights

- The first results of the randomized study comparing transradial and transfemoral access for carotid stenting with an emphasis on the diagnosis of microembolic foci are presented.
- The rate of microembolic events during transradial carotid stenting is noninferior to transfemoral carotid stenting.
- The rate of MACCE, vascular complications and the success of the procedure during carotid stenting does not differ with transfemoral and transradial access.
- The fluoroscopy time during transradial carotid stenting was higher in comparison with transfemoral carotid stenting, although the procedure duration was similar in both groups.

Aim	To compare transradial (TR) and transfemoral (TF) approach for carotid artery stenting (CAS) with an emphasis on the detection of micro-embolization with diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI).
Methods	96 patients were included in the study in the period from January 2015 to October 2017 with further randomized 1 : 1 to the TR and TF groups. The inclusion criteria were the following: symptomatic stenosis ICA >70%; or asymptomatic stenosis ICA >80%. The positive history of stroke, myocardial infarction or open heart surgery <1 month were the exclusion criteria for the study. The primary endpoint was the incidence of new cerebral ischemic lesions as assessed by DW-MRI. All CAS procedures were performed by two experienced operators according to the approved protocol.
Results	Procedural success with TR approach was 46 (96%) versus 48 (100%) with TF approach (p = 0.495). Crossover rate was 4% in the TR group. The rate of primary endpoint in the TR and TF groups was 50 and 52%, respectively. The absolute risk difference was -2% (95% CI [-0.21, 0.17], p (non-inferiority) = 0.03). An «on-treatment» analysis revealed a tendency towards a reduced microembolic foci when intervening on the right ICA via TR approach compared to TF (44% vs. 68%, p = 0.478), and a reverse trend when intervening on the left ICA via TR compared to TF approach (57% versus 36%, respectively, p = 0.437).
Conclusion	Carotid stenting via transradial approach is noninferior for cerebral embolism to transfemoral approach. The rates of MACCE and vascular complications were similar in both groups. There was no significant difference in the procedural success rate in the transfemoral and transradial groups. The fluoroscopy time during transradial carotid stenting was higher in comparison with transfemoral carotid stenting, though the procedure duration was similar in both groups.
Keywords	Carotid stenting • Transradial access • Transfemoral access • Asymptomatic stroke • DW-MRI

Список сокращений

BCA	– внутренняя сонная артерия	ТР	– трансрадиальный
ГМ	– головной мозг	ТФ	– трансфеморальный
ДВ МРТ	– диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография	MACCE	– major adverse cardiac and cerebrovascular events (большие кардиальные и церебральные события)
ДВИ	– диффузионно-взвешенное изображение		
ДИ	– доверительный интервал		
КС	– каротидное стентирование		

Введение

Современной целью лечения стенотических по-ражений каротидных артерий является ограничение роста стеноза и профилактика инсульта. С момента

первого сообщения об успешной каротидной ангиопластике Kerber C.W. et al. в 1980 г. [1] произошло существенное совершенствование интервенционных технологий, что трансформировало метод, первоначально разработанный как паллиативное лечение у неоперабельных пациентов, как альтернатива каротидной эндартерэктомии [2, 3]. В последние несколько лет частота осложнений при каротидном стентировании (КС) снизилась, в основном благодаря повышению опыта хирургов и внедрению в практику новых усовершенствованных устройств. Традиционным доступом при КС является трансфеморальный доступ (ТФ), однако из-за заболеваний артерий нижних конечностей и сложной анатомии дуги аорты он не всегда может быть выполним.

В последнее десятилетие трансрадиальный доступ (ТР) получил широкое распространение в коронарной интервенции в основном благодаря снижению частоты сосудистых осложнений [4] и уменьшению продолжительности госпитализации [5–7]. Аналогичная техника стентирования через ТР-доступ была адаптирована для лечения стенотических поражений каротидных артерий [5]. На сегодняшний день было проведено одно рандомизированное [8] и несколько нерандомизированных исследований по сравнению ТР- и ТФ-доступов при КС [9, 10], однако ни одно из этих исследований не коснулось вопроса микроэмболических поражений головного мозга (ГМ) после процедуры, выявляемых на диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ).

Основное количество микроэмболических поражений головного мозга после КС протекает бессимптомно [11, 12]. ДВ МРТ позволяет с высокой точностью диагностировать эти новые ишемические очаги, по некоторым данным, чувствительность и специфичность метода составляет ~100% [13, 14]. ДВ МРТ оценивает микроскопические движения молекул воды. При острых ишемических поражениях мозга диффузия воды уменьшается, что ведет к потере сигнала и увеличению контраста между зоной ишемии и нормальным участком головного мозга, что хорошо визуализируется на ДВ МРТ [15].

Таким образом, целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности ТР- и ТФ-доступов при каротидном стентировании с акцентом на диагностику микроэмболических очагов на ДВ МРТ.

Задачи:

- Оценить частоту микроэмболических поражений головного мозга при КС трансрадиальным и трансфеморальным доступами.
- Провести сравнительную оценку частоты МАССЕ и сосудистых осложнений после каротидного стентирования трансрадиальным и трансфеморальным доступами.

- Определить частоту успеха процедуры КС в зависимости от выбора сосудистого доступа.

- Оценить время флюороскопии, продолжительности процедуры КС и количество госпитальных дней в зависимости от сосудистого доступа.

Материалы и методы

Дизайн исследования и популяция

Данное проспективное, одноцентровое, рандомизированное исследование было проведено в ФБГУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» с одобрения локального этического комитета. Исследование было зарегистрировано в clinicaltrials.gov, ID номер NCT02722720.

С января 2015 г. по октябрь 2017 г. 96 пациентов со стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) и высоким хирургическим риском были включены в исследование. Все пациенты были информированы об исследовании и подписали информированное согласие, соответствующее принципам Хельсинской декларации. Критериями включения в исследование были: 1) симптомный стеноз ВСА >70% (NASCET) и 2) асимптомный стеноз ВСА >80% (NASCET). Критерии исключения включали: 1) инсульт, инфаркт миокарда или открытая операция в <1 месяца; 2) предшествующее стентирование целевой ВСА; 3) стеноз подключичной артерии или брахиоцефального ствола; 4) стеноз подвздошной и/или общей бедренной артерии; 5) противопоказания к антиагрегационной / антикоагулянтной терапии; 6) отказ пациента от участия в исследовании. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы 1:1 в группы ТР и ТФ методом ранее запечатанных конвертов. Для детального изучения влияния манипуляции катетером на дуге аорты на риск эмболических поражений пациенты были условно разделены на 4 подгруппы в зависимости от стороны поражения ВСА и сосудистого доступа: ТР¹ – левая ВСА; ТР² – правая ВСА; ТФ¹ – левая ВСА; ТФ² – правая ВСА. Всем пациентам было выполнено ДВ МРТ до и после процедуры в течение 24 часов. Дизайн исследования представлен на Рис. 1.

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

Изображения были получены с помощью 1.5-T аппарата Philips Achieva, (Голландия). Пред- и постоперационные изображения помимо обычных режимов T1- и T2-взвешенных изображений и FLAIR включали и ДВИ (диффузионно-взвешенное изображение). ДВ-изображения были получены с помощью эхо-планарной последовательности. Использовалась изотропная последовательность (5260/100 TR/TE поля зрения 240 мм, матрица 128 × 128, со значением b из 0 и 1000 с/мм²).

Новое ишемическое поражение ГМ после КС было определено как зона фокальной гиперинтен-

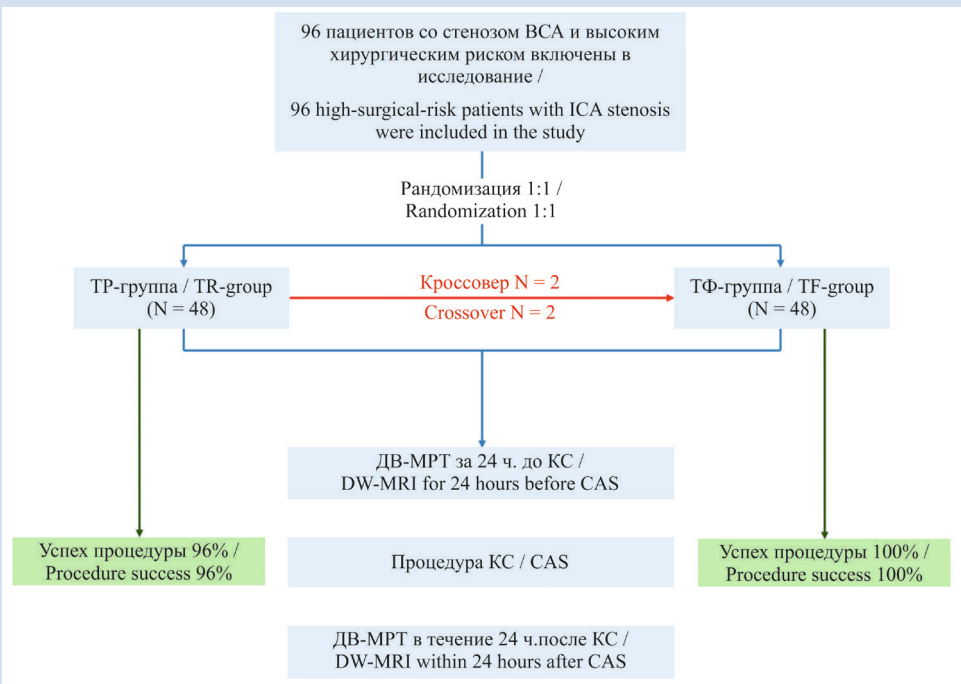


Рисунок 1. Дизайн исследования
Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия; ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; КС – каротидное стентирование; ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный;
Figure 1. Study design
Note: ICA – internal carotid artery; DW-MRI – diffusion-weighted magnetic resonance imaging; CAS – carotid artery stenting; TR – transradial; TF – transfemoral.

сивности, обнаруженная посредством FLAIR и соответствующая ограниченному диффузионному сигналу на ДВИ для того чтобы исключить искусственный артефакт. Была проведена оценка количества, объёма и локализации очагов на ДВ МРТ.

Процедура КС

Пациенты получали двойную антиагрегационную терапию (аспирин 100 мг/день и клопидогрел 75 мг/день) как минимум за 2–3 дня перед и 4 недели после процедуры. Все процедуры КС были выполнены двумя опытными операторами (опыт стентирования ВСА ТР- и ТФ-доступами >5лет). Сосудистые доступы ТР и ТФ во всех случаях были выполнены с правой стороны (правый ТР и правый ТФ). КС было выполнено под местной анестезией. Артериальное давление, пульс, и сатурация постоянно мониторировались во время процедуры. КС ТФ-доступом было выполнено согласно стандарту клинической практики, ФС № 2008/047 от 21.03.08. КС ТР-доступом было выполнено по ранее детально описанному методу [8]. Во всех случаях были использованы дистальные защитные устройства SpiderFX™ (ev3, Plymouth, MN, USA). Всем пациентам несмотря на выбор сосудистого доступа имплантировались стенты RX Acculink (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) и Protege (ev3, Plymouth, MN, USA). Постдилатация стентированного участка выполнялась по усмотрению оператора. Для достижения гемостаза места пункции использовалась мануальная компрессия.

Определения и конечные точки

Первичной конечной точкой исследования была частота новых микроэмболических очагов, полученных на ДВ МРТ. Вторичная конечная точка включала MACCE (определяемое как смерть, инсульт, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда), кровотечение, время флюороскопии, продолжительность процедуры, переход в другую группу (кроссовер) и количество госпитальных дней. Процедура считалась успешной, если на контрольной ангиографии остаточный стеноз ВСА был <30% согласно критериям NASCET. Инсульт определяли, если неврологический дефицит с очаговыми симптомами и признаками, соответствовал зоне мозговой ишемии и продолжался более 24 часов. Инфаркт миокарда считался, если увеличение креатинфосфокиназы-MB было в 3 раза выше верхней границы нормы, в сочетании с ЭКГ-критериями ишемии миокарда или симптомами, характерными для ишемии миокарда. Кровотечение из места доступа было определено согласно критериям TIMI [16]. Новые очаговые ишемии ГМ были определены как ипсилатеральные, если очаг поражения соответствовал зоне кровоснабжения целевой сонной артерии, в противном случае они считались контралатеральными. При обнаружении очагов как в ипсилатеральной, так и в контралатеральной зоне определялись как билатеральные. Новые ишемические поражения считались единичными, если очаг поражения был ≤5 мм, и множественными, если их было >1 единичного поражения. Новые ишемические

очаги были признаны большими, если очаг поражения был 6–14 мм.

Статистический анализ и расчет выборки

В соответствии с дизайном non-inferiority, нулевая гипотеза исследования заключалась в том, что КС ТР доступ ассоциировано с более высокой частотой микроэмболических поражений ГМ по сравнению с ТФ доступом. Альтернативная гипотеза заключалась в том, что частота микроэмболических событий при ТР доступе не хуже, чем при ТФ. Нулевая гипотеза тестировалась путем построения двустороннего 95%-го доверительного интервала (ДИ) для разницы абсолютных рисков (первичная конечная точка) «тест группа» (ТР доступ) минус «контроль группа» (ТФ доступ). Основываясь на предыдущих публикациях [11] где частота эмболических событий на ДВ МРТ при ТФ доступе составила 50%. В качестве порогового значения (non-inferiority margin) было принято значение 20%. В итоге при уровне значимости альфа = 5% и статистической мощности = 0,8 для отклонения нулевой гипотезы необходимо 46 пациентов в группе, учитывая минимальные риски отказа пациентов от продолжения участия в исследовании (из-за короткого периода наблюдения) решено было увеличить объём выборки до 48 пациентов на каждую группу.

Все статистические анализы были проведены с использованием доступной версии Rstudio (версия 1.0.136 – © 2009–2016 RStudio, Inc., США) при помощи языка статистического программирования R (R: R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Режим доступа: <https://www.R-project.org/>). Категориальные переменные представлялись как абсолютные числа с 95% доверительным интервалом, рассчитанным по методу Вильсона, а непрерывные переменные были выражены как средние (с межквартильным диапазоном). Для определения распределения данных использовался тест Шапиро-Уилка. Бинарные качественные признаки сравнивались при помощи точного теста Фишера с относительным риском (ОР), а непрерывные переменные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого рода менее 5%.

Результаты

Всего в исследование было включено 96 пациентов, 58 (60%) из них имели симптомный стеноз сонной артерии >70% и 38 (40%) – асимптомный стеноз >80%. Средний возраст пациентов, 80% из которых были мужчины, составил 64,5±7,4 лет.

Демографические и процедуральные характеристики представлены в Табл. 1 и 2. Основные демографические характеристики в группах не различались. Не было существенной разницы в группах

по морфологии дуги аорты, локализации и степени стеноза ВСА.

Конечные точки

Транзиторная ишемическая атака с полным разрешением симптомов в течение 12 часов возникла у 4 (8%) пациентов в ТФ-группе против 5 (10%) пациентов в ТР-группе (p>0,999). Не было разницы в группах по частоте возникновения инсульта (1 (2%) в ТР-группе против 1 (2%) в ТФ-группе, p>0,999). Сосудистые осложнения возникли у одного пациента в группе ТФ-доступа (псевдоаневризма на месте сосудистого доступа, успешно пролеченная мануальной компрессией) и не было в группе ТР-доступа (p>0,999). Не было получено достоверной разницы по частоте МАССЕ в группах (12,5% в ТР группе и 10% в ТФ группе, p>0,999) (Табл. 3).

Время флюороскопии в группе ТР-доступа было значимо выше, чем при ТФ-доступе – 13 мин. против 10,4 мин. Соответственно, p = 0,011, однако не было получено достоверной разницы по продолжительности процедуры в группах ТР- и ТФ-доступа (48,5 мин. против 49,3 мин. Соответственно, p = 0,726). Успех процедуры в группах составил 46 (96%) в группе ТР и 48 (100%) в ТФ-группе (p = 0,495). Частота кроссовера в группу ТФ из ТР была 4% (2 пациента). Причинами кроссовера были выраженный спазм лучевой артерии у одного пациента и невозможность катетеризации общей сонной артерии у второго. У одного пациента в ТФ-группе после имплантации стента возникла не окклюзи-

Таблица 1. Демографические и клинические данные
Table 1. Clinical and demographic data of the study population

Показатель / Parameter	ТР / TR n = 48	ТФ / TF n = 48	p-value
Возраст / Age	65 [59; 69,75]	64 [58; 67]	0,472 ^U
Мужчин / Males	40, 83% [70%; 91%]	36, 75% [61%; 85%]	0,452 ^F
Гипертензия / Hypertension	43, 90% [78%; 95%]	48, 100% [93%; 100%]	0,056 ^F
Гиперлипидемия / Hyperlipidemia	25, 52% [38%; 66%]	28, 58% [44%; 71%]	0,682 ^F
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	13, 27% [17%; 41%]	14, 29% [18%; 43%]	>0,999 ^F
Заболеваний периферических артерий / Peripheral artery disease	22, 46% [33%; 60%]	14, 29% [18%; 43%]	0,140 ^F
ИБС / CAD	43, 90% [78%; 95%]	46, 96% [86%; 99%]	0,435 ^F

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный; ^U непрерывные переменные сравнивались с помощью U теста Манна-Уитни; ^F пропорции сравнивались при помощи точного теста Фишера с относительным риском (ОР).
Note: CAD – coronary artery disease; TR - transradial; TF - transfemoral; ^U continuous variables were assessed using the Mann Whitney U-test; ^F proportions were compared using the Fisher's exact test with relative risk (RR).

Таблица 2. Характеристика поражений и процедурные данные
Table 2. Lesion characteristics and procedural parameters

Intention-to-treat Анализ / Analysis	TP / TR (n = 48)	ТФ / TF (n = 48)	p-value
Стеноз ВСА / ICA stenosis (%)	74,5 [70; 76]	74,6 [70; 79,25]	0,490 ^U
Правая ВСА / Right ICA	26, 54% [40%; 67%]	24, 50% [36%; 64%]	0,838 ^F
Левая ВСА / Left ICA	22, 46% [33%; 60%]	24, 50% [36%; 64%]	0,838 ^F
Кальциноз аорты / Aortic calcification	4, 8% [3%; 20%]	8, 17% [9%; 30%]	0,355 ^F
Кальциноз целевой ВСА / Target ICA calcification	24, 50% [36%; 64%]	20, 42% [29%; 56%]	0,539 ^F
I тип дуги аорты / Aortic arch type I	35, 73% [59%; 83%]	42, 88% [75%; 94%]	0,123 ^F
II-III тип дуги аорты / Aortic arch type II-III	13, 27% [16%; 41%]	6, 12% [6%; 25%]	0,123 ^F
Скорость кровотока (м/с) до стентирования / Flow velocity (m/s) before stenting	2,5 [2,15; 2,8]	2,62 [2,25; 3]	0,187 ^U
Скорость кровотока (м/с) после стентирования / Flow velocity (m/s) after stenting	0,8 [0,65; 0,84]	0,75 [0,64; 0,89]	0,268 ^U
Продолжительность процедуры (мин) / Duration of procedure (mi)	48,5 [35; 56,25]	49,3 [40; 55]	0,726 ^U
Успех пункции / Procedural success	48, 100% [92%; 100%]	48, 100% [92%; 100%]	>0,999 ^F
Спазм / Spasm	1, 2% [0%; 11%]	0, 0% [0%; 7%]	>0,999 ^F
Неуспешная катетеризация ОСА / Unsuccessful CCA catheterization	1, 2% [0%; 11%]	0, 0% [0%; 7%]	>0,999 ^F
Время флюороскопии (мин) / Fluoroscopy time (min)	13 [10; 16]	10,4 [7; 13]	0,011 ^{*U}
Успех процедуры / Procedural success	46, 96% [86%; 99%]	48, 100% [93%; 100%]	0,495 ^F
Продолжительность госпитализации (дней) / Length of in-hospital stay (days)	6,2 [4,75; 7,25]	7,1 [4,75; 8]	0,764 ^U
On-treatment анализ / On-treatment analysis	TP / TR (n = 46)	ТФ / TF (n = 50)	p-value
Правая ВСА / Right ICA	25, 54% [40%; 68%]	25, 50% [37%; 63%]	0,688 ^F
Левая ВСА / Left ICA	21, 46% [32%; 60%]	25, 50% [37%; 63%]	0,688 ^F
Продолжительность процедуры (мин) / Duration of procedure (min)	47,5 [35; 55]	50,2 [40; 55]	0,407 ^U
Время флюороскопии (мин) / Fluoroscopy time (min)	12,6 [8,25; 13]	10,9 [5; 13,75]	0,049 ^{*U}
Успех процедуры / Procedural success	46, 100% [92%; 100%]	50, 100% [93%; 100%]	>0,999 ^F
Продолжительность госпитализации (дней) / Length of in-hospital stay (days)	6,3 [5; 7,75]	7 [4,25; 7,75]	0,920 ^U

Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия; ОСА – общая сонная артерия; ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный; ^U – непрерывные переменные сравнивались с помощью U теста Манна-Уитни; ^F – пропорции сравнивались при помощи точного теста Фишера с отношением риском (ОР); * – статистически значимая переменная;
Note: ICA – internal carotid artery; CCA – common carotid artery; TR – transradial; TF – transfemoral; ^U – continuous variables were assessed using the Mann-Whitney U-test; ^F – proportions were compared using the Fisher’s exact test with relative risk (RR); * – statistically significant variable.

рующая диссекция дистальнее установленного стента без ограничения кровотока. Не было существенной разницы в группах и по количеству госпитальных дней (p = 0,762).
Частота новых ишемических очагов на ДВ МРТ в группах ТР- и ТФ-доступа составила 50 и 52% соответственно, разница абсолютных рисков составила -2% (ДИ-95% [-0,21; 0,17]; p (non-inferiority) = 0,03) (Рис. 2). Таким образом гипотеза, что ТР-доступ при КС обладает частотой микроэмболических очагов не выше, чем при ТФ-доступе, была подтверждена. При КС ТФ-доступом билатеральное эмболиче-

ское поражение ГМ встречалось чаще, чем при КС ТР-доступом, однако не имело статистической значимости (p = 0,381). Локализация и тип новых микроэмболических очагов представлены на Рис. 3 и 4.
«On-treatment» анализ подгрупповых данных
ТР¹–левая ВСА, ТР²–правая ВСА, ТФ¹–левая ВСА, ТФ²–правая ВСА.
В подгруппе ТР¹ частота очаговых поражений на ДВ МРТ не была статистически достоверно выше по сравнению с подгруппой ТФ¹ (57% против 36%, p = 0,437). И напротив, в подгруппе ТР² частота

Таблица 3. Осложнения
Table 3. Complications

MACCE по intention-to-treat анализу / MACCE according to the intention-to-treat analysis	ТР / TR, n = 48 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	ТФ / TF, n = 48 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	Разница / Difference ОР [95% ДИ] / OR [95% CI]	Двусторонний тест Фишера, / Two-tailed Fisher's exact test, p-value
MACCE	6, 12,5% [6%; 24%]	5, 10% [5%; 22%]	0,83 [0,27; 2,55]	>0,999
Летальность / Mortality	0	0	–	–
Инсульт / Stroke	1, 2% [0%; 11%]	1, 2% [0%; 11%]	1 [0,06; 15,53]	>0,999
ТИА / TIA	5, 10% [5%; 22%]	4, 8% [3%; 20%]	1,25 [0,36; 4,37]	>0,999
ИМ / MI	0	0	–	–
Сосудистые осложнения / Vascular complications	0, 0% [0%; 7%]	1, 2% [0%; 11%]	–	>0,999
MACCE по on-treatment анализу / MACCE according to the on-treatment analysis	ТР / TR, n = 46 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	ТФ / TF, n = 50 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	Разница / Difference ОР [95% ДИ] / OR [95% CI]	Двусторонний тест Фишера, / Two-tailed Fisher's exact test, p-value
Инсульт / Stroke	1, 2% [0%; 11%]	1, 2% [0%; 10%]	1,09 [0,07; 16,88]	>0,999
ТИА / TIA	5, 11% [5%; 23%]	4, 8% [3%; 19%]	0,74 [0,21; 2,57]	>0,999
Сосудистые осложнения / Vascular complications	0, 0% [0%; 8%]	1, 2% [0%; 10%]	–	>0,999
Intention-to-treat анализ новых ишемических очагов на МРТ / Intention-to-treat analysis of new ischemic lesions according to the MRI findings				
Переменные / Variables	ТР / TR, n = 48 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	ТФ / TF, n = 48 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	Разница / Difference ОР [95% ДИ] / OR [95% CI]	Двусторонний тест Фишера, / Two-tailed Fisher's exact test, p-value
Новые ишемические очаги / New ischemic foci	24, 50% [36%; 64%]	25, 52% [38%; 66%]	1,04 [0,7; 1,54]	>0,999
Единичный / Single	6, 12% [6%; 25%]	10, 21% [12%; 34%]	0,6 [0,24; 1,52]	0,412
Множественный / Multiple	17, 35% [23%; 50%]	14, 29% [18%; 43%]	1,21 [0,68; 2,18]	0,663
Большой / Solid	1, 2% [0%; 11%]	1, 2% [0%; 11%]	1 [0,06; 15,53]	>0,999
Локализация поражения по intention-to-treat анализу / Localization of the lesions according to the intention-to-treat analysis	ТР / TR, n = 48 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	ТФ / TF, n = 48 n, % [95% ДИ] / n, % [95% CI]	Разница / Difference ОР [95% ДИ] / RR [95% CI]	Двусторонний тест Фишера, / Two-tailed Fisher's exact test, p-value
Ипсилатеральный / Ipsilateral	22, 92% [74%; 98%]	20, 80% [61%; 91%]	1,15 [0,91; 1,44]	0,837
Контралатеральный / Contralateral	1, 4% [1%; 20%]	1, 4% [1%; 20%]	1,04 [0,07; 15,73]	>0,999
Билатеральный / Bilateral	1, 4% [1%; 20%]	4, 16% [6%; 35%]	0,26 [0,03; 2,17]	0,361

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОР – отношение рисков; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный; MACCE – большие кардиальные и церебральные события;
Note: CI – confidence interval; MI – myocardial infarction; MRI – magnetic resonance imaging; OR – odds ratio; TIA – transient ischemic attack; TR – transradial; TF – transfemoral; MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular events.

первичной конечной точки была ниже, чем при ТФ² (44% против 68% $p = 0,478$), однако также не имела статистической достоверности.

При сравнении микроэмболических поражений подгрупп ТР-доступа, частота достижения первичной точки в подгруппе ТР¹ и ТР² составила 57% против 44% соответственно, $p = 0,621$. В подгруппах ТФ-доступа частота микроэмболических

очагов в подгруппе ТФ¹ была статистически незначимо ниже, чем при ТФ² (36% против 68%, $p = 0,232$) (Табл. 4, Рис. 5).

Обсуждение

Множество исследований доказали возможность использования ТР-доступа при коронарных вмешательствах [17, 18]. По сравнению с традици-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

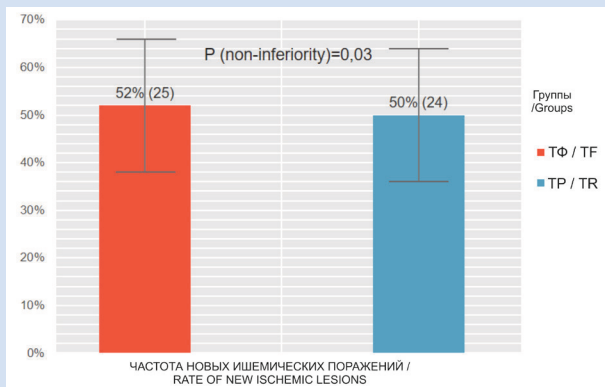


Рисунок 2. Первичная конечная точка
Примечание: ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный;
Figure 2. Primary endpoint
Note: TR – transradial; TF – transfemoral.

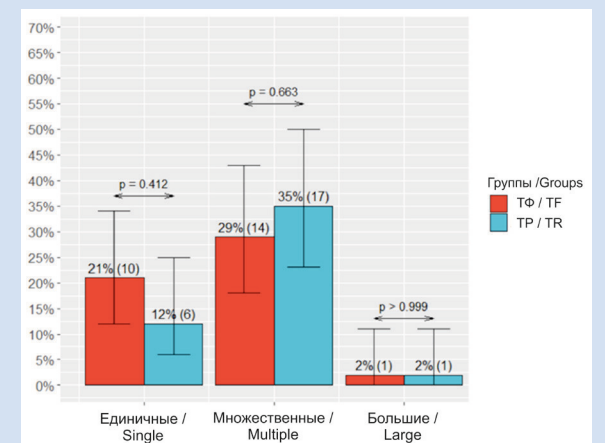


Рисунок 3. Характеристика очаговых поражений на ДВ МРТ
Примечание: ДВ МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный;
Figure 3. Characteristics of focal lesions according to the DW-MRI findings
Note: DW-MRI – diffusion-weighted magnetic resonance imaging; TR – transradial; TF – transfemoral.

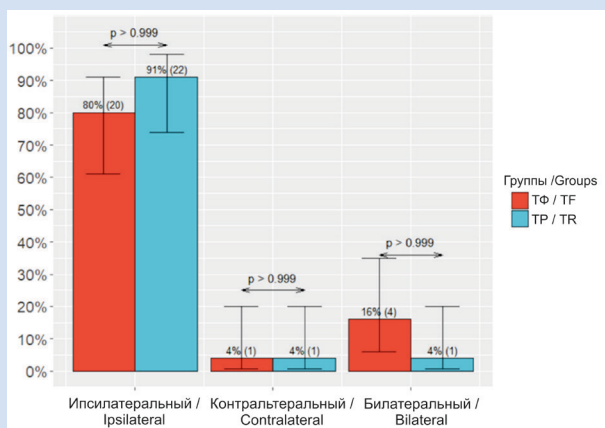


Рисунок 4. Локализация очаговых поражений на ДВ МРТ
Примечание: ДВ МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный;
Figure 4. Localization of focal lesions according to the DW-MRI findings
Note: DW-MRI – diffusion-weighted magnetic resonance imaging; TR – transradial; TF – transfemoral.

Таблица 4. «On-treatment» анализ подгрупповых данных
Table 4. On-treatment analysis in the study subgroups

Подгруппа 1 / Subgroup 1 n % [95% ДИ] / n % [95% CI]	Подгруппа 2 / Subgroup 2 n % [95% ДИ] / n % [95% CI]	Разница / Difference OR [95% ДИ] / OR [95% CI]	p-value
ТФ ¹ , n = 25 / ТФ ¹ , n = 25 9, 36% [20%; 55%]	ТФ ² , n = 25 / ТФ ² , n = 25 17, 68% [48%; 83%]	1,87 [0,64; 5,75]	0,232
ТР ¹ , n = 21 / ТР ¹ , n = 21 12, 57% [37%; 76%]	ТР ² , n = 25 / ТР ² , n = 25 11, 44% [27%; 63%]	0,77 [0,25; 2,36]	0,621
ТФ ¹ , n = 25 / ТФ ¹ , n = 25 9, 36% [20%; 55%]	ТР ¹ , n = 21 / ТР ¹ , n = 21 12, 57% [37%; 76%]	1,58 [0,50; 5,16]	0,437
ТФ ² , n = 25 / ТФ ² , n = 25 17, 68% [48%; 83%]	ТР ² , n = 25 / ТР ² , n = 25 11, 44% [27%; 63%]	0,65 [0,23; 1,82]	0,478

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ТФ – трансфеморальный; ТР – трансрадиальный; ТР¹ – левая ВСА; ТР² – правая ВСА; ТФ¹ – левая ВСА; ТФ² – правая ВСА;
Note: CI – confidence interval; OR – odds ratio; TF – transfemoral; TR – transradial; TR¹ – left ICA; TR² – right ICA; TF¹ – left ICA; TF² – right ICA.

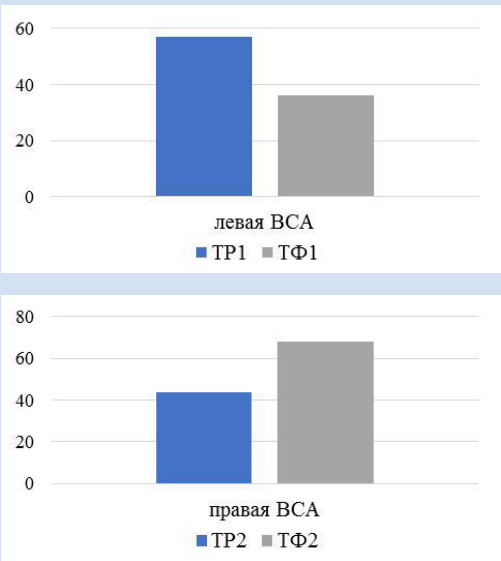


Рисунок 5. On-treatment анализ ишемических очагов, полученных в подгруппах на ДВ МРТ
Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия; ДВ МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; ТР – трансрадиальный; ТФ – трансфеморальный;
Figure 5. On-treatment analysis of ischemic foci among the subgroups according to the DW-MRI findings
Note: ICA – internal carotid artery; DW-MRI – diffusion-weighted magnetic resonance imaging; TR – transradial; TF – transfemoral.

онным ТФ-доступом ТР-доступ дает низкую частоту сосудистых осложнений и больших кардиальных событий [19]. ТР-доступ является более комфортным для пациента с ранней его мобилизацией [20].

Существуют публикации, посвященные сравнению ТР- и ТФ-доступов при вмешательствах на периферических артериях [8, 9]. Одним из таких является исследование RADCAR, посвященное сравнению ТР-доступа с ТФ при стентировании сонных артерий [8]. 260 пациентов с высоким хирургическим

риском были рандомизированы в две группы ТР и ТФ. В результате не было получено разницы в продолжительности процедуры и времени флюороскопии, но продолжительность госпитальных дней была ниже, а доза облучения выше в ТР группе. Не было существенной разницы по частоте МАССЕ в группах. Основным недостатком этого исследования было отсутствие оценки микроэмболических поражений ГМ.

Насколько нам известно, наше исследование – это первое рандомизированное исследование, в котором сравниваются ТР- и ТФ-доступы при КС с акцентом на диагностику микроэмболий головного мозга. Микроэмболии ГМ оценивались методом ДВ МРТ, которая является высокочувствительным методом для диагностики новых микроэмболических поражений после КС [21–23]. Метод был использован для диагностики острых эмболических поражений после каротидной эндартерэктомии, стентирования и диагностической церебральной ангиографии [24–26].

В нашем исследовании мы получили новые микроэмболические поражения в 51% случаев КС. Не было существенной разницы между группами по возникновению новых ишемических очагов. Однако наше исследование продемонстрировало тенденцию к снижению ишемических очагов при ТР-доступе по сравнению с ТФ при вмешательстве на правой ВСА ($p = 0,478$, Рис. 5), а также обратную тенденцию: при стентировании ТР-доступом левой ВСА частота ишемических поражений была ниже чем при ТФ-доступом ($p = 0,437$, Рис. 5), однако эти различия не были статистически значимыми, мы связываем это с небольшой выборкой пациентов.

Одной из причин эмболических событий во время КС является манипуляция катетером на дуге аорты. Эмболы попадают из дуги аорты и проксимальной части общей сонной артерии за счет длительной манипуляции катетером [27]. Даже при использовании мягких 4Fr катетеров следует ожидать 1,3% неврологических осложнений [28].

Важно отметить, что возникновение новых ишемических поражений на ДВ МРТ после КС следует рассматривать как суррогатный маркер, так как большинство этих очаговых поражений оставались бессимптомными и не имели прогностического значения в течение 30 дней наблюдения [29]. Большая часть очаговых поражений после КС не вызывает никаких неврологических симптомов (т.е. они являются функционально немими участками поражения)

жения) [30].

Тем не менее несколько исследований показывают взаимосвязь между асимптомными очаговыми поражениями и ухудшением нейропсихологических тестов [31–34], один из которых показал, что ишемические поражения ГМ после КС являются маркерами повышенного риска повторных цереброваскулярных событий [34]. Таким образом, минимизация риска эмболических поражений при КС является приоритетной задачей.

Ограничения исследования

Это одноцентровое исследование, в котором все процедуры выполнялись двумя опытными операторами, что может быть проблемой обобщения полученных результатов. Были оценены только непосредственные результаты, тогда как среднесрочные и долгосрочные результаты не собирались. И наконец, не была проведена оценка нейропсихологических тестов.

Заключение

1. Трансрадиальный доступ при каротидном стентировании имеет не большую частоту возникновения микроэмболических поражений головного мозга, чем трансфеморальный.

2. Не было получено достоверной разницы по частоте МАССЕ и сосудистых осложнений при каротидном стентировании трансрадиальным доступом по сравнению с трансфеморальным доступом.

3. Частота успеха процедуры при трансрадиальном доступе по сравнению с трансфеморальным доступом достоверно не отличалась.

4. Время флюороскопии при КС ТР-доступом больше, чем при ТФ-доступе, однако продолжительность процедуры в группах не отличалась.

Конфликт интересов

Д.У. Малаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Кретов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Байструков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Найденов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Прохорихин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Бойков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Малаев Дастан Урматович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Author Information Form

Malaev Dastan U., interventional cardiologist, PhD student at the E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation;

Кретов Евгений Иванович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра интервенционной кардиологии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Байструков Виталий Игоревич, кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Найденков Роман Александрович, кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Прохорихин Алексей Андреевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Бойков Андрей Александрович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени акад. Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

Kretov Evgeniy I., MD, PhD, leading researcher at the Center for Interventional Cardiology, interventional cardiologist, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation;

Baystrukov Vitaliy I., PhD, interventional cardiologist, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation;

Naidenkov Roman A., PhD, interventional cardiologist, E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation;

Prokhorikhin Alexey A., interventional cardiologist, PhD student at the E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation;

Boykov Andrey A., interventional cardiologist, PhD student at the E. Meshalkin National Medical Research Centre, Novosibirsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

МДУ – обзор литературы, написание статьи, заполнение базы данных, статистический расчет;

КЕИ – главный исследователь, написание статьи, утверждение окончательного варианта рукописи;

БВИ – написание статьи, обзор литературы;

НРА – написание статьи, обзор литературы;

ПАА – статистический расчет;

БАА – обзор литературы.

Author Contribution Statement

MDY – literature review, manuscript writing, database collection, statistical analysis;

KEI – principal investigator, manuscript writing, approval of the final version of the manuscript;

BVI – manuscript writing, literature review;

NRA – manuscript writing, literature review;

PAA – statistical analysis;

BAA – literature review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kerber C.W., Cromwell L.D., Loehden O.L. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy, *Am J Neuroradiol* 1980; 1:348-9.
2. Silver F.L., Mackey A., Clark W.M., Brooks W., Timaran C.H., Chiu D. et al, Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011; 42:675–80. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.610212.
3. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J., Dobson J., Featherstone R.L., Bonati L.H., van der Worp H.B., de Borst G.J. et al, Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375:985–97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60239-5
4. Ferrante G., Rao S.V., Juni O., Da Costa B.R., Reimers B., Condorelli G. et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9:14-19. doi: 10.1016/j.jcin.2016.04.014.
5. Pinter L., Cagiannos C., Ruzsa Z., Bakoyiannis C., Kolvenbach R. Report on initial experience with transradial access for carotid artery stenting. *J Vasc Surg*. 2007; 45:1136-41. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.02.035
6. Etexgoien N., Rhyne D., Kedev S., Sachar R., Mann T. The transradial approach for carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; 80:1081-7. DOI: 10.1002/ccd.24503.
7. Patel T., Shah S., Ranjan A., Malhotra H., Pancholy S., Coppola J. Contralateral transradial approach for carotid artery stenting: a feasibility study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010; 75:268-75. oi: 10.1002/ccd.22159.
8. Ruzsa Z., Nemes B., Pintér L., Berta B., Tóth K., Teleki B. et al. A randomised comparison of transradial and transfemoral approach for carotid artery stenting: RADCAR (RADial access for CARotid artery stenting) study. *EuroIntervention*.

2014;10(3):381–391. doi: 10.4244/EIJV10I3A64.

9. Oren O., Oren M., Turgeman Y. Transradial versus Transfemoral Approach in Peripheral Arterial Interventions. *Int J Angiol.* 2016 Sep; 25(3):148–52. doi: 10.1055/s-0035-1563607

10. Mendiz O.A., Fava C., Lev G., Caponi G., Valdivieso L. Transradial Versus Transfemoral Carotid Artery Stenting: A 16-Year Single-Center Experience. *J Interv Cardiol.* 2016 Dec;29(6):588–593 doi: 10.1111/joic.12342

11. Bonati L.H., Jongen L.M., Haller S., Flach H.Z., Dobson J., Nederkoorn P.J. et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS) *Lancet Neurol* 2010; 9: 353–62. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70057-0.

12. Tedesco M.M., Lee J.T., Dalman R.L., Lane B., Loh C., Haukoos J.S., Rapp J.H., Coogan S.M. Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2007 Aug; 46(2):244–50. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.049

13. Jones S.C., Perez-Trepichio A.D., Xue M., Furlan A.J., Awad I.A. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: sensitivity and apparent diffusion constant in stroke. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1994; 60: 207–210.

14. Urbach H., Flacke S., Keller E., Textor J., Berlis A., Hartmann A., Reul J., Solymosi L., Schild H.H. Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.* 2000; 42 (10): 722–727.

15. McDonnell C.O., Fearn S.J., Baker S.R., Goodman M.A., Price D., Lawrence-Brown M.M. Value of Diffusion-weighted MRI During Carotid Angioplasty and Stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 32 (1): 46–50. (2006) DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.12.026

16. Rao A.K., Pratt C., Berke A., Jaffe A., Ockene I., Schreiber T.L. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 11:1–11.

17. Kiemeneij F., Laarman G.J., deMelker E., Transradial artery coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;129(1):1–7.

18. Kiemeneij F., Laarman G.J. Percutaneous transradial artery approach for coronary Palmaz-Schatz stent implantation. *Am Heart J.* 1994;128(1):167–174.

19. Ludwig J., Achenbach S., Daniel W.G., Arnold M. The transradial approach, An increasingly used standard for coronary diagnosis and interventions. *Herz.* 2011;36(5):386–395.

20. Cooper C.J., El-Shiekh R.A., Cohen D.J., Blaesing L., Burket M.W., Basu A., Moore J.A. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: A randomized comparison. *Am Heart J.* 1999;138(3 Pt 1):430–436.

21. Schlüter M., Tübler T., Steffens J.C., Mathey D.G., Schofer J. Focal ischemia of the brain after neuroprotected carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1007–13.

22. Lovblad K.O., Pluschke W., Remonda L., Gruber-Wiest D., Do D.D., Barth A. et al. Diffusion-weighted MRI for

monitoring neurovascular interventions. *Neuroradiology.* 2000; 42:134–8.

23. Jaeger H.J., Mathias K.D., Hauth E., Drescher R., Gissler H.M., Hennigs S., Christmann A. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after stent implantation in the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:200–7.

24. Warach S., Gaa J., Siewert B., Wielopolski P., Edelman R.R. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1995; 37:231–41.

25. Bendszus M., Koltzenburg M., Burger R., Warmuth-Metz M., Hofman E., Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet.* 1999; 354:1594–7.

26. Neumann-Haefelin T., Moseley M.E., Albers G.W. New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. *Ann Neurol.* 2000;47: 559–70.

27. Bijuklic K., Wandler A., Hazizi F., Schofer J. The PROFI Study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting) A Prospective Randomized Trial. *Send. J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 10;59(15):1383–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.035.

28. Willinsky R.A., Taylor S.M., TerBrugge K., Farb R.I., Tomlinson G., Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: Prospective analysis of 2899 procedures and review of the literature. *Radiology.* 2003; 227: 522–5228. DOI: 10.1148/radiol.2272012071

29. Bijuklic K., Wandler A., Tübler T., Schofer J. Impact of asymptomatic cerebral lesions in diffusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2013; 6:394–8. doi: 10.1016/j.jcin.2012.10.019.

30. Kim H.J., Lee H.J., Yang J.H., Yeo I.S., Yi J.S., Lee I.W. et al, The influence of carotid artery catheterization technique on the incidence of thromboembolism during carotid artery stenting. *Am J Neuroradiol.* 2010; 31: 1732–1736. doi: 10.3174/ajnr.A2141.

31. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M., Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003; 348:1215–22.

32. Lund C., Nes R.B., Ugelstad T.P. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1269–1275.

33. Knipp S.C., Matatko N., Wilhelm H., Schlamann M., Massoudy P., Forsting M., Diener H.C., Jakob H. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting, A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2004; 25: 791–800. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.02.012

34. Gensicke H., Van der Worp H.B., Nederkoorn P.J., Macdonald S., Gaines P.A., van der Lugt A. et al, Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 521–529. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.038.

Для цитирования: Д.У. Малаев, Е.И. Кретов, В.И. Байструков, Р.А. Найденов, А.А. Прохорихин, А.А. Бойков. Трансрадиальный и трансфеморальный доступ при каротидном стентировании с акцентом на диагностику микроэмболических очагов на ДВ МРТ (TACTILE trial). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 83–93. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-83-93

To cite: D.U. Malaev, E.I. Kretov, V.I. Baystrukov, R.A. Naidenov, A.A. Prokhorikhin, A.A. Boykov. Transradial and transfemoral access for carotid artery stenting with an emphasis on the detection of micro-embolization with diffusion weighted magnetic resonance imaging (TACTILE trial). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 83–93. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-83-93



УДК 616-089.5:6161-089

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-94-101

БЕЗОПИАТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

М.А. Евсеев¹, Е.Д. Чумаченко³, Г.П. Плотников², Д.Л. Шукевич²✉

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ³Больница Эр-Сена, ул. Леона Шварценберга, Эвре, Франция, 27015

Основные положения

- Доказана безопасность безопиатной анестезии при КЭ у пациентов с МФА.
- Данный вид анестезиологического обеспечения позволил осуществлять адекватное обезболивание в течение всего интра- и послеоперационного периода, обеспечивая раннюю послеоперационную активизацию и комфортный послеоперационный период.

Цель

Оценить безопасность и эффективность безопиатной анестезии при каротидной эндартерэктомии у больных с мультифокальным атеросклерозом для обеспечения ранней активизации и гемодинамической стабильности в периоперационном периоде.

Материалы и методы

В одноцентровое рандомизированное наблюдательное исследование было включено 28 мужчин с мультифокальным атеросклерозом и стенозами внутренних сонных артерий. В группе сравнения ($n = 12$) базовая анестезия обеспечивалась сочетанием внутривенного введения фентанила 0,1 мг болюсно каждые 20 мин и пропофола 4 мг/кг/ч, в исследуемой группе ($n = 16$) после вводного наркоза – в/в введением 20 мг нефопама с последующей его непрерывной инфузией со скоростью 40 мг/ч. Использовали мониторинг инвазивного артериального давления, глубины седации, индекса ноцицепции и анальгезии; определяли маркер повреждения головного мозга в сыворотке крови (белок S100); нейропсихологическое тестирование проводили в периоперационном периоде.

Результаты

В обеих группах в течение анестезии не отмечено достоверных расстройств гемодинамики, по данным электрокардиографии не регистрировалось ухудшения исходного коронарного кровообращения; отсутствовали отклонения по сравнению с исходным неврологическим статусом. Седация на уровне 56 ± 19 баллов по BIS-мониторингу наблюдалась в обеих группах в течение всего вмешательства, что не требовало увеличения дозы пропофола. В исследуемой группе все пациенты экстубированы по окончании операции, в группе сравнения экстубированы в операционной 5 (41,7%) пациентов.

Заключение

Безопиатная анестезия при каротидной эндартерэктомии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом позволяет осуществлять адекватное обезболивание в течение всего периоперационного периода, обеспечивая раннюю послеоперационную активизацию и экстубацию при сохранении стабильности гемодинамических показателей и комфорта пациента.

Ключевые слова

Каротидная эндартерэктомия • Безопиатная анестезия • Индекс ноцицепции • Ранняя активизация

Поступила в редакцию: 24.04.18; поступила после доработки: 19.05.2018, 23.07.2018; принята к печати: 15.08.18

OPIOID-FREE ANESTHESIA FOR EXTRACRANIAL BYPASS SURGERIES IN PATIENTS WITH POLYVASCULAR DISEASE

М.А. Evseev¹, E.D. Chumachenko³, G.P. Plotnikov², D.L. Shukevich²✉

Для корреспонденции: Шукевич Дмитрий Леонидович, e-mail: shukdl@kemcardio.ru, тел. +7(3842)643604; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Corresponding author: Shukevich Dmitry L., e-mail: shukdl@kemcardio.ru, tel. +7(3842)643604; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

¹Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ³Département d’Anesthésiologie, Centre Hospitalier “Eure-Seine”, Rue Léon Schwartzberg, Évreux, France, 27015

Highlights

- The safety of opioid-free anesthesia during CEA in patients with PolyVD has been demonstrated.
- Opioid-free anesthesia provides adequate anesthesia in the intra- and postoperative period, ensuring early postoperative extubation and mobilization of patients and improving their cognitive status in the postoperative period.

Aim	To assess safety and effectiveness of opioid-free anesthesia in patients with polyvascular disease undergoing carotid endarterectomy for early mobilization and hemodynamic stability in the perioperative period.
Methods	28 consecutive male patients with polyvascular disease and internal carotid artery stenoses were included in a single-center, randomized observational study. The control group (n = 12) received conventional intravenous anesthesia of fentanyl 0.1 mg bolus every 20 minutes with continuous sedation with propofol at a rate of 4 mg / kg / h. The study group (n = 16) received conventional anesthesia followed by intravenous nefopam 20 mg with continuous infusion of 40 mg/h. Invasive monitoring of blood pressure, sedation depth, and the analgesia nociception index were measured. The marker of brain damage, S100 protein, was measured in blood plasma. All patients underwent neuropsychological testing in the perioperative period.
Results	There were no reliable hemodynamic derangements during anesthesia in both study groups. There were no cases with worsening of the initial coronary circulation according to the ECG. No alterations in the initial neurological status were registered. BIS values were maintained at 56±19 in both groups without increasing the dose of propofol. All patients in the study group versus 5 patients (41.7%) in the control group were extubated in the OR unit.
Conclusion	Opioid-free anesthesia in patients with polyvascular disease undergoing CEA allows achieving adequate pain management in the perioperative period, ensuring early extubation in the OR unit and postoperative mobilization while maintaining stable hemodynamic parameters and ensuring safe cognitive status.
Keywords	Carotid endarterectomy • Non-opiate anesthesia • Nociception Index • Early activation

Список сокращений	
АД – артериальное давление	РГМ – работоспособность головного мозга
ГС – группа сравнения	ANI – analgesia nociception index (индекс ноцицепции и анальгезии)
ИГ – исследуемая группа	BIS – bispectral index (биспектральный индекс, индекс глубины седации)
КЭ – каротидная эндартерэктомия	
МФА – мультифокальный атеросклероз	

Введение

В структуре периоперационных осложнений каротидной эндартерэктомии (КЭ) преобладают кардиальные и неврологические расстройства [1, 2]. Весьма привлекательной выглядит идея достижения нейротекторного эффекта во время пережатия сонной артерии за счет оптимизации метода анестезии, поскольку она может способствовать обеспечению адекватной потребности головного мозга

в кислороде и его перфузии [3]. Современными исследованиями показано, что у 25% пациентов отдаленные риски оперативного вмешательства связаны с развитием послеоперационного когнитивного дефицита, что является основной причиной утраты независимости, социальной изоляции и в конечном итоге может вести к смерти пациента [4, 5]. Стратегия снижения риска включает поддержание адекватной перфузии головного мозга, снижение

дозы анестетиков, блокаду ноцицептивной импульсации и уменьшение количества сенсорной информации, передающейся в центральную нервную систему [6, 7]. На болевой синдром и послеоперационную реабилитацию пациента положительно влияют адекватное периоперационное обезболивание, постепенный, плавный переход к послеоперационному обезболиванию, а также отсутствие боли в течение первых 4–6 часов после оперативного вмешательства. Анализ рандомизированных исследований по сравнению между общей и местной анестезией в отношении риска развития инсульта, инфаркта миокарда или смерти во время операции не дал убедительных доказательств лучшего исхода при каком-либо из методов [8].

Объективной оценке в настоящее время доступны седация (BIS-мониторинг) и миорелаксация (индикация мышечного блока). Методология контроля ноцицепции и качества обезболивания остается мало разработанной [9, 10], а стандартные схемы анестезии ориентированы на внешние показатели – травматичность вмешательства, возраст, массу тела, сопутствующую патологию, степень риска и дозу (фармакокинетикой) введенных опиоидных анальгетиков [11]. В то же время, в условиях отсутствия объективизации боли, стремление анестезиолога максимально обезболить пациента приводит к неоправданно высокой концентрации опиоидов в течение длительного времени, что сопровождается риском развития не только послеоперационной депрессии центральной нервной системы, но и формированию гипералгезии [12]. Это препятствует ранней активизации пациентов и может способствовать развитию послеоперационных осложнений.

Цель – оценить безопасность и эффективность безопиатной анестезии при КЭ у больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА) для обеспечения ранней активизации и гемодинамической стабильности в периоперационном периоде.

Материалы и методы

Дизайн и протокол одноцентрового рандомизированного наблюдательного исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждений. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. КЭ проведена у 28 последовательно поступавших в клинику мужчин (возраст 71±12 лет; min 62, max 78; вес 89±19, min 65, max 130 кг) с МФА и стенозами внутренних сонных артерий (max 90%, min 55%), ишемической болезнью сердца, постинфарктным коронарокардиосклерозом, стенокардией II-III функционального класса, ранее подвергавшихся коронарному шунтированию или стентированию; хронической сердечной недостаточностью II-III по NYHA. Случайным образом по дате вмешательства сформировано две группы. Группы сопоставимы по основным клинико-антропометрическим данным при сравнении относительных значений (Табл. 1). В обеих группах использовалась стандартизированная премедикация без наркотических анальгетиков, при сохранении базовой медикаментозной терапии; вводный наркоз – фентанил 0,1 мг + пропофол 1,5 мг/кг + 10 мг диазепама; миорелаксация – пипекурония бромид 4 мг, интубация, искусственная вентиляция легких в режиме CMV + PC с 50% O₂. В группе сравнения (ГС, n = 12) базовая анестезия фентанилом 0,1 мг болюсом каждые 20 мин при непрерывной

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах
Table 1. Clinical characteristics of the study population

Показатель / Parameter	ГС / OA (n = 12)	ИГ / OFA (n = 16)	p
Возраст, годы / Age, years	69,9 ±7,4	73,1±9,15	0,0455
Индекс массы тела >30 кг/м², n (%) / BMI >30 kg/m²	5 (41,7%)	7 (43,7%)	0,23
АД сист. (мм рт.ст.) / SBP (mm Hg)	146,4±16,1	152,5±18,1	0,04
ФВ ЛЖ (% по Симпсону) / LVEF (% by Simpson's)	51,4±7,1	50,5±6,1	0,07
Артериальная гипертензия в анамнезе / Positive history of arterial hypertension	10 (83,3%)	13 (81,25%)	0,06
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	7 (58,3%)	9 (56,25%)	0,53
ОНМК в анамнезе / Positive ACVA	8 (66,7%)	11 (68,7%)	0,55
Поражение артерий нижних конечностей / Lower extremity arterial lesions	4 (33,3%)	5 (31,2%)	0,95
АКШ в анамнезе / Prior CABG	7 (58,3%)	10 (62,5%)	0,07
ЧКВ на коронарных артериях в анамнезе / Prior PCI	5 (41,7%)	6 (37,5%)	0,07

Примечание: АД – артериальное давление; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ГС – группа с опиатной анестезией; ИГ – группа с анестезией без опиатов; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФВ ЛЖ – фракция выброса левый желудочек; ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство;
Note: BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure; LVEF – left ventricular ejection fraction, ACVA – acute cerebrovascular accident; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention; OA – opioid anesthesia; OFA – opioid-free anesthesia.

седации пропофолом 4 мг/кг/ч. В исследуемой группе (ИГ, $n = 16$) после вводного наркоза в/в вводилось 20 мг нефопама («Акупан», Biocodex, Франция) с последующей его непрерывной инфузией 40 мг/ч на протяжении всего оперативного вмешательства. Проводили инвазивный мониторинг артериального давления (АД), глубины седации (BIS, Nihon Kohden ISM4113K, Япония), определение индекса ноцицепции и анальгезии с помощью ANI-монитора (*Analgesia Nociception Index*, MetroDoloris®, Франция), $n = 16$, по 8 пациентов в группах. В основе данного метода оценки боли лежит феномен синусовой дыхательной аритмии и влияния на нее болевых стимулов – вариабельность сердечного ритма зависит от тонуса автономной нервной системы под влиянием болевых стимулов или введения анальгетиков [13]. Оценка индекса производится непрерывно, в режиме реального времени и отображается на экране в значениях от 0 до 100 и двух графических кривых с мгновенным и средним показателем – чем выше индекс, тем лучше обезболен больной. При общем обезболивании зона адекватной анальгезии находится в пределах значения индекса 50–70. Величина ANI от 30 до 50 свидетельствует о наличии умеренной боли, индекс ANI ниже 30 – о том, что пациент испытывает сильную боль, и предупреждает о появлении гемодинамических изменений в ближайшие 7–10 минут. Индекс ANI выше 70 является показателем передозировки опиоидов и риска постоперационной гипералгезии [14]. В послеоперационном периоде в ГС обезбоживание проводилось тримеперидином 2% – 1,0 при жалобах пациента; в ИГ – нефопам 20 мг в/м каждые 6 ч.

Нейропсихологическое тестирование (за 3 дня до КЭ и через сутки после операции) проводили не более 15 минут, чтобы свести к минимуму воздействие утомления на когнитивные функции (шкала оценки психического статуса MMSE – опросник из 30 пунктов, оценка функции нейродинамики (работоспособность головного мозга (РГМ), внимания (корректирующая проба Бурдона) и кратковременной памяти (тесты запоминания 10 чисел, 10 слов и 10 бессмысленных слогов) [15, 16].

Для оценки церебрального повреждения и нейропротективных свойств анестетиков иммуноферментным методом «CanAgS 100BEIA» (CanAgDiagnostic) определяли маркер повреждения головного мозга – белок S100, который в норме не проникает через гематоэнцефалический барьер и его присутствие в сыворотке является показателем повреждения головного мозга.

Оценивались глубина анестезии и седации, стабильность гемодинамических параметров и коронарного кровотока, потребность применения вазопрессоров или спазмолитиков.

После экстубации оценивались изменения неврологического статуса, а также выраженность бо-

левого синдрома по визуально-аналоговой шкале.

Для статистической обработки в связи с малым числом наблюдений использовали непараметрические методы – критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых. Результаты представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), а также медианы (Me) и значений 25% и 75% квартилей [Q1; Q3]. Критический уровень значимости « p » при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В обеих группах в течение анестезии не отмечено значимых гемодинамических событий, потребовавших дополнительного применения спазмолитиков или вазопрессоров; также по данным электрокардиографии не регистрировалось ухудшение исходного коронарного кровообращения. Не наблюдались изменения в неврологическом статусе по сравнению с исходным. Седация поддерживалась на уровне 56 ± 19 по BIS в обеих группах в течение всего вмешательства, что не требовало увеличения дозы пропофола. В ГС в 4 случаях (33,3%) ANI-индекс превышал 70 (82 ± 1), что свидетельствовало о передозировке опиатов; в одном случае снижался до 41 с сопутствующей гипертензионной реакцией, что потребовало дополнительного введения 0,1 мг фентанила. В ИГ ANI-индекс оставался в пределах оптимальных значений (59 ± 15) во всех случаях. Следует отметить, что на этапах хирургической агрессии ANI-индекс реагировал быстрее (на 3–5 мин) по сравнению с изменениями инвазивных значений АД, что может служить основанием для оперативного изменения глубины анестезии и проведения, при необходимости, упреждающей медикаментозной коррекции гемодинамики (Рисунок).

В ИГ все пациенты экстубированы по окончании операции, тогда как в ГС – 5 (41,7%). В период 20 ч послеоперационного наблюдения в ГС оценка по визуально-аналоговой шкале в среднем составила $2,3 \pm 1,2$ (min 1, max 5) балла со снижением до $0,5 \pm 1,0$ после введения тримеперидина. В ИГ – $0,7 \pm 0,5$ без

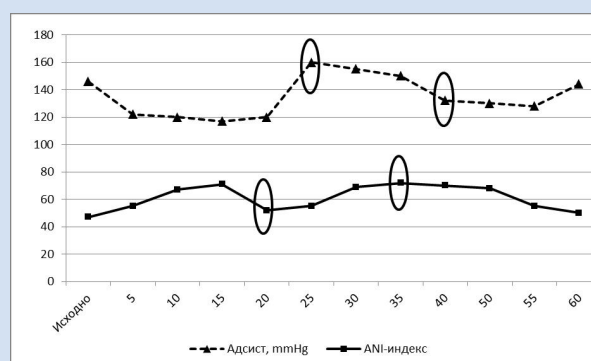


Рисунок. Изменения артериального давления и ANI-индекса в течение 60 мин операции

Figure. Serial changes of blood pressure and ANI within the 60-min surgery

потребности в дополнительном, помимо нефопама, анальгетике. Два пациента были исключены из исследования ANI-индекса в связи с затруднениями его определения на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий.

В обеих группах отмечено повышение уровня белка S100 в конце операции (Табл. 2), которое, при сравнении относительных величин прироста, не достигало статистически значимых значений.

Перед операцией нейродинамические показатели (РГМ – время реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов) в группах не различались. Однако после операции пациенты ГС продемонстрировали большее время реакции, совершили больше ошибок и пропустили больше сигналов при выполнении теста РГМ по сравнению с дооперационными значениями. Подобные различия наблюдались и при анализе показателей корректурной пробы Бурдона (Табл. 3).

Обсуждение

Достаточно длительное время в современной

практике продолжается дискуссия об оптимальном методе обеспечения КЭ – либо общей, либо региональной анестезии с убедительным описанием недостатков и преимуществ [18]. Причем основные проблемы – трудности ранней диагностики церебральной ишемии на этапе выключения кровотока по внутренней сонной артерии, раннего послеоперационного тромбоза сонной артерии, синдрома гиперперфузии связаны преимущественно с неизбежностью постмедикации при применении опиатов [8, 19]. В ходе как операции, так и послеоперационного периода выбор анальгетиков, их сочетание должны соответствовать интенсивности болевой стимуляции: увеличивать вводимые дозы при повышенной ноцицепции и снижать их в менее болезненный период, что позволило бы избегать побочных эффектов, сокращать период пробуждения, обеспечить улучшение качества жизни пациента в послеоперационном периоде и ускорить его функциональную реабилитацию, что может быть достигнуто минимизацией применения опиоидных анальгетиков при контроле индекса ноцицепции [20].

Таблица 2. Уровень белка S100 на этапах исследования в группах
Table 2. Baseline and postoperative S100 protein levels in the study groups

Показатель / Parameter	ГС / OA (n = 12)		ИГ / OFA (n = 16)		P
	Исходно* / Baseline*	после КЭ / after CEA	Исходно* / Baseline*	после КЭ / after CEA	
Белок S100, нг/л / S100 protein, ng/L	91,69 [83,3; 97,2]	123,1 [113,5; 125,5]	93,23 [83,9; 96,5]	119,6 [111,3; 126,2]	0,063

Примечание: * – при межгрупповом сравнении для каждого параметра $p > 0,05$; ГС – группа с опиатной анестезией; ИГ – группа с анестезией без опиатов; КЭ – каротидная эндартерэктомия; p – при межгрупповом сравнении послеоперационных значений;
Note: * – the between group comparison for each parameter $p > 0.05$; OA – opioid anesthesia; OFA – opioid-free anesthesia; CEA – carotid endarterectomy; p – the between group comparison of the postoperative parameters.

Таблица 3. Показатели теста работоспособности головного мозга, пробы Бурдона и кратковременной памяти в группах после КЭ (Me [Q1; Q3])
Table 3. Results of the brain performance test, dot cancellation test and short-term memory test (Me [Q1; Q3])

Показатель / Parameter	ГС / OA (n = 12)		ИГ / OFA (n = 16)		p
Время реакции, мс / Reaction time, ms	412,7 [398,1; 420,0]	439,0 [431,05; 442,2]	409,9 [397,6; 418,2]	429,7 [422,3; 432,8]	0,034
Кол-во ошибок / Number of errors	89,5 [81,1; 97,5]	119,7 [112,2; 124,5]	91,2 [80,9; 99,3]	112,5 [109,1; 116,2]	0,045
Кол-во пропущенных сигналов / Number of missed signals	52,3 [47,9; 58,9]	64,9 [61,9; 69,6]	51,1 [46,5; 57,4]	60,8 [56,9; 64,2]	0,021
Кол-во переработанных знаков на 4-й мин / Number of processed digits at 4 mins	96,2 [85,7; 100,3]	88,9 [83,4; 93,5]	95,1 [84,8; 99,2]	91,1 [88,8; 94,5]	0,049
Тест запоминания 10 чисел / 10 numbers memorizing test	4,7 [3,9; 5,4]	4,3 [3,95; 4,9]	4,6 [3,9; 4,75]	4,5 [4,1; 4,7]	0,033
Тест запоминания 10 слов / 10 words memorizing test	4,6 [3,6; 5,5]	4,1 [3,8; 4,55]	4,7 [3,75; 5,3]	4,3 [4,05; 4,6]	0,0355
Тест запоминания 10 бессмысленных слогов / 10 nonsense syllables memorizing test	3,45 [2,5; 4,05]	2,6 [2,2; 2,95]	3,4 [2,4; 4,15]	3,15 [2,7; 3,2]	0,019

Примечание: * – при межгрупповом сравнении для каждого параметра $p > 0,05$; ГС – группа с опиатной анестезией; ИГ – группа с анестезией без опиатов; КЭ – каротидная эндартерэктомия; p – при межгрупповом сравнении послеоперационных значений;
Note: * – the between group comparison for each parameter $p > 0.05$; OA – opioid anesthesia; OFA – opioid-free anesthesia; CEA – carotid endarterectomy; p – between group comparison of the postoperative parameters.

В данном исследовании показано, что объективизация боли с помощью ANI-монитора позволила полностью отказаться от применения фентанила на протяжении всей операции, а достаточный уровень анальгезии обеспечивался продолжительной инфузией ненаркотического анальгетика – нефопама без каких-либо значимых гемодинамических реакций. Это особенно важно при современной тенденции к одномоментному выполнению реваскуляризации коронарных и церебральных сосудов у пациентов со сниженным резервом как коронарного, так и мозгового кровообращения с позиции сокращения времени основного этапа КЭ и снижения дополнительных возможных осложнений в раннем послеоперационном периоде, а также ранней активизацией пациентов [21].

Сама по себе агрессия каротидной эндартерэктомии у пациентов с МФА, наряду с анестезиологическими препаратами, может вызывать долгосрочные изменения рецепторов, апоптоз клеток головного мозга, изменения в холинергическом связывании и экспрессии генов [22]. Полученные результаты показали, что в ближайшем послеоперационном периоде пациенты, получившие стандартную анестезию с использованием опиатов, демонстрировали худшие показатели нейропсихологических тестов по сравнению с пациентами с безопиатной анестезией – ухудшение когнитивного статуса наблюдалось как по показателям нейродинамики, так и по вниманию и памяти.

Заключение

Безопиатная анестезия при КЭ у пациентов с МФА позволяет осуществлять адекватное обезбоживание в течение всего интра- и послеоперационного периода, обеспечивая раннюю послеоперационную активизацию и экстубацию на операцион-

ном столе при сохранении стабильности гемодинамических показателей, субъективной комфортности состояния и не сопровождается когнитивным диссонансом.

Мониторинг глубины анестезии позволил определить оптимальные параметры обезбоживания без применения наркотических анальгетиков интраоперационном и в ближайшем послеоперационном периоде при использовании непрерывного (начиная с основного этапа вмешательства) внутривенного введения неопиоидного центрального анальгетика.

Использование мониторинга ноцицепции желательно, но также есть основания полагать, что оно не обязательно при соблюдении протокола ведения безопиатной анестезии. Однако данная методика позволяет более оперативно прогнозировать и предупреждать изменения параметров сердечно-сосудистой системы вследствие хирургической агрессии, что, несомненно, повышает безопасность пациента.

Конфликт интересов

М.А. Евсеев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Чумаченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.П. Плотников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Л. Шукевич заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Информация об авторах

Евсеев Максим Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Чумаченко Евгений Дмитриевич, MD, PhD, отделение анестезиологии, больница Эр-Сена, Евре, Франция;

Плотников Георгий Павлович, доктор медицинских наук, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Соснов-ый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Evseyev Maksim A., intensivist, Intensive Care Unit, Kemerovo State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiac Dispensary n.a. academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Chumachenko Evgeny D., MD, PhD, Département d’Anesthésiologie, Centre Hospitalier «Eure-Seine», Évreux, France;

Plotnikov Georgy P., MD, PhD, senior researcher at the Laboratory of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Shukevich Dmitriy L., MD, PhD, Head of the Laboratory of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ЕМА – сбор данных, анализ, написание статьи;

ЧЕД – анализ, написание статьи;

ППП – сбор данных, анализ, написание статьи;

ШДЛ – анализ данных и написание статьи.

Authors Contribution Statement

EMA – data collection and analysis, manuscript writing;

ChED – data analysis, manuscript writing;

PGP – data collection and analysis, manuscript writing;

ShDL – data analysis, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Funder K.S., Steinmetz J., Rasmussen L.S. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75(5): 329-32
2. Stoppe C., Peters D., Fahlenkamp A.V., Cremer J., Rex S., Schälte G. et al. aepEX monitor for the measurement of hypnotic depth in patients undergoing balanced xenon anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2012 Jan;108(1):80-8. doi.org/10.1093/bja/aer393
3. Неймарк М.И., Шмелев В.В. Динамика состояния высших психических функций при различных видах анестезии хирургической реконструкции сонных артерий по поводу атеросклеротической окклюзии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012; 3: 61-65.
4. Perouansky M., Hemmings H. C. Neurotoxicity of General Anesthetics. Cause for Concern? *Anesthesiology*. 2009; 111: 1365-71. doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b1d61
5. Chan M.T., Cheng B.C., Lee T.M., Gin T. BIS-guided Anesthesia Decreases Postoperative Delirium and Cognitive Decline. *J.Neurosurg. Anesthesiol*. 2013; 25(1): 33-42. doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182712fba
6. Sieber F.E., Zakriya K.J., Gottschalk A., Blute M.R., Hochang B.Lee, P.B.Rosenberg et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin. Proc*. 2010; 85(1): 18-26. doi.org/10.4065/mcp.2009.0469
7. Lewis M.C., Nevo I., Paniagua M.A., Ben-Ari A., E. Pretto, E. Davidson et al. Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline: does cognitive decline predict morbidity and mortality? *Med Hypotheses*. 2007; 68(3): 484-92. doi.org/10.1016/j.mehy.2006.08.030
8. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:2132–2142. doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61699-2
9. Ledowski T., Tiong W.S., Lee C., Wong B., Fiori T., Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2013 Oct;111(4):627-9. doi.org/10.1093/bja/aet111
10. Boselli E., Daniela-Ionescu M, Begou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013 Sep; 111(3): 453-9. doi.org/10.1093/bja/aet110
11. Marcilly R., Bras Da Costa S., Boog C., Vescourt-Zephir M.C., De Jonckheere J., Pelayo S. Impact of the context of use analysis for the extension of an existing medical device: an analgesia monitor case study. *Stud Health Technol Inform*. 2013; 194: 139-44
12. Jeanne M., Clement C., De Jonckheere J., Logier R., Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. 2012; 26: 289-94. doi.org/10.1007/s10877-012-9354-0
13. Logier R., De Jonckheere J., Delecroix M., Keribedj A., Jeanne M., Jounwaz R., Tavernier B. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; 2011: 3776-9. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090645
14. Le Guen M., Jeanne M., Sievert K., Al Moubarik M., Chazot T., Laloe P.A., Dreyfus J.F., Fischler M. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth*. 2012 Apr; 21(2): 146-51. doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.01.001
15. Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. Автоматизированный комплекс для оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «Статус ПФ». *Валеология*. 2004; 4: 70-73.
16. Корректурная проба (тест Бурдона). *Альманах психологических тестов*. М.; 1995. с. 107-11.
17. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S100 protein family: History, function, and expression. *Brain. Res. Bull*. 1995; 37: 417-429. doi.org/10.1016/0361-9230(95)00040-2
18. Rerkasem K., Bond R, Rothwell P.M. Local versus general anaesthetic for carotid endarterectomy. *Stroke*. 2008; 36:169–170. doi.org/10.1161/01.STR.0000149619.42677.e7
19. Gruenewald M., Ilies C., Herz J., Schoenherr T., Fudickar A., Hocker J., Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J An-aesth*. 2013 Jun; 110(6): 1024-30. doi.org/10.1093/bja/aet019
20. Чумаченко Е. Д. Analgesia nociception index: от объективной оценки ноцицепции к оптимизации обезболивания. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2014; 2(4): 90-102.
21. Горохов А.С., Козлов Б.Н., Кузнецов М.С., Шипулин В.М. Сочетанное атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий: выбор хирургической тактики с учетом оценки функциональных резервов головного мозга. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(3):50-56. DOI:10.17802/2306-1278-2013-3-50-56.
22. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q., Tenkova T., Wang H., Labruyere J. et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol*. 2005; 146: 189-197 doi.org/10.1038/sj.bjpp.0706301

REFERENCES

1. Funder K.S., Steinmetz J., Rasmussen L.S. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75(5): 329-32
2. Stoppe C., Peters D., Fahlenkamp A.V., Cremer J., Rex S., Schälte G. et al. aepEX monitor for the measurement of hypnotic depth in patients undergoing balanced xenon anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2012 Jan;108(1):80-8. doi.org/10.1093/bja/aer393
3. Nejmark M.I., Shmelev V.V. Dinamika sostojanija vysshih psichicheskikh funkcij pri razlichnyh vidah anestezihi i rurgicheskoy rekonstrukcii sonnyh arterij po povodu ateroskleroticheskoy okkljuzii. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2012; 3: 61-65 (in Russian).
4. Perouansky M., Hemmings H. C. Neurotoxicity of General Anesthetics. Cause for Concern? *Anesthesiology*. 2009; 111: 1365-71. doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b1d61
5. Chan M.T., Cheng B.C., Lee T.M., Gin T. BIS-guided Anesthesia Decreases Postoperative Delirium and Cognitive Decline. *J.Neurosurg. Anesthesiol*. 2013; 25(1): 33-42.

doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182712fba

6. Sieber F.E., Zakriya K.J., Gottschalk A., Blute M.R., Hochang B., Lee P.B., Rosenberg et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(1): 18-26. doi.org/10.4065/mcp.2009.0469

7. Lewis M.C., Nevo I., Paniagua M.A., Ben-Ari A., E. Pretto, E. Davidson et al. Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline: does cognitive decline predict morbidity and mortality? *Med Hypotheses.* 2007; 68(3): 484-92. doi.org/10.1016/j.mehy.2006.08.030

8. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 2132-2142. doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61699-2

9. Ledowski T., Tiong W.S., Lee C., Wong B., Fiori T., Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2013 Oct; 111(4): 627-9. doi.org/10.1093/bja/aet111

10. Boselli E., Daniela-Ionescu M., Begou G., Bouvet L., Dabouz R., Magnin C., Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth.* 2013 Sep; 111(3): 453-9. doi.org/10.1093/bja/aet110

11. Marcilly R., Bras Da Costa S., Boog C., Beuscart-Zephir M.C., De Jonckheere J., Pelayo S. Impact of the context of use analysis for the extension of an existing medical device: an analgesia monitor case study. *Stud Health Technol Inform.* 2013; 194: 139-44

12. Jeanne M., Clement C., De Jonckheere J., Logier R., Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012; 26: 289-94. doi.org/10.1007/s10877-012-9354-0

13. Logier R., De Jonckheere J., Delecroix M., Keribedj A., Jeanne M., Jounwaz R., Tavernier B. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011; 2011: 3776-9. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090645

IEMBS.2011.6090645

14. Le Guen M., Jeanne M., Sievert K., Al Moubarik M., Chazot T., Laloe P.A., Dreyfus J.F., Fischler M. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth.* 2012 Apr; 21(2): 146-51. doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.01.001

15. Ivanov V.I., Litvinov N.A., Berezina M.G. Automated complex for individual assessment of individual and typological characteristics and functional state of the human body «STATUS PF». *Valeology.* 2004; 4: 70-73. (in Russian).

16. Proofreading test (the Bourdon test). *The Almanac of psychological tests.* Moscow; 1995. p. 107-111 (in Russian).

17. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S100 protein family: History, function, and expression. *Brain. Res. Bull.* 1995; 37: 417-429. doi.org/10.1016/0361-9230(95)00040-2

18. Rerkasem K., Bond R., Rothwell P.M. Local versus general anaesthetic for carotid endarterectomy. *Stroke.* 2008; 36: 169-170. doi.org/10.1161/01.STR.0000149619.42677.e7

19. Gruenewald M., Ilies C., Herz J., Schoenherr T., Fudickar A., Hocker J., Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013 Jun; 110(6): 1024-30. doi.org/10.1093/bja/aet019

20. Chumachenko E. D. Analgesia Nociception Index: from Objective Evaluation of Nociception to Analgesia Improvement. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care.* 2014; 2 (4): 90-102 (in Russian).

21. Gorokhov A.S., Kozlov B.N., Kuznetsov M.S., Shipulin V.M. Combined Atherosclerotic Lesions of Coronary and Carotid Arteries: Choice of Surgical Strategy Based on Brain Functional Reserve Assessment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013; (3): 50-56. (In Russian).

22. Young C., Jevtovic-Todorovic V., Qin Y.Q., Tenkova T., Wang H., Labruyere J. et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 146: 189-197. doi.org/10.1038/sj.bjp.0706301

Для цитирования: М.А. Евсеев, Е.Д. Чумаченко, Г.П. Плотников, Д.Л. Шукевич. Безопиатная анестезия при вмешательствах на экстракраниальных артериях у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 94-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-94-101

To cite: M.A. Evseev, E.D. Chumachenko, G.P. Plotnikov, D.L. Shukevich. Opioid-free anesthesia for extracranial bypass surgeries in patients with polyvascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 94-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-94-101

УДК 616.124.2

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ. ФОРМИРОВАНИЕ ПОКАЗАНИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА

Л.А. Бокерия¹, Н.М. Неминуший¹✉, А.С. Постол²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ш. Калининградское, 4, Калининград, Российская Федерация, 238312

Основные положения

- Основным результатом исследования является эффективное лечение хронической сердечной недостаточности с помощью кардиостимуляции и профилактика внезапной сердечной смерти при использовании СРТ-Д устройств.

Резюме

Статья посвящена сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) – методу лечения хронической сердечной недостаточности посредством бивентрикулярной кардиостимуляции. В статье рассматривается история развития метода от первых попыток устранения диссинхронии сердца до настоящего времени. За последние 20 лет метод претерпел существенное изменение как в плане технического совершенствования имплантируемых устройств и электродов, так и в плане формирования современных показаний к его применению. В статье изучается динамика изменений показаний и критериев отбора пациентов на основе результатов клинических исследований по изучению эффективности метода. Приводятся современные показания для применения СРТ и существующая доказательная база, лежащая в их основе. Описываются современные подходы и технологии, направленные на повышение эффективности метода СРТ.

Ключевые слова

Сердечная ресинхронизирующая терапия • Хроническая сердечная недостаточность • Диссинхрония сердца • Ресинхронизация • Бивентрикулярная стимуляция

Поступила в редакцию: 10.05.18; поступила после доработки: 26.06.18; принята к печати: 24.07.18

CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY. INDICATIONS AND NOVEL APPROACHES TO THE IMPROVEMENT OF ITS EFFICIENCY

L.A. Bokeria¹, N.M. Neminushchiy¹✉, A.S. Postol²

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Trubetskaya St., build 2, Moscow, Russian Federation, 119991; ²Federal State Budgetary Institution “Federal Center of High Medical Technologies” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Kaliningradskoe Hwy., Kaliningrad, Russian Federation, 238312

Highlights

- CRT-D is effective in treating chronic heart failure with cardiac pacing and preventing sudden cardiac death.

Abstract

The article provides new insights to cardiac resynchronization therapy (CRT), a method of treating chronic heart failure with cardiac biventricular pacing. The article covers the history of its development starting with the first attempts to eliminate heart dyssynchrony up to the present advances. Over the last decades,

Для корреспонденции: Неминуший Николай Михайлович, e-mail: nic.neminushiy@mail.ru; адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Corresponding author: Neminushchiy Nikolai M., e-mail: nic.neminushiy@mail.ru; address: Russian Federation, 119991, Moscow, 8, Trubetskaya St., build 2

CRT has significantly improved, including both implantable devices and electrodes, and current CRT guidelines and indications. The article discusses serial changes in indications and selection criteria for patients based on the results of the recent clinical trials assessing its effectiveness. Evidence-based knowledge is presented for the CRT application in the routine clinical practice. Novel approaches and technologies aimed at improving the effectiveness of CRT are presented.

Keywords Cardiac resynchronization therapy • Chronic heart failure • Cardiac dyssynchrony • Resynchronization • Biventricular stimulation

Список сокращений

AB	– атриовентрикулярный	ЭКС	– электрокардиостимулятор
Амб.	– амбулаторный	ЭхоКГ	– эхокардиография
ВНОА	– Всероссийское Научное Общество Аритмологов	DDD	– двухкамерный режим кардиостимуляции
ЛЖ	– левый желудочек сердца	ESC	– European Society of Cardiology – Европейское Кардиологическое Общество
ЛНПГ	– левая ножка пучка Гиса	LVdP/dt	– скорость изменения давления в левом желудочке при закрытых клапанах сердца
мс	– миллисекунды	NYHA	– New York Heart Association – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
СРТ	– сердечная ресинхронизирующая терапия	Speckle	– ультразвуковая методика исследования сердца на основе отслеживания движения пятен
ФВ	– фракция выброса	Tracking	– отслеживание движения пятен
ФК	– функциональный класс	QRS	– желудочковый комплекс на поверхностной ЭКГ
ФП	– фибрилляция предсердий		
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность		
ЭКГ	– электрокардиограмма		

Введение

Значимость проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) связана с высокой смертностью и инвалидизацией пациентов, страдающих данной патологией [1, 2]. У 25–30% больных отмечается сопутствующая диссинхрония сердца, усугубляющая течение ХСН и оказывающая отрицательное влияние на продолжительность и качество их жизни [3–8]. Устранение диссинхронии сердца с помощью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), как метод лечения ХСН появился в 90-х годах прошлого века. Под термином «СРТ» понимают стимуляцию правого и левого желудочков (ЛЖ), синхронизированную с предсердным ритмом, которая позволяет корректировать внутрисердечное проведение с целью минимизации механической диссинхронии сердца. Известно, что основные клинические эффекты от применения СРТ выражаются в улучшении качества жизни и увеличении продолжительности жизни пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. До недавнего времени основной группой пациентов на СРТ являлись больные выраженной ХСН, находящиеся в III–IV функциональном классе (ФК) по NYHA с определением диссинхронии как расширение QRS комплекса поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ) до 120 мс и более. Однако неполное соответствие электрофизиологических признаков диссин-

хронии эхокардиографическим признакам таковой, недостаточная воспроизводимость клинического ответа у однотипных пациентов, а также существование значительного количества нереспондеров – лиц, у которых не удавалось достичь предполагаемого эффекта от СРТ, явились основными причинами проведения клинических исследований, направленных на уточнение критериев для отбора пациентов на СРТ, с одной стороны, и на переосмысление результатов ранее выполненных исследований – с другой. Результатом данных исследований стал многократный пересмотр существующих нормативов для лечения ХСН с внесением ряда изменений в показания для применения СРТ. В данной работе мы приводим обзор исследований и изменений в показаниях к проведению СРТ в их исторической последовательности.

История изучения диссинхронии сердца и развития метода сердечной ресинхронизирующей терапии

Изучение публикаций и исследований о зависимости насосной функции сердца от последовательности и синхронности распространения возбуждения по предсердиям и желудочкам ведет в далекое прошлое. Возможно, первой такой работой является публикация С. Wiggers – известного американского физиолога, датированная 1925 г. [9], в которой

автор сообщает о нефизиологичности стимуляции верхушки правого желудочка у млекопитающих. В дальнейшем, с развитием кардиостимуляции, был опубликован ряд работ, посвященных поиску наиболее оптимального положения электрода с точки зрения влияния распространения возбуждения на сократимость миокарда и сердечную гемодинамику [10–13]. В данных работах авторы делали попытки доказать, что левожелудочковая стимуляция или многофокусная стимуляция являются более предпочтительными методиками по сравнению с правожелудочковой стимуляцией. Однако простота и безопасность трансвенозной эндокардиальной имплантации электрода в верхушечную позицию правого желудочка привели к тому, что в течение длительного промежутка времени данная методика была по сути безальтернативной, а проблема ее нефизиологичности отошла на второй план. Кроме того, практически до конца 80-х годов прошлого столетия блокады ножек пучка Гиса не рассматривались как факторы, влияющие на внутрисердечную гемодинамику, патогенез ХСН и продолжительность жизни пациентов. Вероятно, широкое распространение эхокардиографического исследования позволило обратить внимание на нарушения кардиогемодинамики при наличии широкого QRS комплекса и особенно при блокаде левой ножки пучка Гиса. Во всяком случае, основополагающая работа по данной проблеме была опубликована Grines C.L. и соавт. только лишь в 1989 году [14]. Также в результате исследований [15–17] стало известно, что наличие широкого комплекса QRS у больных ХСН является независимым фактором риска как общей, так и внезапной смертности. Таким образом, понимание негативных последствий диссинхронии явилось основной предпосылкой для появления и развития СРТ.

Большинство исследователей признают, что первой публикацией по проблеме клинического применения СРТ явилась статья S. Cazeau и соавт. (1994), в которой авторы [18] описали случай использования такой методики посредством проведения четырехкамерной постоянной стимуляции сердца у пациента с терминальной сердечной недостаточностью, IV ФК по NYHA, блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) с длительностью QRS более 200 мс и атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени. Пациенту был имплантирован DDD кардиостимулятор с эндокардиальными электродами в правых камерах сердца, коронарном синусе (для левого предсердия) и торакоскопически имплантированным электродом для эпикардиальной левожелудочковой стимуляции. В результате проведения ресинхронизирующей стимуляции на госпитальном этапе отмечалось увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 20–25%, и состояние пациента стало соответствовать II ФК по NYHA. Далее в развитии методики СРТ возникла

проблема трансвенозной имплантации ЛЖ электрода, решение которой было предложено J.-C. Daubert et al. в 1998 г. [19]. Авторы предложили проводить электрод для стимуляции ЛЖ через коронарные вены. Методика получила наибольшее распространение, и компаниями-производителями были созданы специальные электроды и системы доставки электрода в венозную систему сердца. Следует отметить, что данная методика сопряжена с определенными техническими сложностями, а место положения левожелудочкового электрода ограничено индивидуальными особенностями коронарного венозного русла, поэтому альтернативные методики, такие как эпикардиальная имплантация или транс-септальная эндокардиальная имплантация электрода в полость ЛЖ, не утратили своей актуальности в случаях, когда установка электрода через венозную систему невозможна или неэффективна.

В развитии метода СРТ с середины 90-х годов XX века можно наблюдать несколько этапов. На первом этапе в относительно ранних публикациях [20–26] было показано, что СРТ посредством бивентрикулярной и многофокусной желудочковой стимуляции у больных ХСН в сочетании с нарушением внутри- и межжелудочковой проводимости приводит к существенному гемодинамическому и клиническому улучшению. Позднее много работ было посвящено изучению механизма СРТ, суть которого заключается в синхронизации (ресинхронизации) предсердных и желудочковых сокращений, что позволяет улучшить диастолическое наполнение желудочков и уменьшить митральную регургитацию, а также в синхронизации движений межжелудочковой перегородки со свободной стенкой ЛЖ, что сопровождается рядом гемодинамических эффектов, таких как: увеличение скорости прироста давления в ЛЖ во время изоволюметрического сокращения (dp/dt), снижение давления заклинивания в легочной артерии, увеличение показателей систолического и пульсового давления (Рис. 1). В итоге возрастают ударный и минутный объемы и улучшается насосная функция сердца в целом. Митральная регургитация, вызванная нарушением синхронизации предсердий и желудочков (что мы видим в том числе и при блокаде ЛНПГ), является специфической, так называемой пресистолической или поздней диастолической митральной регургитацией. Она возникает в результате временной паузы между систолой предсердий и систолой желудочков, а также отсроченной активации папиллярных мышц. Поэтому, при правильно подобранных значениях АВ задержки, пресистолическая митральная регургитация может существенно уменьшиться, вплоть до исчезновения. Улучшение внутрисердечной гемодинамики приводит к уменьшению размеров ЛЖ. Происходит так называемое *обратное ремоделирование ЛЖ* [27], что, в свою очередь, проявляется

улучшением клинического статуса пациента и существенно замедляет прогрессирование ХСН.

По результатам окончания ряда исследований [28–42] (Табл. 1)* по изучению эффективности СРТ, к середине прошлого десятилетия сформировались основные принципы показаний для применения методики:

1. Использование СРТ рекомендовано для уменьшения смертности и прогрессирования заболевания, улучшения функционального статуса и повышения качества жизни пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью.

2. Степень выраженности ХСН должна составлять III–IV ФК по NYHA, с показателем систолической дисфункции ЛЖ, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

3. Пациенты должны получать оптимально подобранную лекарственную терапию и оставаться симптомными, несмотря на данную терапию.

4. Исходная длительность QRS должна составлять 120 мс или более.

В случае, если у пациента сохраняется синусовый ритм, то СРТ рекомендована (I класс показаний, уровень доказанности – A).

При постоянной форме фибрилляции предсердий, СРТ обоснована (IIa класс показаний, уровень – B).

В случае, если пациент нуждается в постоянной кардиостимуляции, независимо от исходного QRS, использование СРТ будет обоснованным (IIa класс показаний, уровень – C).

Показания были опубликованы в зарубежных и российских клинических рекомендациях 2005–

2008 гг. [43–48]. Одним из существенных недостатков данных рекомендаций явилось отсутствие показаний для СРТ у пациентов с менее выраженной ХСН, находящихся во II ФК по NYHA. Несмотря на то, что в некоторых из упомянутых исследований присутствовали пациенты с ХСН ФК II, эксперты не посчитали возможным рекомендовать данным пациентам СРТ (или класс показаний был очень низким), по всей видимости, в виду малочисленности подобных групп в проведенных исследованиях.

Формирование современных показаний для СРТ

К окончанию первой декады нынешнего века закончились клинические исследования (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT [49–51]) (Табл. 2), направленные на изучение эффективности СРТ у пациентов с относительно легким статусом ХСН, прежде всего это пациенты, находящиеся во II ФК по NYHA. По результатам данных исследований, в обновлении Европейских Рекомендаций для СРТ 2010 года [52] появляется пункт показаний для малосимптомных пациентов, находящихся во II ФК по NYHA: «СРТ, предпочтительно СРТ-Д терапия рекомендована для уменьшения морбидности и предупреждения прогрессирования заболевания у пациентов, находящихся во II ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 мс, с синусовым ритмом и оптимальной медикаментозной терапией (I класс показаний, уровень доказанности – A)». Кроме последнего изменения, из Европейских клинических рекомендаций 2010 г. по СРТ был исключен пункт с требованием дилатации ЛЖ

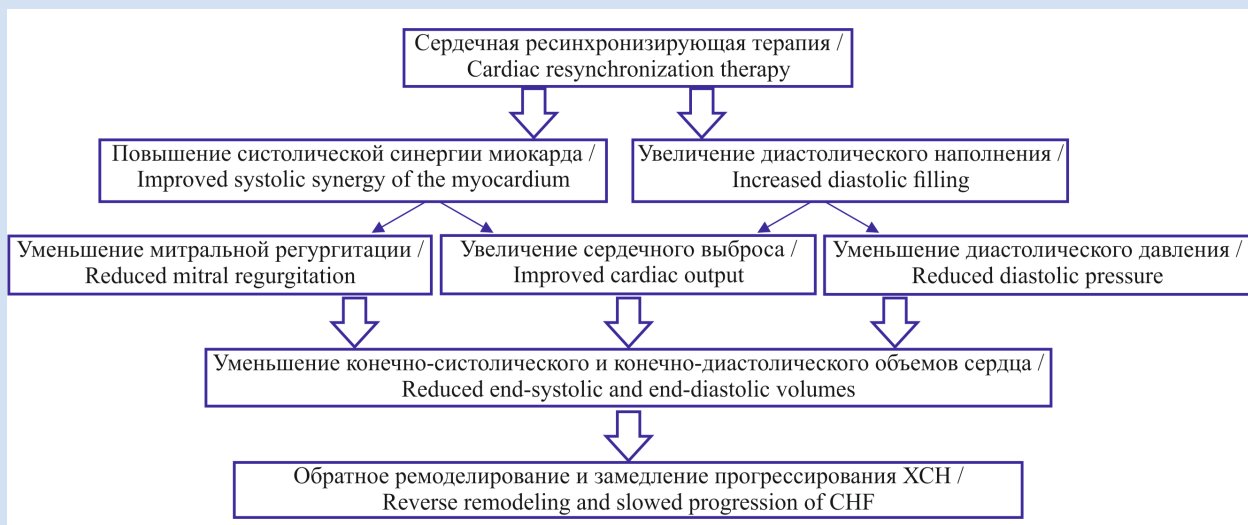


Рисунок 1. Известные механизмы сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), приводящие к положительным гемодинамическим и клиническим эффектам

Примечания: СРТ создает синхронность сокращений миокарда левого и правого желудочков, обеспечивая межжелудочковую и внутривентрикулярную синхронность; увеличивает время диастолического наполнения; в результате чего улучшаются систолическая и диастолическая функции сердца, уменьшаются размеры полостей сердца. Митральная регургитация уменьшается за счет нормализации тайминга сердечного цикла и за счет уменьшения атрио-вентрикулярного отверстия. ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

Figure 1. Mechanisms of cardiac resynchronization therapy (CRT), associated with positive hemodynamic and clinical effects
Note: CRT produces the left and right ventricular synchronicity, ensuring interventricular and intraventricular synchronism; increases the time of diastolic filling, leading to the improvement in systolic and diastolic function, reduces the sizes of the heart chambers. Mitral regurgitation reduces with normalized time in the cardiac cycle and decreased atrioventricular orifice. CHF – chronic heart failure.

Таблица 2. Клинические исследования, по изучению эффективности СРТ у пациентов с умеренно выраженными симптомами ХСН
Table 2. Clinical trials on the effectiveness of CRT in patients with moderate symptoms of CHF

Название исследования / Name of the trial	Вид исследования / Study design	NYHA	QRS (мс) / QRS (ms)	Ритм / Rhythm	n/n	CPT / CPT-Д / CRT / CRT-D	Достоверные показатели улучшения / Reliable improvements in the following parameters
Resynchronization Reverses Remodeling In Systolic Left Ventricular Dysfunction REVERSE	Проспективное рандомизированное перекрестное двойное слепое / Prospective randomized crossover trial	I – II	≥120	CP / SR	262	CPT и CPT-Д	Индекс КСО ЛЖ / LVESV index Время до первой госпитализации в связи с ХСН / Time to the first hospitalization to CHF
Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy MADIT-CRT	Проспективное рандомизированное / Prospective randomized trial	I – II	≥130	CP / SR	1820	CPT-Д и ИКД / CRT-D and ICD	КСО и КДО ЛЖ / LV ESV and EDV ФВ ЛЖ / LVEF Снижение смертности от ХСН / Reduced mortality from CHF Снижение риска событий, связанных с отрицательной динамикой ХСН (среди пациентов с QRS ≥150 мс) / Reduced risk of adverse events associated with negative CHF dynamics (among patients with QRS ≥150 ms)
Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial RAFT	Проспективное рандомизированное двойное слепое / Prospective double-blind randomized trial	II – III	≥120*	CP и ФП / SR and AF	1798	CPT-Д и ИКД / CRT-D and ICD	Количество госпитализаций в связи с ХСН / Number of hospitalizations to CHF Смертность и госпитализации по причине ХСН / Mortality and hospitalizations to CHF Смертность от всех причин / All-cause mortality

Примечание: * – 120 мс – QRS на собственном ритме пациента или QRS ≥200 мс при стимуляции желудочков; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; CP – синусовый ритм; CPT – сердечная ресинхронизирующая терапия; CPT-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности;
Note: * – QRS – 120 ms in patients with own rhythm or QRS ≥200 ms during ventricular pacing; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESV – left ventricular end-systolic volume; SR – sinus rhythm; CRT – cardiac resynchronization therapy; CRT-D – cardiac resynchronization therapy defibrillator; LVEFF – left ventricular ejection fraction; AF – atrial fibrillation; CHF – chronic heart failure; NYHA – New York Heart Association Functional Classification.

с указанием размеров, и показания были распространены на пациентов, находящихся в ФК IV по NYHA. Данных пациентов включили в группу I класса показаний с максимальным уровнем доказанности (A) и оговоркой, что пациенты IV ФК должны быть амбулаторными. Данное понятие было взято из известного исследования COMPANION [41, 42], где основным требованием при включении в исследование пациентов IV ФК по NYHA было отсутствие госпитализаций в стационар по причине, связанной с ХСН, в течение последнего месяца перед включением в исследование. А предполагаемый срок жизни таких пациентов должен был превышать 6 месяцев. Новым словом в данных Рекомендациях явилось признание высокого класса показаний для СРТ-Д устройств. Как по классу показаний (I класс), так и по уровню доказанности (A) СРТ-Д устройства были приравнены к устройствам для СРТ, то есть к обычным бивентрикулярным стимуляторам. Основой для данного решения явились клинические исследования MADIT-II [53] и SCD-HeFT [54], которые продемонстрировали высокую эффективность имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ИКД) у пациентов с дис-

функцией ЛЖ (при ФВ ЛЖ ≤35%) и ХСН.

Значимой работой, повлиявшей на формулировку показаний для СРТ, явился анализ исследования MADIT-CRT [55], опубликованный в феврале 2011 г., в котором очень убедительно было показано (Рис. 2), что использование СРТ у пациентов с морфологией QRS комплекса, не соответствующей БЛНПГ (блокада правой ножки пучка Гиса и другие нарушения межжелудочкового проведения), не приводит к ощутимому клиническому эффекту в лечении ХСН. В большей степени отсутствие клинического эффекта было выражено среди пациентов с длительностью QRS комплекса до 150 мс. У остальных пациентов (QRS ≥150 мс) отмечалось снижение относительного риска смертности и госпитализаций по причине ХСН, однако выраженность его была значительно меньше, чем у пациентов с QRS комплексами по типу БЛНПГ. Результаты данного исследования нашли отражение в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ESC) 2012 г. [56], в которых для I класса показаний для СРТ появилось требование о наличии морфологии QRS по типу БЛНПГ. Другие морфологии

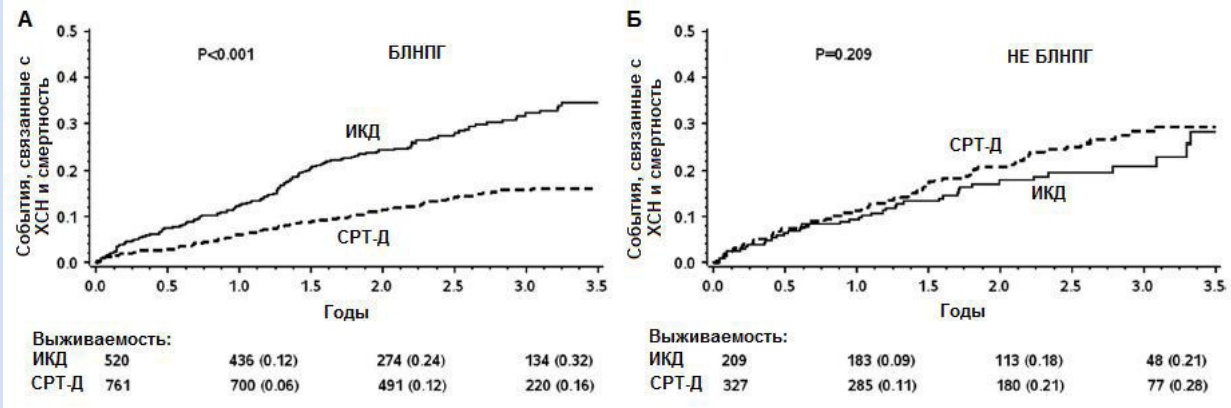


Рисунок 2. Кумулятивная вероятность развития клинических негативных событий, связанных с ХСН, и смертность у пациентов с СРТ-Д и ИКД

Примечание: А – среди пациентов с морфологией комплекса QRS по типу БЛНПГ; Б – среди пациентов с другими типами широкого QRS комплекса (НЕ БЛНПГ); БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции; ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

Figure 2. Cumulative probability of developing clinical adverse events associated with CHF and mortality in patients with CRT-D and ICD

Note: A – among patients with the morphology of the QRS complex as LBBB; B – among patients with other types of a wide QRS complex (not a LBBB); LBBB – left bundle branch block; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; CRT-D – cardiac resynchronization therapy defibrillator; CHF – chronic heart failure.

расширенного QRS комплекса, не соответствующие БЛНПГ были отнесены к Па классу показаний, причем данное положение распространяется на пациентов III-IV (амб.) и II ФК по NYHA.

В настоящее время действующими Клиническими Рекомендациями являются Рекомендации ESC 2013 г. по кардиостимуляции и СРТ [57], Рекомендации ESC 2016 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [58] и Рекомендации ВНОА 2017 г. [59]. Согласно данным документам наличие БЛНПГ у пациентов с ХСН II, III, IV (амб.) ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, с синусовым ритмом и получающих оптимальную лекарственную терапию, определяет первый класс показаний для СРТ, причем если длительность QRS ≥ 150 мс, то уровень доказанности – «А», если длительность QRS < 150 мс, то уровень доказанности ниже и соответствует «В» (Табл. 3). Пациенты, имеющие морфологию QRS любого другого типа, не соответствующую БЛНПГ, и подходящие под другие вышеуказанные критерии, имеют класс показаний Па, в случае если QRS равен или превышает 150 мс, и класс Пб, в случае если длительность QRS составляет 130–149 мс, при уровне доказанности «В» в обоих случаях. Для пациентов с QRS менее 130 мс проведение СРТ не рекомендовано, что соответствует III классу показаний.

При хронической фибрилляции предсердий (ФП) для пациентов, страдающих ХСН III-IV (амб.) по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 мс, находящихся на оптимальной лекарственной терапии, СРТ имеет Па класс показаний (уровень доказанности В), при условии, что доля стимуляции желудочков будет приближаться к 100%. С этой целью следующий пункт показаний рекомендует таким пациентам создавать полную поперечную блока-

ду (класс Па, уровень В). Кроме того, возможен и другой путь для принятия решения о назначении СРТ. В случае если у пациента имеется неконтролируемая тахисистолия желудочков вследствие ФП и решается вопрос о создании полной поперечной блокады и имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) в желудочковую позицию, то при наличии сниженной ФВ ЛЖ (значение не указано) данному пациенту будет рекомендовано проведение СРТ (класс Па, уровень В) (Табл. 4).

В части Рекомендаций, касающейся пациентов с ХСН, имеющих традиционные показания для кардиостимуляции (Табл. 5), первый пункт касается апгрейда (модернизации) системы стимуляции. Если пациент имеет ЭКС или ИКД с высокой потребностью в желудочковой стимуляции, при сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), сердечной недостаточности ФК III-IV (амб.), несмотря на достаточную лекарственную терапию, то такому пациенту показана замена системы стимуляции на СРТ (класс Па, уровень В). Второй пункт касается первичной имплантации ЭКС (De novo), пациентам с ХСН. В нем говорится, что возможность применения СРТ должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ, предполагаемой высокой потребностью в стимуляции с целью уменьшения риска ухудшения ХСН (класс Ia, уровень В). Значение ФВ ЛЖ и ФК сердечной недостаточности в данном пункте не указываются.

Современные подходы в повышении эффективности СРТ

Таким образом, за относительно небольшой промежуток времени показания для СРТ были подвергнуты существенным изменениям, которые демонстрируют динамичное развитие метода, способствуют повышению его эффективности, правильному

Таблица 3. Рекомендации для применения СРТ у пациентов с синусовым ритмом
Table 3. Recommendations for CRT in patients in sinus rhythm

Рекомендации / Recommendations	Класс / Class	Уровень доказанности / Level of evidence
1) БЛНПГ с длительностью QRS >150 мс. СРТ рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, QRS-морфологией БЛНПГ, длительностью QRS ≥150 мс, ФВ ЛЖ ≤ 35%, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти. / 1) LBBB with QRS duration >150 ms. CRT is recommended in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment.	I	A
2) БЛНПГ с длительностью QRS 130-149 мс. СРТ рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, QRS-морфологией БЛНПГ, длительностью QRS 130-149 мс, ФВ ЛЖ ≤ 35%, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти. / 2) LBBB with QRS duration 130–149 ms. CRT is recommended in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment to reduce symptoms, morbidity and mortality.	I	B
3) Морфология QRS – не БЛНПГ с длительностью QRS >150 мс. СРТ должна быть рассмотрена для симптомных пациентов с ХСН, QRS-морфологией не соответствующей БЛНПГ, длительностью QRS ≥150 мс, ФВ ЛЖ ≤ 35%, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти. / 3) Non-LBBB with QRS duration >150 ms. CRT should be considered in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment to reduce symptoms, morbidity and mortality.	IIa	B
4) Морфология QRS – не БЛНПГ с длительностью QRS 130-149 мс. СРТ может рассматриваться для симптомных пациентов с ХСН, QRS-морфологией не соответствующей БЛНПГ, длительностью QRS 130-149 мс, ФВ ЛЖ ≤ 35%, на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти. / 4) Non-LBBB with QRS duration 130–149 ms. CRT may be considered in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment to reduce symptoms, morbidity and mortality.	IIb	B
5) СРТ не рекомендована для пациентов с ХСН и длительностью QRS менее 130 мс. / 5) CRT in patients with chronic HF with QRS duration <130 ms is not recommended.	III	B

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
Note: CRT – cardiac resynchronization therapy; HF – heart failure; LBBB – left bundle branch block; LV – left ventricular; LVEF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New York Heart Association.
[опубликовано с разрешения Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал, Т. 40, Вып.10, Computational Fluid Dynamics of Developing Avian Outflow Tract Heart Valves, Koonal N. Bharadwaj, Cassie Spitz, Akshay Shekhar et al. © 2012; Б – опубликовано с разрешения John Wiley and Sons. Wiley Books, Parallel and Adaptive Simulation of Cardiac Fluid Dynamic, p. 26, ©2009].

отбору пациентов и, в конечном счете, уменьшению количества больных без ожидаемого клинического эффекта – так называемых нереспондеров. Главным результатом анализа ряда исследований последних лет явился вывод о том, что наилучшим критерием отбора пациентов на СРТ являются морфология и длительность QRS комплекса, а не данные ЭхоКГ исследования. По всей видимости, это связано с субъективностью метода, отсутствием конкретных ЭхоКГ-критериев диссинхронии у пациентов с QRS морфологией по типу не-БЛНПГ, которые составляют основную группу нереспондеров, причем именно такой диссинхронии, которую было бы возможно устранить с помощью СРТ.

ЭхоКГ исследование продолжает оставаться неотъемлемой частью обследования больных перед принятием решения о проведении СРТ, однако целью такого исследования является, прежде всего, оценка

глобальной и регионарной сократимости миокарда, размеров и объемов полостей сердца, а не поиск диссинхронии, которая должна оцениваться на основе существующих ЭКГ критериев. Следует отметить, что ряд работ [60–62] показывает возможность использования ЭхоКГ для выбора оптимальной позиции левожелудочкового электрода. Наиболее перспективным направлением является использование метода Speckle Tracking для исключения рубцовых зон левого желудочка при имплантации левожелудочкового электрода. Перспективным направлением оценки диссинхронии является использование систем неинвазивного поверхностного ЭКГ-картирования, с помощью которых возможно отследить распространение возбуждения по миокарду и визуализировать существующую диссинхронию [63]. Безусловно, подобная визуализация позволит понять, насколько возможно устранить данный тип диссинхронии посредством проведения

Таблица 4. Рекомендации для применения СРТ у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий
Table 4. Indications for cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation

Рекомендации / Recommendations	Класс / Class	Уровень доказанности / Level of evidence
1) Пациенты с ХСН, широким QRS и сниженной ФВ ЛЖ 1A) СРТ должна быть рассмотрена для пациентов с ХСН, III–IV ФК по NYHA, длительностью QRS ≥130 мс, ФВ ЛЖ ≤35%, с фибрилляцией предсердий на фоне оптимальной медикаментозной терапии, с целью уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти. Пациентам должна быть обеспечена постоянная бивентрикулярная стимуляция с эффективным захватом желудочков. 1) Patients with HF, wide QRS and reduced LVEF 1A) CRT should be considered in chronic HF patients, intrinsic QRS ≥130 ms and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class III and ambulatory IV and have atrial fibrillation despite adequate medical treatment, provided that a BiV pacing as close to 100% as possible can be achieved.	IIa	B
1B) Пациентам с СРТ и фибрилляцией предсердий в случае неэффективной бивентрикулярной стимуляции следует рассмотреть возможность создания блокады сердца с помощью катетерной абляции АВ узла. 1B) AV junction ablation should be added in case of incomplete BiV pacing.	IIa	B
2) Пациенты с неконтролируемой частотой сердечного ритма, которые являются кандидатами на абляцию АВ-узла. СРТ должна быть рассмотрена для пациентов с фибрилляцией предсердий, неконтролируемой частотой желудочкового ритма, кандидатов на создание блокады сердца с помощью катетерной абляции АВ узла. 2) Patients with uncontrolled heart rate who are candidates for AV junction ablation. CRT should be considered in patients with reduced LVEF who are candidates for AV junction ablation for rate control.	IIa	B

Примечание: АВ – атриовентрикулярный; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности;
Note: AV – atrioventricular; CRT – cardiac resynchronization therapy; HF – heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New York Heart Association.
[опубликовано с разрешения Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал, Вып. 4, Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. ESC 2013, Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P. et al. © 2014; опубликовано с разрешения European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 34, 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. © 2013].

СРТ, а также, возможно, позволит оптимизировать зоны приложения стимуляции.

Терапевтическое воздействие СРТ реализуется посредством нескольких механизмов, но наиболее значимым является восстановление внутри ЛЖ синхронии, основным элементом которой является быстрая и гомогенная активация ЛЖ. При соответствующей АВ задержке этого можно достигнуть посредством нескольких удаленных друг от друга точек приложения стимуляции. Для этой цели были разработаны четырехполюсные ЛЖ-электроды. Применение квадрополярных электродов в клинической практике было начато в 2010 г. [64], после чего, ряд исследований показал возможность их успешной имплантации, стабильность положения и хорошие показатели порога стимуляции [65–70].

При применении СРТ достаточно распространена проблема высоких порогов стимуляции для ЛЖ-электродов и проблема стимуляции диафрагмального нерва, то есть повышение выходных параметров ЭКС в ответ на возросший порог стимуляции приводит к диафрагмальной стимуляции, что может наблюдаться примерно у 30% пациентов с СРТ-системами и является причиной для хирургического вмешательства с целью репозиции электрода. Многополюсный ЛЖ-электрод позволяет произвести «электронную репозицию» посредством перепрограммирования вектора стимуляции ЛЖ, то есть посредством программатора

можно изменить полярность стимуляции, что позволяет найти полюс электрода с приемлемым порогом стимуляции и избежать стимуляции диафрагмы. Четырехполюсные электроды дают очевидное преимущество в выборе конфигурации полюсов, вовлеченных в стимуляцию, давая возможность выбора порядка 17 вариантов по сравнению с шестью вариантами, которые давали биполярные электроды [71–73].

Кроме того, опция выбора векторов стимуляции дает возможность индивидуальной оптимизации СРТ. Несколько работ показали, что подбор вектора стимуляции может изменить паттерн активации левого желудочка, что, в свою очередь, может привести к приросту показателей гемодинамики. В дальнейших исследованиях этот вывод был подтвержден в острых и хронических тестах. На сегодняшний день очевидно, что индивидуальный подбор вектора стимуляции позволяет не только уходить от таких проблем, как высокий порог стимуляции и стимуляция диафрагмы, но и повышать эффективность СРТ посредством увеличения гемодинамических показателей [74–82].

Остается открытым вопрос, может ли одномоментная многополюсная стимуляция значимо повлиять на эффективность СРТ, особенно в тех случаях, когда мы не получили ожидаемый ответ на терапию? В ряде работ, посвященных данной проблеме, проводилось сравнение обычной бивентрикулярной стимуляции и

Таблица 5. Рекомендации для применения СРТ в качестве апгрейда или de novo у пациентов с обычными показаниями для желудочковой стимуляции и ХСН
Table 5. Indication for upgraded or de novo cardiac resynchronization therapy in patients with conventional pacemaker indications and heart failure

Рекомендации / Recommendations	Класс / Class	Уровень доказанности / Level of evidence
1) Апгрейд (модернизация) от обычного ЭКС или ИКД. СРТ должна быть рассмотрена в качестве замены имеющегося ЭКС или ИКД для пациентов с ФВ ЛЖ<40%, которые нуждаются в постоянной желудочковой стимуляции, с прогрессивным ухудшением состояния, вследствие прогрессирования ХСН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. 1) Upgrade from conventional PM or ICD.CRT is indicated in HF patients with LVEF <40% and high percentage of ventricular pacing who remain in NYHA class III and ambulatory IV despite adequate medical treatment.	IIa	B
2) De novo (первичная) имплантация СРТ устройства. СРТ рекомендована для симптомных пациентов с ХСН, ФВ ЛЖ<40%, которые имеют показания к постоянной желудочковой стимуляции вследствие брадикардии с целью уменьшения симптоматики и снижения морбидности. 2) De novo cardiac resynchronization therapy.CRT should be considered in HF patients with reduced EF <40% and expected high percentage of ventricular pacing in order to decrease the risk of worsening HF.	I	B

Примечание: ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор;
Note: CRT – cardiac resynchronization therapy; HF – heart failure; ICD – implantable cardioverter defibrillator; LVEF – left ventricular ejection fraction; PM – pacemaker; NYHA – New York Heart Association.
[опубликовано с разрешения Российского кардиологического общества. Российский кардиологический журнал, Вып.4, Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. ESC 2013, Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P. et al. © 2014; опубликовано с разрешения European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 34, 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. © 2013].

одновременной многополюсной стимуляции ЛЖ, синхронизированной со стимуляцией правого желудочка. В работах [78–82] изучался острый гемодинамический ответ на оба вида СРТ. По результатам данных работ можно сказать о некотором увеличении гемодинамических показателей (наиболее часто изучали LVdP/dtmax) при многополюсной стимуляции [78–82]. Однако существуют исследования и публикации [83–85], которые не подтверждают данный эффект при сравнении с индивидуально оптимизированной СРТ. Возможно, требуется накопление опыта многополюсной ЛЖ-стимуляции и проведение более широких рандомизированных исследований для уточнения данного вопроса. Тем не менее, является очевидным ряд преимуществ, которые мы получаем, используя многополюсные ЛЖ-электроды при проведении сердечной ресинхронизирующей терапии.

Заключение

Сегодня сердечная ресинхронизирующая терапия является утвердившимся методом лечения ХСН, показания для которого присутствуют в клинических рекомендациях большинства кардиологических обществ. Важно, что эффективность метода

доказана в большом количестве крупных, хорошо организованных исследований с привлечением значительного количества пациентов. Технология метода продолжает активно развиваться и совершенствоваться, что повышает эффективность лечения и снижает количество осложнений. Продолжаются клинические исследования, которые позволят оптимизировать метод и ответить на оставшиеся вопросы. Хотелось бы подчеркнуть значимость метода для России, поскольку ресинхронизирующая терапия сердца является клинически доказанным и относительно малозатратным методом лечения ХСН.

Конфликт интересов

Л.А. Бокерия заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.М. Неминуций заявляет о наличии конфликта интересов, связанного с проведением обучающих мероприятий для компании «Медтроник», за вознаграждение. А.С. Постол заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Бокерия Лео Антонович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), директор ФГБУ «НМИЦ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

Author Information Form

Bokeria Leo A., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chairman of the Department of Cardiovascular Surgery No. 2 at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Director of A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation;

Неминуций Николай Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

Постол Анжелика Сергеевна, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Калининград, Российская Федерация.

Neminushchiy Nikolai M., PhD, Professor at the Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Postol Angelika S., MD, cardiologist at the Department of Surgical Treatment of Complex Heart Disturbances and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Federal Center of High Medical Technologies” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kaliningrad, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

БЛА – редактирование текста;

НМН – написание текста;

ПАС – анализ данных.

Author Contribution Statement

BLA – manuscript revision;

NMN – manuscript writing;

PAS – data analysis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная Недостаточность 2017;18(1):3-40.
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность в XXI веке. Терапевтический архив 2011;9:60-66.
3. Masoudi F.A., Havranek E.P., Smith G., Fish R.H., Steiner J.F., Ordin D.L., Krumholz H.M. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 217-23.
4. Havranek E.P., Masoudi F.A., Westfall K.A., Wolfe P., Ordin D.L., Krumholz H.M. Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project. Am. Heart J. 2002; 143:412-417.
5. Shenkman H.J., McKinnon J.E., Khandelwal A.K., Pampati V., Nori D.M., McCullough P.A. Determinants of QRS Prolongation in a Generalized Heart Failure Population: Findings from the Conquest Study [Abstract 2993]. Circulation. 2000; 102 (18 Suppl II): 617.
6. Schoeller R., Andresen D., Buttner P., Oezcelik K., Vey G., Schröder R. First-or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1993; 71:720-726.
7. Aaronson K., Schwartz J.S., Chen T., Wong K.L., Goin J.E., Mancini D.M. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation. 1997;95:2660-2667.
8. Farwell D., Patel N.R., Hall A., Ralph S., Sulke A.N. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? Eur. Heart. J. 2000; 21:1246-1250. DOI: 10.1053/euhj.1999.985
9. Wiggers C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. Am J Physiol. 1925; 73:346-78.
10. Vagnini F.J., Gourin A., Antell H.I., Stuckey J.H. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. Ann Thorac Surg. 1967;4:431-439.
11. Tyers G.F. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block. J Thorac Cardiovasc Surg. 1970; 59:211-217.
12. Gibson D.G., Chamberlain D.A., Coltart D.J., Mercer J. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. Br Heart J. 1971;33:397-400.
13. De Teresa E., Chamoro J.L., Pupon A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach E, ed. Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing, Vienna, Austria; 1983. p.95-100.
14. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., Olson S., Shafer P., Wooley C.F. Functional Abnormalities in Isolated Left Bundle Branch Block; The Effect of Interventricular Asynchrony. Circulation. 1989; 79:845-853.
15. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 1999;33(Suppl. A):145A.
16. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M., Lucci D., Marchionni N., Marini M., Campana C., Perini G., Deorsola A., Masotti G., Tavazzi L., Maggioni A.P.; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. Am Heart J. 2002;143:398-405.
17. Iuliano S., Fisher S.G., Karasik P.E., Fletcher R.D., Singh S.N.; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. Am Heart J. 2002;143:1085-91.
18. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S., Lazarus A., Limousin M., Henao L., Mundler O., Daubert J.C., Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol. 1994;17:1974-197.
19. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H., Gras D., Leclercq C., Lazarus A., Mugica J., Mabo P., Cazeau S. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. PACE. 1998; 21: 239-245.
20. Blanc J.J., Etienne Y., Gillard M., Mansourati J., Munier S., Bosch J., Benditt D.G., Lurie K.G. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Circulation. 1997; 96: 3273-3277.
21. Auricchio A., Salo R. Acute hemodynamic improvement by pacing in patients with severe congestive heart failure. PACE. 1997; 20: 313-324.
22. Kass D.A., Chen C.H., Curry C., Talbot M., Berger R., Fetis B., Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation. 1999; 99:1567-1573.
23. Leclercq C., Cazeau S., Le Breton H., Ritter P., Mabo P., Gras D., Pavin D., Lazarus A., Daubert J.C. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 32:1825-1831.
24. Kim W.Y., Sogaard P., Mortensen P.T., Jensen H. K., Pedersen A.K., Kristensen B., Egeblad H. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure. Heart. 2001; 85: 514-520.

25. Jais P, Shah DC, Takahashi A. et al. Endocardial biventricular pacing. *Eur. Heart J.* 2000; 21:192A.
26. Reuter S., Garrigue S., Bordachar P., Hocini M., Jaïs P., Haïssaguerre M., Clementy J. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: Correlation between clinical and hemodynamic data. *PACE.* 2000; 23:1713-1717.
27. Yu C.M., Chau E., Sanderson J.E., Fan K., Tang M.O., Fung W.H. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation.* 2002; 105: 438-445.
28. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S., Block M., Vogt J., Bakker P. et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. (PATH-CHF, 2002). *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2026-33.
29. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C., Fleck E., Ding J., Yu Y., Huvelle E. et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients (PATH-CHF-II). *Circulation.* 2001;104:3026-3029.
30. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., Walker S., Varma C., Linde C., Garrigue S. et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC SR) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 873-880.
31. Leclercq C., Walker S., Linde C., Clementy J., Marshall A.J., Ritter P. et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.
32. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R., Loh E., Kocovic D.Z. et al. for the MIRACLE Study Group. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845-1853.
33. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L. et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3:481-489.
34. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. (CARE-HF) *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1539-1549.
35. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006; 27:1928-1932.
36. Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C., Turk K., Duran A., Hamdan M.H., Pires L.A. Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1160-1165.
37. Eldadah ZA, Strickberger SA. PAVEing the way for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1166-1167.
38. Young JB, Abraham WT, Smith AL. et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
39. Abraham W.T., Young J.B., Leon A.R., Lieberman R., Wilkoff B., Canby R.C. et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. (MIRACLE-ICD-II, 2004). *Circulation* 2004;110:2864-2868.
40. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K., Giudici M.C., Worley S.J., Saxon L.A. et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 15;42(8):1454-1459.
41. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., De Marco T. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140-2150.
42. Carson P., Anand I., O'Connor C., Jaski B., Steinberg J., Lwin A. et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46(2):2329 -2334.
43. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol.46 (6) :116-1143. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.023
44. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death - Executive Summary. *Eur.Heart J.* 2006;27:2099-2140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl199
45. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., Komajda M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005. Vol.26:1115-1140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi204
46. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death - Executive Summary. *Eur.Heart J.* 2006;27:2099-2140.
47. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. Москва; 2005. 238 с.
48. Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галевич А. С., Глезер М.Г., Даниелян М. О., Коц Я. И. и др. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная Недостаточность.* 2007; 8 (1): 4-41.
49. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P. et al. Cardiac-Resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:1329-1338. doi: 10.1056/NEJMoa0906431.
50. Daubert J.C., Gold M.R., Abraham W.T., Ghio S., Hassager C., Goode G. et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54:1837-1846. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.011
51. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M., Arnold M.O., Sheldon R., Connolly S. et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1009540.
52. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A., Daubert J.C., Linde C., McMurray J. et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2010; 31:2677-2687. doi: 10.1093/eurheartj/ehq337
53. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346:877-883. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
54. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:225-237. DOI: 10.1056/NEJMoa043399
55. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., Hall W.J., McNitt S., Brown M. et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011;123:1061-1072. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898

56. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.* 2012; 33:1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
57. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O., Cleland J., Deharo J., Delgado V., M. Elliott P., Gorenek B., W. Israel C., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., E. Vardas P. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(4):5-63. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-4-5-63>
58. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):7-81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>
59. Ревитили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва; 2017. 701с.
60. Ypenburg C., Van Bommel R.J., Borleffs W. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(6):483-490.
61. Saba S., Marek J., Schwartzman D., Jain S., Adelstein E., White P. et al. Echocardiography-Guided Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Heart Fail.* 2013;6:427-434. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000078
62. Khan F.Z., Virdee M.S., Palmer C.R., Pugh P.J., O'Halloran D., Elvik M. et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1509–1518. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.030
63. Ploux S., Lumens J., Whinnett Z., Montaudon M., Strom M., Ramanathan C. et al. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2435–2443. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.093
64. Thibault B., Karst E., Ryu K., Paiement P., Farazi T.G. Pacing electrode selection in a quadripolar left heart lead determines presence or absence of phrenic nerve stimulation. *Europace.* 2010;12:751–3.
65. Shetty A.K., Duckett S.G., Bostock J., Roy D., Ginks M., Hamid S. et al. Initial single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:484–9.
66. Forleo G.B., Della Rocca D.G., Papavasileiou L.P., Molfetta A.D., Santini L., Romeo F. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. *Heart Rhythm.* 2011;8:31–7.
67. Vado A., Menardi E., Rossetti G., Ballari G., Feola M., Bobbio M. Single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;39:161–5.
68. Sperzel J., Danschel W., Gutleben K.J., Kranig W., Mortensen P., Connelly D. et al. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace.* 2012;14:365–72.
69. Forleo G.B., Mantica M., Di Biase L., Panattoni G., Della Rocca D.G., Papavasileiou L.P. et al. Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: early results of a prospective multicenter study. *Heart Rhythm.* 2012;9:1822–8.
70. Tomassoni G., Baker J., Corbisiero R., Love C., Martin D., Niazi I. et al. Postoperative performance of the Quartetw left ventricular heart lead. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:449–56.
71. Shetty A.K., Duckett S.G., Bostock J., Rosenthal E., Rinaldi C.A. Use of a quadripolar left ventricular lead to achieve successful implantation in patients with previous failed attempts at cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2011;13:992–6.
72. Arias M.A., Pachon M., Puchol A., Jimenez-Lopez J., Rodriguez-Padial L. Acute and mid-term outcomes of transvenous implant of a new left ventricular quadripolar lead versus bipolar leads for cardiac resynchronization therapy: results from a single center prospective database. *Cardiol J.* 2012;19:470–8.
73. Mehta P.A., Shetty A.K., Squirrel M., Bostock J., Rinaldi C.A. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT: follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;33:43–9.
74. Shetty A.K., Duckett S.G., Ma Y.L., Kapetanakis S., Ginks M., Bostock J. et al. The acute hemodynamic response to LV pacing within individual branches of the coronary sinus using a quadripolar lead. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:196–203.
75. Asbach S., Hartmann M., Wengenmayer T., Graf E., Bode C., Biermann J. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial. *PLoS ONE.* 2013; 8:e67235.
76. Valzania C., Eriksson M.J., Biffi M., Boriani G., Gadler F. Acute changes in electromechanical parameters during different pacing configurations using a quadripolar left ventricular lead. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;38:61–9.
77. Varma N. Variegated left ventricular electrical activation in response to a novel quadripolar electrode: visualization by non-invasive electrocardiographic imaging. *J Electrocardiol.* 2014;47:66–74.
78. Thibault B., Dubuc M., Khairy P., Guerra P.G., Macle L., Rivard L. et al. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Europace.* 2013;15:984–91.
79. Pappone C., Calovic Z., Vicedomini G., Cuko A., McSpadden L.C., Ryu K. et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm.* 2014;11:394–401.
80. Rinaldi C.A., Kranig W., Leclercq C., Kacet S., Betts T., Bordachar P. et al. Acute effects of multisite left ventricular pacing on mechanical dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail.* 2013;19:731–8.
81. Rinaldi C.A., Leclercq C., Kranig W., Kacet S., Betts T., Bordachar P. et al. Improvement in acute contractility and hemodynamics with multi-point pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;40:75–80.
82. Zanon F., Baracca E., Pastore G., Marcantoni L., Fraccaro C., Lanza D. et al. Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site. *Heart Rhythm.* 2015;12:975–981. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.01.034
83. Shetty A.K., Sohal M., Chen Z., Ginks M.R., Bostock J., Amraoui S. et al. A comparison of left ventricular endocardial with multisite and multipolar epicardial pacing to achieve cardiac resynchronization: an acute hemodynamic and electro anatomical study in patients with chronic heart failure. *Europace.* 2014;16:873–9.
84. Sterliński M., Sokal A., Lenarczyk R., Van Heuverswyn F., Rinaldi C.A., Vanderheyden M. et al. In Heart Failure Patients with Left Bundle Branch Block Single Lead MultiSpot Left Ventricular Pacing Does Not Improve Acute Hemodynamic Response To Conventional Biventricular Pacing. A Multicenter Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *PLoS ONE.* 11(4): e0154024. doi:10.1371/journal.pone.015402
85. Antoniadis AP, Sieniewicz B, Gould J., Porter B., Webb J., Claridge S., Behar J.M., Rinaldi C.A. Updates in Cardiac Resynchronization Therapy for Chronic Heart Failure: Review of Multisite Pacing. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2017;14(5):376-383. doi: 10.1007/s11897-017-0350-z.

REFERENCES

1. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines.

- Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):3–40. (In Russian)
2. Tereshchenko S.N., Zhiron I.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' v XXI veke. Terapevticheskij arhiv 2011;9:60–66. (In Russian)
3. Masoudi F.A., Havranek E.P., Smith G., Fish R.H., Steiner J.F., Ordin D.L., Krumholz H.M. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 217–23.
4. Havranek E.P., Masoudi F.A., Westfall K.A., Wolfe P., Ordin D.L., Krumholz H.M. Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project. *Am. Heart J.* 2002; 143:412–417.
5. Shenkman H.J., McKinnon J.E., Khandelwal A.K., Pampati V., Nori D.M., McCullough P.A. Determinants of QRS Prolongation in a Generalized Heart Failure Population: Findings from the Conquest Study [Abstract 2993]. *Circulation.* 2000; 102 (18 Suppl II): 617.
6. Schoeller R., Andresen D., Buttner P., Oezcelik K., Vey G., Schröder R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71:720–726.
7. Aaronson K., Schwartz J.S., Chen T., Wong K.L., Goin J.E., Mancini D.M. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660–2667.
8. Farwell D., Patel N.R., Hall A., Ralph S., Sulke A.N. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur. Heart. J.* 2000; 21:1246–1250. DOI: 10.1053/euhj.1999.1985
9. Wiggers C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol.* 1925; 73:346–78.
10. Vagnini F.J., Gourin A., Antell H.I., Stuckey J.H. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg.* 1967;4:431–439.
11. Tyers G.F. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1970; 59:211–217.
12. Gibson D.G., Chamberlain D.A., Coltart D.J., Mercer J. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J.* 1971;33:397–400.
13. De Teresa E., Chamoro J.L., Pupon A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach E, ed. Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing, Vienna, Austria; 1983. p.95–100.
14. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H., Olson S., Shafer P., Wooley C.F. Functional Abnormalities in Isolated Left Bundle Branch Block; The Effect of Interventricular Asynchrony. *Circulation.* 1989; 79:845–853.
15. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(Suppl. A):145A.
16. Baldasseroni S., Opasich C., Gorini M., Lucci D., Marchionni N., Marini M., Campana C., Perini G., Deorsola A., Masotti G., Tavazzi L., Maggioni A.P.; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:398–405.
17. Iuliano S., Fisher S.G., Karasik P.E., Fletcher R.D., Singh S.N.; Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:1085–91.
18. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S., Lazarus A., Limousin M., Henao L., Mundler O., Daubert J.C., Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17:1974–197.
19. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H., Gras D., Leclercq C., Lazarus A., Mugica J., Mabo P., Cazeau S. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *PACE.* 1998; 21: 239–245.
20. Blanc J.J., Etienne Y., Gillard M., Mansourati J., Munier S., Boschat J., Benditt D.G., Lurie K.G. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. *Circulation.* 1997; 96: 3273–3277.
21. Auricchio A., Salo R. Acute hemodynamic improvement by pacing in patients with severe congestive heart failure. *PACE.* 1997; 20: 313–324.
22. Kass D.A., Chen C.H., Curry C., Talbot M., Berger R., Fetis B., Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation.* 1999; 99:1567–1573.
23. Leclercq C., Cazeau S., Le Breton H., Ritter P., Mabo P., Gras D., Pavin D., Lazarus A., Daubert J.C. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32:1825–1831.
24. Kim W.Y., Sogaard P., Mortensen P.T., Jensen H. K., Pedersen A.K., Kristensen B., Egeblad H. Three dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart.* 2001; 85: 514–520.
25. Jais P, Shah DC, Takahashi A. et al. Endocardial biventricular pacing. *Eur. Heart. J.* 2000; 21:192A.
26. Reuter S., Garrigue S., Bordachar P., Hocini M., Jaïs P., Haïssaguerre M., Clementy J. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: Correlation between clinical and hemodynamic data. *PACE.* 2000; 23:1713–1717.
27. Yu C.M., Chau E., Sanderson J.E., Fan K., Tang M.O., Fung W.H. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation.* 2002; 105: 438–445.
28. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S., Block M., Vogt J., Bakker P. et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. (PATH-CHF, 2002). *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2026–33.
29. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C., Fleck E., Ding J., Yu Y., Huvelle E. et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients (PATH-CHF-II). *Circulation.* 2001;104:3026–3029.
30. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., Walker S., Varma C., Linde C., Garrigue S. et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC SR) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 873–880.
31. Leclercq C., Walker S., Linde C., Clementy J., Marshall A.J., Ritter P. et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780–1787.
32. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L., Delurgio D.B., Leon A.R., Loh E., Kocovic D.Z. et al. for the MIRACLE Study Group. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845–1853.
33. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L. et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3:481–489.
34. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. (CARE-HF) *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1539–1549.
35. Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., Tavazzi L. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006; 27:1928–1932.
36. Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C., Turk K., Duran A., Hamdan M.H., Pires L.A. Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1160–1165.
37. Eldadah ZA, Strickberger SA. PAVEing the way for

cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1166-1167.

38. Young JB, Abraham WT, Smith AL. et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.

39. Abraham W.T., Young J.B., Leon A.R., Lieberman R., Wilkoff B., Canby R.C. et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. (MIRACLE-ICD-II, 2004). *Circulation* 2004;110:2864-2868.

40. Higgins S.L., Hummel J.D., Niazi I.K., Giudici M.C., Worley S.J., Saxon L.A. et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 15;42(8):1454-1459.

41. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J., Krueger S., Kass D.A., De Marco T. et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140-2150.

42. Carson P., Anand I., O'Connor C., Jaski B., Steinberg J., Lwin A. et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46(2):2329-2334.

43. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult - Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol.46 (6) :116-1143. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.023

44. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death - Executive Summary. *Eur.Heart J.* 2006;27:2099-2140. doi: 10.1093/eurheartj/ehl199

45. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., Komajda M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005. Vol.26:1115-1140. doi: 10.1093/eurheartj/ehi204

46. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M., Buxton A.E., Chaitman B., Fromer M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death - Executive Summary. *Eur.Heart J.* 2006;27:2099-2140.

47. Rekomendacii Vserossijskogo nauchnogo obshchestva specialistov po klinicheskoy ehlektrofiziologii, aritmologii i kardiostimuliacii po provedeniyu klinicheskikh ehlektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoj ablyacii i implantacii antiaritmicheskikh ustrojstv. Moscow; 2005. 238 p. (In Russian)

48. Belenkov YU. N., Vasyuk YU. A., Galyavich A. S., Glezer M.G., Danielyan M. O., Koc YA. I. i dr. Nacional'nye Rekomendacii VNOK I OSSN po diagnostike i lecheniyu HSN (vtoroj peresmotr). *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2007; 8 (1): 4-41. (In Russian)

49. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P. et al. Cardiac-Resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:1329-1338. doi: 10.1056/NEJMoa0906431.

50. Daubert J.C., Gold M.R., Abraham W.T., Ghio S., Hassager C., Goode G. et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54:1837-1846. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.011

51. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M., Arnold M.O., Sheldon

R., Connolly S. et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1009540.

52. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A., Daubert J.C., Linde C., McMurray J. et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 2010; 31:2677-2687. doi: 10.1093/eurheartj/ehq337

53. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346:877-883. doi: 10.1056/NEJMoa013474

54. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:225-237. DOI: 10.1056/NEJMoa043399

55. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., Hall W.J., McNitt S., Brown M. et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011;123:1061-1072. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898

56. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J.* 2012; 33:1787-1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104

57. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O., Cleland J., Deharo J., Delgado V., M. Elliott P., Gorenek B., W. Israel C., Leclercq C., Linde C., Mont L., Padeletti L., Sutton R., E. Vardas P. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(4):5-63. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-4-5-63>. (In Russian)

58. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(1):7-81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81> (In Russian)

59. Revishvili A.SH., Bojcov S.A., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznecov V.A., Kupcov V.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii po provedeniyu ehlektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoj ablacii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustrojstv. Moscow; 2017. 701p. (In Russian)

60. Ypenburg C., Van Bommel R.J., Borleffs W. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(6):483-490.

61. Saba S., Marek J., Schwartzman D., Jain S., Adelstein E., White P. et al. Echocardiography-Guided Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Heart Fail.* 2013;6:427-434. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000078

62. Khan F.Z., Virdee M.S., Palmer C.R., Pugh P.J., O'Halloran D., Elisk M. et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1509-1518. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.030

63. Ploux S., Lumens J., Whinnett Z., Montaudon M., Strom M., Ramanathan C. et al. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2435-2443. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.093

64. Thibault B., Karst E., Ryu K., Paiement P., Farazi T.G. Pacing electrode selection in a quadripolar left heart lead determines presence or absence of phrenic nerve stimulation. *Europace.* 2010;12:751-3.

65. Shetty A.K., Duckett S.G., Bostock J., Roy D., Ginks M., Hamid S. et al. Initial single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:484-9.

66. Forleo G.B., Della Rocca D.G., Papavasileiou L.P., Molfetta A.D., Santini L., Romeo F. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. *Heart Rhythm*. 2011;8:31–7.
67. Vado A., Menardi E., Rossetti G., Ballari G., Feola M., Bobbio M. Single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:161–5.
68. Sperzel J., Danschel W., Gutleben K.J., Kranig W., Mortensen P., Connelly D. et al. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace*. 2012;14:365–72.
69. Forleo G.B., Mantica M., Di Biase L., Panattoni G., Della Rocca D.G., Papavasileiou L.P. et al. Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: early results of a prospective multicenter study. *Heart Rhythm*. 2012;9:1822–8.
70. Tomassoni G., Baker J., Corbisiero R., Love C., Martin D., Niazi I. et al. Postoperative performance of the Quartetw left ventricular heart lead. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:449–56.
71. Shetty A.K., Duckett S.G., Bostock J., Rosenthal E., Rinaldi C.A. Use of a quadripolar left ventricular lead to achieve successful implantation in patients with previous failed attempts at cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2011;13:992–6.
72. Arias M.A., Pachon M., Puchol A., Jimenez-Lopez J., Rodriguez-Padial L. Acute and mid-term outcomes of transvenous implant of a new left ventricular quadripolar lead versus bipolar leads for cardiac resynchronization therapy: results from a single center prospective database. *Cardiol J*. 2012;19:470–8.
73. Mehta P.A., Shetty A.K., Squirrel M., Bostock J., Rinaldi C.A. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT: follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33:43–9.
74. Shetty A.K., Duckett S.G., Ma Y.L., Kapetanakis S., Ginks M., Bostock J. et al. The acute hemodynamic response to LV pacing within individual branches of the coronary sinus using a quadripolar lead. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:196–203.
75. Asbach S., Hartmann M., Wengenmayer T., Graf E., Bode C., Biermann J. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial. *PLoS ONE*. 2013; 8:e67235.
76. Valzania C., Eriksson M.J., Biffi M., Boriani G., Gadler F. Acute changes in electromechanical parameters during different pacing configurations using a quadripolar left ventricular lead. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38:61–9.
77. Varma N. Variegated left ventricular electrical activation in response to a novel quadripolar electrode: visualization by non-invasive electrocardiographic imaging. *J Electrocardiol*. 2014;47:66–74.
78. Thibault B., Dubuc M., Khairy P., Guerra P.G., Macle L., Rivard L. et al. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Europace*. 2013;15:984–91.
79. Pappone C., Calovic Z., Vicedomini G., Cuko A., McSpadden L.C., Ryu K. et al. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm*. 2014;11:394–401.
80. Rinaldi C.A., Kranig W., Leclercq C., Kacet S., Betts T., Bordachar P. et al. Acute effects of multisite left ventricular pacing on mechanical dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail*. 2013;19:731–8.
81. Rinaldi C.A., Leclercq C., Kranig W., Kacet S., Betts T., Bordachar P. et al. Improvement in acute contractility and hemodynamics with multi-point pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40:75–80.
82. Zanon F., Baracca E., Pastore G., Marcantoni L., Fraccaro C., Lanza D. et al. Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site. *Heart Rhythm*. 2015;12:975–981. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.01.034
83. Shetty A.K., Sohal M., Chen Z., Ginks M.R., Bostock J., Amraoui S. et al. A comparison of left ventricular endocardial with multisite and multipolar epicardial pacing to achieve cardiac resynchronization: an acute hemodynamic and electroanatomical study in patients with chronic heart failure. *Europace*. 2014;16:873–9.
84. Sterliński M., Sokal A., Lenarczyk R., Van Heuverswyn F., Rinaldi C.A., Vanderheyden M. et al. In Heart Failure Patients with Left Bundle Branch Block Single Lead MultiSpot Left Ventricular Pacing Does Not Improve Acute Hemodynamic Response To Conventional Biventricular Pacing. A Multicenter Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *PLoS ONE*. 11(4): e0154024. doi:10.1371/journal.pone.0154024
85. Antoniadis AP, Sieniewicz B, Gould J., Porter B., Webb J., Claridge S., Behar J.M., Rinaldi C.A. Updates in Cardiac Resynchronization Therapy for Chronic Heart Failure: Review of Multisite Pacing. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2017;14(5):376–383. doi: 10.1007/s11897-017-0350-z.

Для цитирования: Л.А. Бокерия, Н.М. Неминуций, А.С. Постол. Сердечная ресинхронизирующая терапия.

Формирование показаний и современные подходы в повышении эффективности метода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 102–116. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116

To cite: L.A. Bokeria, N.M. Neminushchiy, A.S. Postol. Cardiac resynchronization therapy. Indications and novel approaches to the improvement of its efficiency. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (3): 102–116. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116



УДК 612.171.6:612.176.2: 612.176.4

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-117-128

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ С НАДЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИАРИТМИЯМИ: ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ

С.Е. Мамчур , Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, М.П. Романова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В обзорной статье представлены современные положения по определению показаний к катетерной абляции суправентрикулярных тахикардий для снижения риска внезапной сердечной смерти.

Резюме

Группа пациентов с наличием суправентрикулярных тахикардий (СВТ) и высоким риском внезапной смерти объединяет больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), новорожденных с СВТ и пациентов с СВТ и выраженной структурной патологией сердца. Обзорная статья включает основные положения всех действующих в настоящий момент рекомендательных документов и экспертных консенсусов, касающихся подходов к профилактике внезапной сердечной смерти при различных видах СВТ у взрослых и детей. В обзоре описываются современные данные о риске внезапной сердечной смерти у пациентов, страдающих наджелудочковыми тахикардиями, возможные варианты патогенеза внезапной сердечной смерти у данной категории пациентов, действующей в настоящее время рекомендации по катетерной абляции суправентрикулярных тахикардий для профилактики внезапной сердечной смерти у взрослых и детей.

Ключевые слова

Наджелудочковая тахикардия • Суправентрикулярная тахикардия • Внезапная сердечная смерть • Катетерная абляция

Поступила в редакцию: 17.04.18; поступила после доработки: 04.05.18; принята к печати: 25.05.18

MANAGEMENT APPROACHES FOR PATIENTS WITH SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIAS AND HIGH RISK OF SUDDEN CARDIAC DEATH: A REVIEW OF CURRENT GUIDELINES

S.E. Mamchur , E.A. Khomenko, T.Y. Chichkova, M.P. Romanova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The review article presents current evidence-based approaches for determining the indications for catheter ablation of supraventricular tachycardias to reduce the risk of sudden cardiac death.

Abstract

Patients with Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), neonates, and patients with major structural cardiac pathology who suffer from supraventricular tachycardia are at higher risk of sudden cardiac death. The review article accumulates evidence-based knowledge provided in the recent guidelines and expert consensus on the prevention of sudden cardiac death in adults and children with different SVT types. The review provides current data on the risk of sudden cardiac death in patients with supraventricular tachycardia, possible pathogenetic patterns of sudden cardiac death in this patient population, current guidelines on catheter ablation for supraventricular tachycardia to prevent sudden cardiac death in adults and children.

Для корреспонденции: Мамчур Сергей Евгеньевич, e-mail: mamchse@kemcardio.ru, тел. +7-913-298-5516; адрес: 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Mamchur Sergei E., e-mail: mamchse@kemcardio.ru, tel. +7-913-298-5516; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

Keywords Supraventricular tachycardia • Sudden cardiac death • Catheter ablation.

Список сокращений

АВ	– атриовентрикулярный	ЭКГ	– электрокардиограмма
АВУРТ	– атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия	ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
ВПС	– врожденные пороки сердца	ACC	– American College of Cardiology
ВСС	– внезапная сердечная смерть	AEPC	– Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
ДПП	– дополнительный путь проведения	АНА	– American Heart Association
ЖТ	– желудочковая тахикардия	EHRA	– European Heart Rhythm Association
ЛЖ	– левый желудочек	ESC	– European Society of Cardiology
РЧ	– радиочастотный	HRS	– Heart Rhythm Society
СВТ	– суправентрикулярная тахикардия	JET	– junctional ectopic tachycardia
СЛР	– сердечно-легочная реанимация	PACES	– Pediatric and Congenital Electrophysiology Society
ТП	– трепетание предсердий	SPERRI	– Shortest PreExcited R-R Interval
ФЖ	– фибрилляция желудочков	WPW	– Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром)
ФП	– фибрилляция предсердий		

Введение

Риск развития внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие суправентрикулярной тахикардии (СВТ) у детей и взрослых крайне низок. Но среди всех СВТ имеются три основных группы, в которых этот риск присутствует: больные синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), СВТ у новорожденных, СВТ у пациентов с выраженной структурной патологией сердца [1]. Сегодня нет единых рекомендаций по ведению таких пациентов, существуют лишь разрозненные разделы в рекомендациях, посвященных различным видам нарушений ритма сердца. Данная статья призвана объединить положения всех действующей в настоящий момент рекомендательных документов и экспертных консенсусов, касающихся подходов к профилактике ВСС при различных видах СВТ у взрослых и детей.

Внезапная сердечная смерть при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта у пациентов без структурной патологии сердца

Распространенность синдрома WPW, по данным исследований 1960–90-х гг. [2, 3], составляет 0,1–0,4% от общей популяции, он является одной из наиболее частых причин тахиаритмий. Так, суправентрикулярные тахикардии, ассоциированные с синдромом WPW, в европейской популяции находятся на втором месте по распространенности, в Китае – на первом.

В руководстве ESC 2015 года по ведению пациентов с желудочковыми тахикардиями (ЖТ) и профилактике ВСС [4] указывается, что синдром WPW – относительно редкая причина ВСС, которая возникает при этом состоянии с частотой от 0,05 до 0,2% в год. ВСС может возникнуть в случае развития фибрилляции предсердий (ФП) с частым желудочковым ритмом из-за антеградного проведе-

ния по дополнительному пути проведения (ДПП), что может привести к дегенерации в фибрилляцию желудочков (ФЖ) [3].

Однако именно при синдроме WPW ФП встречается гораздо чаще (до 30%), чем в общей популяции [5, 6], причем патогенез этого феномена до сих пор четко не установлен. К числу механизмов-кандидатов относят спонтанную дегенерацию атриовентрикулярной реципрокной тахикардии в ФП, электрические свойства самого ДПП, изменение архитектоники предсердных миоцитов и электрофизиологическую уязвимость миокарда [7].

Главным фактором риска ВСС у таких пациентов является наличие ДПП с коротким антеградным рефрактерным периодом. В недавнем 8-летнем проспективном регистровом исследовании с участием 22169 пациентов с синдромом WPW ВСС возникала в основном у пациентов с антеградным эффективным рефрактерным периодом ДПП ≤ 240 мс и наличием атриовентрикулярной тахикардии, инициирующей ФП [8]. Поэтому в вышеуказанных рекомендациях говорится, что электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и катетерная абляция показаны больным синдромом WPW, перенесшим сердечно-легочную реанимацию (СЛР) из-за ФП с частым антеградным проведением на желудочки по ДПП, трансформировавшуюся в ФЖ (класс I, уровень доказанности В). В этом европейские рекомендации повторяют экспертный консенсус ведущих американских кардиологических обществ и ассоциаций [9]. Необходимость проведения ЭФИ и абляции должна рассматриваться у всех симптомных пациентов (им. вв. синкопе или тахикардия) и/или антеградным эффективным рефрактерным периодом ДПП ≤ 240 мс (класс IIa, уровень доказанности В). ЭФИ должно включать в себя определение наиболее короткого интервала R-R с презкитацией на фоне ФП или сверхчастой предсердной стимуляции,

определение локализации всех ДПП, антеградных и ретроградных электрофизиологических характеристик ДПП и атриовентрикулярного (АВ) узла, эффективные рефрактерные периоды ДПП и желудочков на разных задержках экстрасимула. Следует избегать приема антагонистов кальция (верапамила) или дигоксина у пациентов с синдромом WPW в связи с тем, что они могут улучшать антеградное проведение по ДПП и удлинять рефрактерность АВ узла.

При этом в руководстве ACC/AHA/HRS 2015 года по ведению взрослых пациентов с СВТ [10] катетерная абляция при синдроме WPW рекомендована пациентам с атриовентрикулярной реципрокной тахикардией и/или ФП с преэкситацией (класс I, уровень доказанности B-NR).

В отличие от пациентов с синдромом WPW, при бессимптомных проявлениях преэкситации на ЭКГ риск ВСС достоверно неизвестен и, по-видимому, не может быть точно подсчитан. По данным зарегистрированных инцидентов, он составляет около 1 случая на 1000 людей (0,1%) ежегодно [12]. Не исключено, что эти случаи являются если не верхушкой айсберга, то, во всяком случае, составляют меньшинство от действительной распространенности ВСС у данной категории субъектов. Это логично, поскольку основной вклад в общую массу внезапных смертей вносят аритмии с антеградным проведением по ДПП, а к числу пациентов с синдромом WPW относится большая доля обладателей ДПП только с ретроградным проведением.

В экспертном консенсусе PACES/HRS по ведению молодых пациентов с бессимптомной преэкситацией [9] указывается на то, что для стратификации риска часто бывает недостаточно неинвазивного тестирования, поскольку оно не дает информации об истинных электрофизиологических характеристиках ДПП. В этот экспертный консенсус включены следующие рекомендации для бессимптомных пациентов:

1. Тест с физической нагрузкой, если ребенок достаточно взрослый для его выполнения, – обоснованный компонент стратификации риска в том случае, когда амбулаторная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) выявила персистирующую преэкситацию (класс IIA, уровень доказанности B/C). У пациентов с явной и устойчивой потерей преэкситации на фоне физиологических уровней ЧСС риск ВСС низок. У детей со слабо выраженной преэкситацией интерпретация ЭКГ и нагрузочного теста может оказаться сложно интерпретируемой.

2. Использование инвазивных методов стратификации риска (чреспищеводное или внутрисердечное ЭФИ) для определения кратчайшего интервала R-R с преэкситацией (SPERRI) на фоне ФП обоснованно у субъектов, у которых при неинвазивном тестировании исчезновение преэкситации неполное или не-

устойчивое (класс IIA, уровень доказанности B/C).

3. Молодые пациенты со SPERRI <250 мс на фоне ФП имеют высокий риск ВСС. У этой группы пациентов следует рассмотреть катетерную абляцию, принимая во внимание перипроцедуральные факторы риска, основанные на анатомической локализации ДПП (класс IIA, уровень доказательности B/C).

4. Молодые пациенты со SPERRI ≥250 мс на фоне ФП имеют низкий риск ВСС, и у них разумно отложить абляцию (класс IIA, уровень доказанности C). Абляция может выполняться таким пациентам одновременно с диагностической процедурой в том случае, когда локализация ДПП и характеристики пациента не предполагают высокого риска осложнений, таких как АВ блокада или повреждение коронарной артерии (класс IIB, уровень доказанности C).

5. У молодых пациентов с низким риском ВСС могут впоследствии развиваться симптомы, такие как синкопе или тахикардия. В таком случае риск ВСС должен быть пересмотрен как у симптоматичных больных независимо от предыдущей оценки.

6. Пациенты с бессимптомной преэкситацией и наличием структурной патологии сердца имеют риск развития как предсердной, так и атриовентрикулярной реципрокной тахикардии, которые могут быть гемодинамически значимыми. У них абляция может быть выполнена, несмотря на антеградные свойства ДПП (класс IIB, уровень доказанности C).

7. У пациентов с бессимптомной преэкситацией и наличием дисфункции ЛЖ в связи с диссинхронией абляция может быть выполнена, несмотря на антеградные свойства ДПП (класс IIB, уровень доказанности C).

8. У пациентов с бессимптомной преэкситацией рекомендована медикаментозная терапия синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Эта рекомендация следует руководству АНА, в котором указывается, что препараты для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности могут быть использованы у таких пациентов после кардиологического обследования и с периодическим мониторингом и под наблюдением детского кардиолога.

В комментариях указывается, что у некоторых категорий работников (военнослужащих, пилотов, полицейских, спортсменов и т.п.) даже небольшой риск ВСС неприемлем, и у них профилактическая катетерная абляция оправдана без оговорок [13].

В руководстве ACC/AHA/HRS 2015 года по ведению взрослых пациентов с СВТ [10] приводятся следующие рекомендации по стратификации риска и катетерной абляции при синдроме WPW:

Класс I:

- У бессимптомных пациентов с устойчивым исчезновением преэкситации на синусовом ритме во время стресс-теста (уровень доказанности – B-NR) или преходящим исчезновением преэкситации

во время записи ЭКГ или амбулаторного мониторинга ЭКГ (уровень доказанности – C-LD) рекомендовано выявить пациентов с низким риском частого проведения по ДПП;

- ЭФИ рекомендуется симптомным пациентам с преэкзитами для стратификации риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Класс IIa (уровень доказанности – B-NR):

- ЭФИ целесообразно у бессимптомных пациентов с преэкзитацией для стратификации риска развития аритмий;

- катетерная абляция ДПП целесообразна у бессимптомных пациентов с преэкзитацией, если ЭФИ выявило высокий риск развития аритмий, включая ФП с частым проведением по ДПП;

- катетерная абляция ДПП целесообразна при бессимптомной преэкзитации у лиц определенных профессий (например, пилотов авиалиний);

- наблюдение без дальнейшего обследования и лечения целесообразно у бессимптомных пациентов с преэкзитацией.

В комментариях к данному руководству [17] говорится, что данные обсервационных исследований, включавших 883 пациента, отказавшихся от абляции, продемонстрировали, что у 9% из них в процессе наблюдения развились злокачественные аритмии, а у 2% – ФЖ. Эти наблюдения в совокупности с очень низким риском катетерной абляции свидетельствуют о превосходстве оценки риска с помощью ЭФИ и последующей профилактической абляции у субъектов с высоким риском.

Внезапная сердечная смерть при прочих суправентрикулярных тахикардиях у взрослых больных со структурной патологией сердца и без

Традиционно среди всех СВТ в контексте ВСС речь идет только о синдроме WPW. Прочие СВТ практически не рассматриваются как возможная причина ВСС. Тем не менее, в отечественных клинических рекомендациях по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств указывается, что обморок или предобморочное состояние наблюдаются в начале приступа пароксизмальной тахикардии до развития сосудистых компенсаторных механизмов, но если гемодинамика остается неадекватной на фоне тахикардии, то сознание может не восстановиться, и в этом случае речь идет не об обмороке, а об остановке сердца [18]. Тем самым отечественные рекомендации недвусмысленно рассматривают всякую пароксизмальную тахикардию как возможную причину ВСС. Особенно это касается пациентов, имеющих структурную патологию сердца, у которых пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия может оказаться гемодинамически значимой. В этой связи в отечественных рекомендациях по про-

ведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств говорится, что у пациентов с пароксизмальной узловой реципрокной тахикардией или трепетанием предсердий, ассоциирующихся с обмороками, методом выбора является катетерная абляция. У таких пациентов антиаритмические препараты применяют при подготовке к абляции или в случае ее неэффективности.

Некоторые авторы считают, что отдаленный риск ВСС ассоциирован с предсердными эктопическими тахикардиями, особенно в том случае, если они носят постоянный или непрерывно рецидивирующий характер [19].

В руководстве ACC/AHA/HRS 2015 года по ведению взрослых пациентов с суправентрикулярной тахикардией [10] описаны следующие рекомендации по неотложной терапии гемодинамически нестабильной СВТ:

Класс I (уровень доказанности – B-NR):

- аденозин рекомендован для неотложной терапии у пациентов с регулярной СВТ;

- ЭКГ-синхронизированная кардиоверсия рекомендована для неотложной терапии у пациентов с гемодинамически нестабильной СВТ, если вагусные пробы или введение аденозина оказались неэффективными или невыполнимыми;

- ЭКГ-синхронизированная кардиоверсия рекомендована для неотложной терапии у пациентов с гемодинамически стабильной СВТ, если медикаментозная терапия неэффективна или противопоказана;

- ЭКГ-синхронизированная кардиоверсия рекомендована для неотложной терапии у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца и гемодинамически нестабильной СВТ.

Класс IIa (уровень доказанности – B-NR): ЭКГ-синхронизированная кардиоверсия обоснована для неотложной терапии предсердной тахикардии или ТП у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца, если медикаментозная терапия неэффективна или противопоказана.

В отечественных рекомендациях по лечению аритмогенных обмороков, связанных с пароксизмами СВТ [18], показания к профилактической терапии СВТ сформулированы лаконично:

1. Катетерная абляция показана больным с наджелудочковой тахикардией, которая коррелирует с обмороками, при отсутствии органического заболевания сердца (за исключением фибрилляции предсердий) (класс I, уровень доказанности C).

2. Антиаритмические препараты могут применяться у пациентов с наджелудочковой тахикардией, которым нельзя провести катетерную абляцию (класс IIa, уровень доказанности C).

К настоящему моменту не предложено алгоритмов стратификации риска ВСС у больных СВТ.

Возможно, это связано с тем, что в большинстве случаев СВТ не представляют непосредственной угрозы для жизни. С другой стороны, сегодня катетерная абляция становится методом выбора в лечении любых СВТ, поскольку является высокоэффективным методом, нередко превосходящим по безопасности медикаментозную терапию [25, 26]. Показания по ЭФИ и катетерной абляции при установленном диагнозе СВТ включают в себя [10]:

Класс I:

- ЭФИ с возможной одномоментной абляцией рекомендуется для диагностики и лечения СВТ (уровень доказанности – B-NR);
- катетерная абляция рекомендуется пациентам с симптоматической эктопической предсердной тахикардией в качестве альтернативы медикаментозной терапии (уровень доказанности – B-NR);
- катетерная абляция медленных путей АВ проведения рекомендуется пациентам с АВУРТ (уровень доказанности – B-NR);
- катетерная абляция кавотрикуспидального истмуса рекомендуется пациентам с симптомным ТП или резистентной к терапии тахисистолой (уровень доказанности – B-R);
- катетерная абляция рекомендуется пациентам с рецидивирующим не-истмус-зависимым ТП при неэффективности хотя бы одного антиаритмического препарата (уровень доказанности – C-LD).

Класс IIa:

- катетерная абляция целесообразна у пациентов с истмус-зависимым ТП в случае, если оно является результатом терапии ФП флекаинидом, пропафеноном или амиодароном (уровень доказанности – B-NR);
- катетерная абляция кавотрикуспидального истмуса целесообразна у пациентов с документированным истмус-зависимым трепетанием, подвергающихся катетерной абляции ФП (уровень доказанности – C-LD);
- катетерная абляция целесообразна у пациентов с рецидивирующим не-истмус-зависимым трепетанием предсердий как первая линия терапии вместо антиаритмиков после тщательной оценки ее потенциальной пользы и риска (уровень доказанности – C-LD);
- дооперационная катетерная или интраоперационная хирургическая абляция дополнительных путей проведения или предсердной тахикардии целесообразна у пациентов с СВТ, которым предстоит хирургическая коррекция аномалии Эбштейна (уровень доказанности – B-NR);
- катетерная абляция целесообразна для лечения рецидивирующей симптомной СВТ у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (уровень доказанности – B-NR);
- хирургическая абляция предсердной тахикардии или трепетания предсердий может быть эф-

фективной у взрослых пациентов с врожденными пороками, которым планируется их хирургическая коррекция (уровень доказанности – B-NR).

Класс IIb (уровень доказанности – C-LD):

- катетерная абляция может быть обоснованной у пациентов с бессимптомными рецидивами трепетания предсердий;
- катетерная абляция может быть обоснованной у пациентов с узловой тахикардией при неэффективности или противопоказаниях к медикаментозной терапии;
- катетерная абляция может быть обоснованной у беременных пациенток с выраженной симптомностью рецидивирующих СВТ, резистентных к терапии. При этом должны быть приложены усилия для минимизации лучевой нагрузки.

Внезапная сердечная смерть при суправентрикулярных тахикардиях у новорожденных и детей

Важно понимать, что у новорожденных компенсаторные резервы существенно снижены, и любая СВТ с частотой более 200 уд/мин может привести к жизнеугрожающей миокардиальной дисфункции в течение нескольких дней [50]. При этом любые антиаритмики, за исключением дигоксина, обладают отрицательным инотропным эффектом, и их назначение может привести к критической гипотензии и сердечному аресту [10].

У более старших детей, как и у взрослых, главным фактором риска ВСС на фоне СВТ является дисфункция ЛЖ, чаще всего при миокардитах, дилатационной кардиомиопатии, врожденных дефектах со значимыми межсистемными шунтами, сложных врожденных пороках, в том числе после их оперативной коррекции [51].

Наиболее часто постинцизионные тахикардии ассоциированы с операциями Мастарда, Сеннинга, Фонтена и некоторыми другими. Обычно они гемодинамически значимы, толерантны к медикаментозной терапии и рецидивируют после кардиоверсии. Так, J.A.E. Kammeraad et al. указывают, что наличие документированных суправентрикулярных аритмий (справедливости ради нужно сказать, что авторы имели в виду в основном ФП и ТП, но не только) является главным предиктором ВСС у пациентов с транспозицией магистральных артерий, в том числе после операций Мастарда и Сеннинга [52]. Результаты других исследований показывают, что частота возникновения ВСС у пациентов после операций Сеннинга и Мастарда варьирует от 2 до 15% [53, 54]. D. Sarkar et al. [53] сообщают, что документированные СВТ (включая ТП и ФП) при транспозиции магистральных сосудов увеличивают риск ВСС в 21 раз.

E.S. Ruckdeschel [55] указывает на то, что у пациентов с правосторонним системным желудочком

эпизоды предсердной эктопической тахикардии обычно бывают гемодинамически значимыми и ассоциируются с высоким риском ВСС.

Правопредсердная изомерия ассоциируется с высоким риском ВСС. При этом, по данным Y.F. Cheung et al. [56], обследовавших 85 детей с данной аномалией, симптомной СВТ страдают 16,5% из них. Авторы делают из этого вывод, что при данной патологии для профилактики ВСС, помимо прочего, необходима агрессивная диагностика и лечение СВТ.

На возможные фатальные последствия СВТ у больных гипертрофической кардиомиопатией указывают M.J. Munclinger et al [57].

R. Schimpf et al. [58], анализируя частоту развития СВТ у 115 больных синдромом Бругада, 50% из которых имели в анамнезе синкопальные состояния, заключили, что у 23% пациентов с известным диагнозом синдрома Бругада выявляются СВТ. Этот факт свидетельствует о необходимости скрининга на наличие синдрома Бругада у всех пациентов с документированными СВТ, перенесшими синкопе.

В экспертном консенсусе EHRA and AEPSC-Arrhythmia Working Group 2013 года по ведению детей с суправентрикулярной тахикардией [59] описаны следующие рекомендации по неотложной терапии гемодинамически нестабильной СВТ:

1. Несмотря на то, что эктопическая АВ узловая тахикардия (JET, junctional ectopic tachycardia), как правило, послеоперационная, в большинстве случаев разрешается спонтанно в течение нескольких дней, она требует быстрого и агрессивного лечения в связи с нестабильностью гемодинамики. Предпочтительно введение амиодарона в связи с его наилучшей эффективностью среди прочих антиаритмиков. Однако примерно 62% пациентов требуется комбинация амиодарона с дигоксином, β -адреноблокаторами или флекаинидом, а восстановление синусового ритма на фоне инфузии одного амиодарона происходит лишь в 11% случаев (класс I, уровень доказанности – В).

2. Купирование предсердных макро-риентри тахикардий и трепетания предсердий рекомендуется при помощи чреспищеводной overdrive-стимуляции или ЭКГ-синхронизированной электрической кардиоверсии (класс I, уровень доказанности – В).

3. При ширококомплексных тахикардиях с неизвестным механизмом терапией выбора является электрическая кардиоверсия (класс I, уровень доказанности – С). То же самое рекомендуется при установленном диагнозе антидромной тахикардии (класс I, уровень доказанности – В).

У детей энергия разряда кардиовертера должна подбираться из расчета 1–2 Дж/кг веса. При неэффективности кардиоверсии энергия каждого последующего разряда должна удваиваться.

Что касается профилактической терапии при

СВТ у детей, в вышеуказанном руководстве указывается, что профилактика должна осуществляться лишь при повторяющихся эпизодах аритмии:

- единичный эпизод или нечастые эпизоды СВТ без наличия желудочковой преэкситации, возраст старше 5 лет (класс I, уровень доказанности С);
- СВТ, возраст старше 5 лет, постоянная эффективная антиаритмическая терапия (класс IIa, уровень доказанности С);
- СВТ, возраст младше 5 лет (включая новорожденных и грудных детей), неэффективность или непереносимость антиаритмиков, включая классы I и III (класс IIa, уровень доказанности С);

В рекомендациях ACC/AHA/HRS 2015 года по ведению больных СВТ [10] указывается, что катетерная абляция у детей любого возраста имеет эффективность, сопоставимую с аналогичной процедурой у взрослых.

В экспертном консенсусе PACES/HRS по катетерной абляции у детей и пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) 2016 года [60] указывается, что, по данным ранее проведенных регистровых и многоцентровых ретроспективных исследований, а также многочисленных нерегистровых и одноцентровых исследований, можно сделать следующие утверждения:

1. Катетерная абляция у педиатрических пациентов без структурных заболеваний сердца имеет высокий общий показатель эффективности, варьирующий от 87 до 98% в зависимости от механизма аритмии и локализации аритмогенного субстрата.

2. Летальные случаи при катетерных абляциях немногочисленны и в основном зарегистрированы в более ранних исследованиях, в то время как в дальнейшем она существенно снизилась.

3. При использовании радиочастотной энергии риск АВ блокады составляет приблизительно 1% для переднесептальных ДПП и около 1–3% – для среднесептальных.

4. При использовании криоабляции случаи полной АВ блокады в литературе не документированы ни у взрослых, ни у детей.

5. Серьезные осложнения наблюдаются приблизительно в 1% случаев.

6. В настоящее время нет наблюдений в отдаленные сроки у взрослых, которым абляция проводилась в детском возрасте. Поэтому следует иметь в виду возможность изменения с возрастом размеров рубца, что может явиться причиной отсроченного развития АВ блокад, поздних повреждений коронарных артерий и небольшой риск новообразований, ассоциированных с лучевой нагрузкой.

7. Рецидивы СВТ остаются проблемой: частота их развития не уменьшается на протяжении времени несмотря на данные, демонстрирующие постоянно улучшающиеся непосредственные результаты процедур.

Конфликт интересов

С.Е. Мамчур заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Хоменко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Чичкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.П. Романова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной

программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0013 «Научное обоснование комплексного подхода к разработке и внедрению современных методов диагностики, интервенционного лечения сложных нарушений ритма и проводимости сердца с целью улучшения качества и прогноза жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы».

Информация об авторах

Мамчур Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Хоменко Егор Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-сердечно-сосудистый хирург кабинета рентгенохирургических методов диагностики и лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Чичкова Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Романова Мария Петровна, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии №2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Mamchur Sergei E., PhD, Head of the Department of Cardiovascular Diseases Diagnostics, Head of the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Khomenko Yegor A., PhD, researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, interventional cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Chichkova Tatyana Yu., researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Romanova Maria P., research assistant at the Laboratory of Cardiac Arrhythmia and Pacing, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, cardiologist at the Emergency Cardiac Department №2, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

MCE – литературный поиск, анализ, написание рукописи;

Authors Contribution Statement

MSE – literary search and analysis, manuscript writing;

ХЕА – литературный поиск, анализ, написание рукописи;
 ЧТЮ – литературный поиск, анализ, написание рукописи;
 РМП – литературный поиск, анализ, написание рукописи.

KhEA - literary search and analysis, manuscript writing;
 ChTYu - literary search and analysis, manuscript writing;
 RMP - literary search and analysis, manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kantoch M.J. Supraventricular tachycardia in children. *Indian J Pediatr.* 2005; 72(7): 609-619.
2. Averill K.H., Lamb L.E. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects. I. Incidence of abnormalities. *Am J Cardiol.* 1960; 6: 76-83.
3. Munger T.M., Packer D.L., Hammill S.C., Feldman B.J., Bailey K.R., Ballard D.J., Holmes D.R. Jr., Gersh B.J. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation.* 1993; 87: 866-873. doi: 10.1161/01.CIR.87.3.866.
4. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace.* 2015; 17(11): 1601-1687. doi: 10.1093/europace/euv319.
5. Haissaguerre M., Fischer B., Labbe T., Lemertayer P., Monserrat P., d'Ivernois C., Dartigues J.F., Warin J.F. Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathways. *Am J Cardiol.* 1992; 69: 493-497.
6. Хоменко Е.А., Мамчур С.Е., Бохан Н.С., Романова М.П., Чичкова Т.Ю. Катетерная абляция при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта на фоне фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 1: 15-19. doi: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-15-19>.
7. Ammash N.M., Phillips S.D., Hodge D.O., Connolly H.M., Grogan M.A., Friedman P.A., Warnes C.A., Asirvatham S.J. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2012 Feb 9;154(3):270-274. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.09.028.
8. Pappone C., Vicedomini G., Manguso F., Saviano M., Baldi M., Pappone A., Ciaccio C., Giannelli L., Ionescu B., Petretta A., Vitale R., Cuko A., Calovic Z., Fundaliotis A., Moscaticello M., Tavazzi L., Santinelli V. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation.* 2014; 130: 811-819. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011154.
9. Cohen M.I., Triedman J.K., Cannon B.C., Davis A.M., Drago F., Janousek J., Klein G.J., Law I.H., Morady F.J., Paul T., Perry J.C., Sanatani S., Tanel R.E. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm.* 2012; 9: 1006-1024.
10. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J., Estes N.A. 3rd, Field M.E., Goldberger Z.D., Hammill S.C., Indik J.H., Lindsay B.D., Olshansky B., Russo A.M., Shen W.K., Tracy C.M., Al-Khatib S.M. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13): e27-e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
11. Belhassen B., Rogowski O., Glick A., Viskin S., Ilan M., Rosso R., Eldar M. Radiofrequency ablation of accessory pathways: a 14 year experience at the Tel Aviv Medical Center in 508 patients. *Isr Med Assoc J.* 2007; 9: 265-270.
12. Klein G.J., Prystowsky E.N., Yee R., Sharma A.D., Laupacis A. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White. Should we intervene? *Circulation.* 1989; 80: 1902-1905.
13. Steinbeck G. Should radiofrequency current ablation be performed in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16(3 Pt 2): 649-652.
14. Spar D.S., Silver E.S., Hordof A.J., Liberman L. Relation of the utility of exercise testing for risk assessment in pediatric patients with ventricular preexcitation to pathway location. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 1011-1014. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.030.
15. Wackel P., Irving C., Webber S., Beerman L., Arora G. Risk stratification in Wolff-Parkinson-White syndrome: the correlation between noninvasive and invasive testing in pediatric patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35: 1451-1457. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03518.x.
16. Brembilla-Perrot B., Holban I., Houriez P., Claudon O., Beurrier D., Vançon .C. Influence of age on the potential risk of sudden death in asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24: 1514-1518.
17. Al-Khatib S.M., Arshad A., Balk E.M., Das S.R., Hsu J.C., Joglar J.A., Page R.L. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: a systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2016; 13: e222-e237. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.017.
18. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: BHOA; 2017. 704 с.
19. Ju W., Yang B., Li M., Zhang F., Chen H., Gu K., Yu J., Cao K., Chen M. Tachycardiomyopathy complicated by focal atrial tachycardia: incidence, risk factors, and long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014; 25(9): 953-957. doi: 10.1111/jce.12428.
20. Luber S., Brady W.J., Joyce T., Perron A.D. Paroxysmal supraventricular tachycardia: outcome after ED care. *Am J Emerg Med.* 2001; 19: 40-42.
21. Lim S.H., Anantharaman V., Teo W.S., Chan W.H. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. *Resuscitation.* 2009; 80: 523-528. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.01.017.
22. Roth A., Elkayam I., Shapira I., Sander J., Malov N., Kehati M., Golovner M. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 489-491.

23. Stec S., Kryński T., Kułakowski P. Efficacy of low energy rectilinear biphasic cardioversion for regular atrial tachyarrhythmias. *Cardiol J*. 2011; 18: 33-38.
24. Neumar R.W., Otto C.W., Link M.S., Kronick S.L., Shuster M., Callaway C.W., Kudenchuk P.J., Ornato J.P., McNally B., Silvers S.M., Passman R.S., White R.D., Hess E.P., Tang W., Davis D., Sinz E., Morrison L.J. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010; 122 (18 Suppl 3): S729-767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970988.
25. Parker M.H., Sanoski C.A. Clinical Pearls in Using Antiarrhythmic Drugs in the Outpatient Setting. *J Pharm Pract*. 2016; 29(1): 77-86. doi: 10.1177/1933719115615878.
26. Higgins A.Y., Waks J.W., Josephson M.E. Influence of Gender on the Tolerability, Safety, and Efficacy of Quinidine Used for Treatment of Supraventricular and Ventricular Arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2015; 116(12): 1845-1851. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.042.
27. Scheinman M.M., Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1020-1028.
28. Bohnen M., Stevenson W.G., Tedrow U.B., Michaud G.F., John R.M., Epstein L.M., Albert C.M., Koplan B.A. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1661-1666. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.017.
29. Ferrero de Loma-Osorio Á., Díaz-Infante E., Macías Gallego A. Spanish Catheter Ablation Registry Collaborators. Spanish Catheter Ablation Registry. 12th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2012). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66: 983-992. doi: 10.1016/j.rec.2013.08.002.
30. Biviano A.B., Bain W., Whang W., Leitner J., Dizon J., Hickey K., Garan H. Focal left atrial tachycardias not associated with prior catheter ablation for atrial fibrillation: clinical and electrophysiological characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 17-27. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03227.x.
31. Spector P., Reynolds M.R., Calkins H., Sondhi M., Xu Y., Martin A., Williams C.J., Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 671-677. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.040.
32. Bastani H., Drca N., Insulander P., Schwieler J., Braunschweig F., Kenneback G., Sadigh B., Tapanainen J., Jensen-Ustad M. Cryothermal vs. radiofrequency ablation as atrial flutter therapy: a randomized comparison. *Europace*. 2013; 15: 420-428. doi: 10.1093/europace/eus261.
33. Jaïs P., Shah D.C., Haïssaguerre M., Hocini M., Peng J.T., Takahashi A., Garrigue S., Le Métayer P., Clémenty J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation*. 2000; 101: 2928-2934.
34. Delacretaz E., Ganz L.I., Soejima K., Friedman P.L., Walsh E.P., Friedman J.K., Sloss L.J., Landzberg M.J., Stevenson W.G. Multi atrial macro-re-entry circuits in adults with repaired congenital heart disease: entrainment mapping combined with three-dimensional electroanatomic mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1665-1676.
35. Da Costa A., Thévenin J., Roche F., Romeyer-Bouchard C., Abdellaoui L., Messier M., Denis L., Faure E., Gonthier R., Kruszynski G., Pages J.M., Bonijoly S., Lamaison D., Defaye P., Barthélemy J.C., Goultard T., Isaaz K. Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation*. 2006; 114: 1676-1681. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638395.
36. Reithmann C., Hoffmann E., Spitzberger G., Dorwarth U., Gerth A., Remp T., Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000; 21: 565-572.
37. Mohanty S., Mohanty P., Di Biase L., Bai R., Santangeli P., Casella M., Dello Russo A., Tondo C., Themistoclakis S., Raviele A., Rossillo A., Corrado A., Pelargonio G., Forleo G., Natale A. Results from a single-blind, randomized study comparing the impact of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL). *Circulation*. 2013; 127: 1853-1860. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001855.
38. Wazni O., Marrouche N.F., Martin D.O., Gillinov A.M., Saliba W., Saad E., Klein A., Bhargava M., Bash D., Schweikert R., Erciyes D., Abdul-Karim A., Brachman J., Gunther J., Pisano E., Potenza D., Fanelli R., Natale A. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 2479-2483. doi: 10.1161/01.CIR.0000101684.88679.AB
39. Coffey J.O., d'Avila A., Dukkupati S., Danik S.B., Gangireddy S.R., Koruth J.S., Miller M.A., Sager S.J., Eggert C.A., Reddy V.Y. Catheter ablation of scar-related atypical atrial flutter. *Europace*. 2013; 15: 414-419. doi: 10.1093/europace/eus312.
40. Mamchur S.E., Kurilin M.Y. High-amplitude pace mapping increases safety of radiofrequency catheter ablation of parahisian ectopic foci. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 1458-1463. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03515.x.
41. Fan R., Tardos J.G., Almasry I., Barbera S., Rashba E.J., Iwai S. Novel use of atrial overdrive pacing to rapidly differentiate junctional tachycardia from atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 840-844. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.01.011.
42. Khositseth A., Danielson G.K., Dearani J.A., Munger T.M., Porter C.J. Supraventricular tachyarrhythmias in Ebstein anomaly: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128: 826-833. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.012.
43. Bockeria L., Golukhova E., Dadashova M., Revishvili A., Levant A., Bazaev V., Rzaev F., Kakuchaya T. Advantages and disadvantages of one-stage and two-stage surgery for arrhythmias and Ebstein's anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28: 536-540. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.04.047.
44. Scaglione M., Caponi D., Ebrille E., Di Donna P., Di Clemente F., Battaglia A., Raimondo C., Appendino M., Gaita F. Very long-term results of electroanatomic-guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace*. 2014; 16(12): 1800-1807. doi: 10.1093/europace/euu076.
45. Wu J., Deisenhofer I., Ammar S., et al. Acute and long-term outcome after catheter ablation of supraventricular tachycardia in patients after the Mustard or Senning operation for D-transposition of the great arteries. *Europace*. 2014; 16(12): 1800-1807. doi: 10.1093/europace/euu076.
46. Said S.M., Burkhart H.M., Schaff H.V., Cetta F., Driscoll D.J., Li Z., Oliver W.C. Jr, Ammass N.M., Dearani J.A. Fontan conversion: identifying the high-risk patient. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 2115-2121. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2014.01.083.
47. Gutierrez S.D., Earing M.G., Singh A.K., Tweddell J.S., Bartz P.J. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2013; 8: 434-439. doi: 10.1111/chd.12031.
48. Szumowski L., Szufladowicz E., Orczykowski M., Bodalski R., Derejko P., Przybylski A., Urbanek P., Kuśmierczyk M., Koźluk E., Sacher F., Sanders P., Dangel J., Haissaguerre M., Walczak F. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 877-882. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01727.x.
49. Damilakis J., Theocharopoulos N., Perisinakis K., Manios E., Dimitriou P., Vardas P., Gourtsoyannis N. Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001; 104: 893-897.
50. Juneja R., Shah S., Naik N., Kothari S.S., Saxena A., Talwar K.K. Management of cardiomyopathy resulting from incessant supraventricular tachycardia in infants and children.

Indian Heart J. 2002; 54: 176-180.

51. Koyak Z., Harris L., de Groot J.R., Silversides C.K., Oechslin E.N., Bouma B.J., Budts W., Zwinderman A.H., Van Gelder I.C., Mulder B.J.M. Sudden Cardiac Death in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2012; 126: 1944-1954. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104786.

52. Kammeraad J.A.E., van Deurzen C.H.M., Sreeram N., Bink-Boelkens M.Th.E., Ottenkamp J., Helbing W.A. Predictors of Sudden Cardiac Death After Mustard or Senning Repair for Transposition of the Great Arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1095-102. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.073.

53. Sarkar D., Bull C., Yates R., Wright D., Cullen S., Gewillig M., Clayton R., Tunstall A., Deanfield J. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for late arterial switch strategy. *Circulation*. 1999; 100 (Suppl II): II-176-II-181.

54. Puley G., Siu S., Connelly M., Harrison D., Webb G., Williams W.G., Harris L. Arrhythmia and survival in patients 18 years after the Mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 1080-1084.

55. Ruckdeschel E.S., Kay J., Varosy P., Nguyen D.T. Slow Pathway Modification in a Patient with D-Transposition of the Great Arteries and Atrial Switch Procedure. *Card Electrophysiol Clin*. 2016; 8(1): 191-196. doi: 10.1016/j.ccep.2015.10.027.

56. Cheung Y.F., Cheng Y.W., Chau K.T., Yung T.C., Tong K.S. Long-term outcome and cardiac arrhythmias in infants with right atrial isomerism. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004; 42(3): 166-171.

57. Munclinger M.J., Thornton A.S., Schutte D.P., Sliwa K. Fatal potential of supraventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2004; 93(2-3): 335-337. doi :

10.1016/S0167-5273(03)00191-8.

58. Schimpf R., Giustetto C., Eckardt L., Veltmann C., Wolpert C., Gaita F., Breithardt G., Borggrefe M. Prevalence of supraventricular tachyarrhythmias in a cohort of 115 patients with Brugada syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008; 13(3): 266-269. doi: 10.1111/j.1542-474X.2008.00230.x.

59. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., Blomstrom-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J., Abrams D., Bauersfeld U., Brugada R., Drago F., de Groot N., Happonen J.M., Hebe J., Yen Ho S., Marijon E., Paul T., Pfammatter J.P., Rosenthal E. European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013; 15(9): 1337-1382. doi: 10.1093/europace/eut082.

60. Philip Saul J., Kanter R.J.; WRITING COMMITTEE, Abrams D., Asirvatham S., Bar-Cohen Y., Blafox A.D., Cannon B., Clark J., Dick M., Freter A., Kertesz N.J., Kirsh J.A., Kugler J., LaPage M., McGowan F.X., Miyake C.Y., Nathan A., Papagiannis J., Paul T., Pflaumer A., Skanes A.C., Stevenson W.G., Von Bergen N., Zimmerman F. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*. 2016; 13(6): e251-289. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.02.009.

REFERENCES

1. Kantoch M.J. Supraventricular tachycardia in children. *Indian J Pediatr*. 2005; 72(7): 609-619.

2. Averill K.H., Lamb L.E. Electrocardiographic findings in 67,375 asymptomatic subjects. I. Incidence of abnormalities. *Am J Cardiol*. 1960; 6: 76-83.

3. Munger T.M., Packer D.L., Hammill S.C., Feldman B.J., Bailey K.R., Ballard D.J., Holmes D.R. Jr., Gersh B.J. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation*. 1993; 87: 866-873. doi: 10.1161/01.CIR.87.3.866.

4. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015; 17(11): 1601-1687. doi: 10.1093/europace/euv319.

5. Haissaguerre M., Fischer B., Labbe T., Lemertayer P., Monserrat P., d'Ivernois C., Dartigues J.F., Warin J.F. Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathways. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 493-497.

6. Homenko E.A., Mamchur S.E., Bohan N.S., Romanova M.P., Chichkova T.YU. Kateternaya ab-laciya pri sindrome Vol'fa-Parkinsona-Uajta na fone fibrillyacii predserdij. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2017; 1: 15-19. (In Russian).

7. Ammash N.M., Phillips S.D., Hodge D.O., Connolly H.M., Grogan M.A., Friedman P.A., Warnes C.A., Asirvatham S.J. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias

in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 9;154(3):270-274. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.09.028.

8. Pappone C., Vicedomini G., Manguso F., Saviano M., Baldi M., Pappone A., Ciaccio C., Giannelli L., Ionescu B., Petretta A., Vitale R., Cuko A., Calovic Z., Fundaliotis A., Moscaticello M., Tavazzi L., Santinelli V. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014; 130: 811-819. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011154.

9. Cohen M.I., Friedman J.K., Cannon B.C., Davis A.M., Drago F., Janousek J., Klein G.J., Law I.H., Morady F.J., Paul T., Perry J.C., Sanatani S., Tanel R.E. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm*. 2012; 9: 1006-1024.

10. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J., Estes N.A. 3rd, Field M.E., Goldberger Z.D., Hammill S.C., Indik J.H., Lindsay B.D., Olshansky B., Russo A.M., Shen W.K., Tracy C.M., Al-Khatib S.M. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(13): e27-e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.

11. Belhassen B., Rogowski O., Glick A., Viskin S., Ilan M., Rosso R., Eldar M. Radiofrequency ablation of accessory pathways: a 14 year experience at the Tel Aviv Medical Center in 508 patients. *Isr Med Assoc J*. 2007; 9: 265-270.

12. Klein G.J., Prystowsky E.N., Yee R., Sharma A.D.,

- Laupacis A. Asymptomatic Wolff-Parkinson-White. Should we intervene? *Circulation*. 1989; 80: 1902-1905.
13. Steinbeck G. Should radiofrequency current ablation be performed in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993; 16(3 Pt 2): 649-652.
14. Spar D.S., Silver E.S., Hordof A.J., Liberman L. Relation of the utility of exercise testing for risk assessment in pediatric patients with ventricular preexcitation to pathway location. *Am J Cardiol*. 2012; 109: 1011-1014. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.030.
15. Wackel P., Irving C., Webber S., Beerman L., Arora G. Risk stratification in Wolff-Parkinson-White syndrome: the correlation between noninvasive and invasive testing in pediatric patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 1451-1457. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03518.x.
16. Brembilla-Perrot B., Holban I., Houriez P., Claudon O., Beurrier D., Vançon C. Influence of age on the potential risk of sudden death in asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24: 1514-1518.
17. Al-Khatib S.M., Arshad A., Balk E.M., Das S.R., Hsu J.C., Joglar J.A., Page R.L. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: a systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2016; 13: e222-e237. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.017.
18. Klinicheskie rekomendacii po provedeniyu ehlektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoj ablacii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustrojstv. M.: VNOA; 2017. 704 p. (In Russian).
19. Ju W., Yang B., Li M., Zhang F., Chen H., Gu K., Yu J., Cao K., Chen M. Tachycardiomyopathy complicated by focal atrial tachycardia: incidence, risk factors, and long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25(9): 953-957. doi: 10.1111/jce.12428.
20. Luber S., Brady W.J., Joyce T., Perron A.D. Paroxysmal supraventricular tachycardia: outcome after ED care. *Am J Emerg Med*. 2001; 19: 40-42.
21. Lim S.H., Anantharaman V., Teo W.S., Chan W.H. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. *Resuscitation*. 2009; 80: 523-528. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.01.017.
22. Roth A., Elkayam I., Shapira I., Sander J., Malov N., Kehati M., Golovner M. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 489-491.
23. Stec S., Kryński T., Kułakowski P. Efficacy of low energy rectilinear biphasic cardioversion for regular atrial tachyarrhythmias. *Cardiol J*. 2011; 18: 33-38.
24. Neumar R.W., Otto C.W., Link M.S., Kronick S.L., Shuster M., Callaway C.W., Kudenchuk P.J., Ornato J.P., McNally B., Silvers S.M., Passman R.S., White R.D., Hess E.P., Tang W., Davis D., Sinz E., Morrison L.J. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010; 122 (18 Suppl 3): S729-767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970988.
25. Parker M.H., Sanoski C.A. Clinical Pearls in Using Antiarrhythmic Drugs in the Outpatient Setting. *J Pharm Pract*. 2016; 29(1): 77-86. doi: 10.1177/1933719115615878.
26. Higgins A.Y., Waks J.W., Josephson M.E. Influence of Gender on the Tolerability, Safety, and Efficacy of Quinidine Used for Treatment of Supraventricular and Ventricular Arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2015; 116(12): 1845-1851. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.042.
27. Scheinman M.M., Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 1020-1028.
28. Bohnen M., Stevenson W.G., Tedrow U.B., Michaud G.F., John R.M., Epstein L.M., Albert C.M., Koplan B.A. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1661-1666. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.05.017.
29. Ferrero de Loma-Osorio Á., Díaz-Infante E., Macías Gallego A. Spanish Catheter Ablation Registry Collaborators. Spanish Catheter Ablation Registry. 12th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2012). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66: 983-992. doi: 10.1016/j.rec.2013.08.002.
30. Biviano A.B., Bain W., Whang W., Leitner J., Dizon J., Hickey K., Garan H. Focal left atrial tachycardias not associated with prior catheter ablation for atrial fibrillation: clinical and electrophysiological characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 17-27. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03227.x.
31. Spector P., Reynolds M.R., Calkins H., Sondhi M., Xu Y., Martin A., Williams C.J., Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 671-677. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.040.
32. Bastani H., Drca N., Insulander P., Schwieler J., Braunschweig F., Kennebäck G., Sadigh B., Tapanainen J., Jensen-Urstad M. Cryothermal vs. radiofrequency ablation as atrial flutter therapy: a randomized comparison. *Europace*. 2013; 15: 420-428. doi: 10.1093/europace/eus261.
33. Jaïs P., Shah D.C., Haïssaguerre M., Hocini M., Peng J.T., Takahashi A., Garrigue S., Le Métayer P., Clémenty J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation*. 2000; 101: 2928-2934.
34. Delacretaz E., Ganz L.I., Soejima K., Friedman P.L., Walsh E.P., Friedman J.K., Sloss L.J., Landzberg M.J., Stevenson W.G. Multi atrial macro-re-entry circuits in adults with repaired congenital heart disease: entrainment mapping combined with three-dimensional electroanatomic mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1665-1676.
35. Da Costa A., Thévenin J., Roche F., Romeyer-Bouchard C., Abdellaoui L., Messier M., Denis L., Faure E., Gonthier R., Kruszynski G., Pages J.M., Bonijoly S., Lamaison D., Defaye P., Barthélemy J.C., Gouttard T., Isaaz K. Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation*. 2006; 114: 1676-1681. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638395.
36. Reithmann C., Hoffmann E., Spitzberger G., Dorwarth U., Gerth A., Remp T., Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000; 21: 565-572.
37. Mohanty S., Mohanty P., Di Biase L., Bai R., Santangeli P., Casella M., Dello Russo A., Tondo C., Themistoclakis S., Raviele A., Rossillo A., Corrado A., Pelargonio G., Forleo G., Natale A. Results from a single-blind, randomized study comparing the impact of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL). *Circulation*. 2013; 127: 1853-1860. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001855.
38. Wazni O., Marrouche N.F., Martin D.O., Gillinov A.M., Saliba W., Saad E., Klein A., Bhargava M., Bash D., Schweikert R., Erciyes D., Abdul-Karim A., Brachman J., Gunther J., Pisano E., Potenza D., Fanelli R., Natale A. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108: 2479-2483. doi: 10.1161/01.CIR.0000101684.88679.AB
39. Coffey J.O., d'Avila A., Dukkupati S., Danik S.B., Gangireddy S.R., Koruth J.S., Miller M.A., Sager S.J., Eggert C.A., Reddy V.Y. Catheter ablation of scar-related atypical atrial

- flutter. *Europace*. 2013; 15: 414-419. doi: 10.1093/europace/eus312.
40. Mamchur S.E., Kurilin M.Y. High-amplitude pace mapping increases safety of radiofrequency catheter ablation of parahisian ectopic foci. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 1458-1463. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03515.x.
41. Fan R., Tardos J.G., Almasry I., Barbera S., Rashba E.J., Iwai S. Novel use of atrial overdrive pacing to rapidly differentiate junctional tachycardia from atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 840-844. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.01.011.
42. Khositseth A., Danielson G.K., Dearani J.A., Munger T.M., Porter C.J. Supraventricular tachyarrhythmias in Ebstein anomaly: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128: 826-833. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.012.
43. Bockeria L., Golukhova E., Dadasheva M., Revishvili A., Levant A., Bazaev V., Rzaev F., Kakuchaya T. Advantages and disadvantages of one-stage and two-stage surgery for arrhythmias and Ebstein's anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28: 536-540. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.04.047.
44. Scaglione M., Caponi D., Ebrille E., Di Donna P., Di Clemente F., Battaglia A., Raimondo C., Appendino M., Gaita F. Very long-term results of electroanatomic-guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace*. 2014; 16(12): 1800-1807. doi: 10.1093/europace/euu076.
45. Wu J., Deisenhofer I., Ammar S., et al. Acute and long-term outcome after catheter ablation of supraventricular tachycardia in patients after the Mustard or Senning operation for D-transposition of the great arteries. *Europace*. 2014; 16(12): 1800-1807. doi: 10.1093/europace/euu076.
46. Said S.M., Burkhart H.M., Schaff H.V., Cetta F., Driscoll D.J., Li Z., Oliver W.C. Jr, Ammass N.M., Dearani J.A. Fontan conversion: identifying the high-risk patient. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 2115-2121. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.083.
47. Gutierrez S.D., Earing M.G., Singh A.K., Tweddell J.S., Bartz P.J. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2013; 8: 434-439. doi: 10.1111/chd.12031.
48. Szumowski L., Szuffadowicz E., Orczykowski M., Bodalski R., Derejko P., Przybylski A., Urbanek P., Kuśmierczyk M., Koźluk E., Sacher F., Sanders P., Dangel J., Haissaguerre M., Walczak F. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 877-882. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01727.x.
49. Damilakis J., Theoharopoulos N., Perisinakis K., Manios E., Dimitriou P., Vardas P., Gourtsoyannis N. Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation*. 2001; 104: 893-897.
50. Juneja R., Shah S., Naik N., Kothari S.S., Saxena A., Talwar K.K. Management of cardiomyopathy resulting from incessant supraventricular tachycardia in infants and children. *Indian Heart J*. 2002; 54: 176-180.
51. Koyak Z., Harris L., de Groot J.R., Silversides C.K., Oechslin E.N., Bouma B.J., Budts W., Zwinderman A.H., Van Gelder I.C., Mulder B.J.M. Sudden Cardiac Death in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2012; 126: 1944-1954. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104786.
52. Kammeraad J.A.E., van Deurzen C.H.M., Sreeram N., Bink-Boelkens M.Th.E., Ottenkamp J., Helbing W.A. Predictors of Sudden Cardiac Death After Mustard or Senning Repair for Transposition of the Great Arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1095-102. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.073.
53. Sarkar D., Bull C., Yates R., Wright D., Cullen S., Gewillig M., Clayton R., Tunstall A., Deanfield J. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for late arterial switch strategy. *Circulation*. 1999; 100 (Suppl II): II-176-II-181.
54. Puley G., Siu S., Connelly M., Harrison D., Webb G., Williams W.G., Harris L. Arrhythmia and survival in patients 18 years after the Mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 1080-1084.
55. Ruckdeschel E.S., Kay J., Varosy P., Nguyen D.T. Slow Pathway Modification in a Patient with D-Transposition of the Great Arteries and Atrial Switch Procedure. *Card Electrophysiol Clin*. 2016; 8(1): 191-196. doi: 10.1016/j.ccep.2015.10.027.
56. Cheung Y.F., Cheng Y.W., Chau K.T., Yung T.C., Tong K.S. Long-term outcome and cardiac arrhythmias in infants with right atrial isomerism. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004; 42(3): 166-171.
57. Munclinger M.J., Thornton A.S., Schutte D.P., Sliwa K. Fatal potential of supraventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2004; 93(2-3): 335-337. doi: 10.1016/S0167-5273(03)00191-8.
58. Schimpf R., Giustetto C., Eckardt L., Veltmann C., Wolpert C., Gaita F., Breithardt G., Borggrefe M. Prevalence of supraventricular tachyarrhythmias in a cohort of 115 patients with Brugada syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008; 13(3): 266-269. doi: 10.1111/j.1542-474X.2008.00230.x.
59. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G., Blomstrom-Lundqvist C., Deanfield J., Janousek J., Abrams D., Bauersfeld U., Brugada R., Drago F., de Groot N., Happonen J.M., Hebe J., Yen Ho S., Marijon E., Paul T., Pfammatter J.P., Rosenthal E. European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013; 15(9): 1337-1382. doi: 10.1093/europace/eut082.
60. Philip Saul J., Kanter R.J.; WRITING COMMITTEE, Abrams D., Asirvatham S., Bar-Cohen Y., Blafox A.D., Cannon B., Clark J., Dick M., Freter A., Kertesz N.J., Kirsh J.A., Kugler J., LaPage M., McGowan F.X., Miyake C.Y., Nathan A., Papagiannis J., Paul T., Pflaumer A., Skanes A.C., Stevenson W.G., Von Bergen N., Zimmerman F. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: Developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm*. 2016; 13(6): e251-289. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.02.009.

Для цитирования: С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, Т.Ю. Чичкова, М.П. Романова. Подходы к ведению больных с высоким риском внезапной смерти с наджелудочковыми тахиаритмиями: обзор рекомендаций. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 117-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-117-128

To cite: S.E. Mamchur, E.A. Khomenko, T.Y. Chichkova, M.P. Romanova. Management approaches for patients with supraventricular tachycardias and high risk of sudden cardiac death: a review of current guidelines. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (3): 117-128. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-117-128



УДК 616.13-089

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-129-133

УСПЕШНОЕ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ПРАВОЙ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ (ЭЛЕКТРОДЫ ДЛЯ ВРЕМЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ МИОКАРДА)

К.А. Козырин , А.В. Сотников, К.В. Баковский, Ю.Н. Неверова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ул. Сосновый бульвар 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Данный клинический случай демонстрирует успешное применение торакоскопической техники для удаления инородных тел верхней полой вены и правой плевральной полости (электроды для временной стимуляции миокарда).

Резюме

Данный клинический случай демонстрирует возможность удаления инородного тела верхней полой вены торакоскопическим способом. В данном случае инородное тело ВПВ сопровождал тромбоз – что не позволило применить эндоваскулярную экстракцию. Торакоскопическое удаление позволило извлечь инородное тело с минимальной инвазией и травматичностью. Это позволяет рассматривать данный метод как безопасный для подобных пациентов. Учитывая низкую распространенность данного типа осложнений и прекрасный послеоперационный результат – следует рассматривать торакоскопическое удаление как один из вариантов возможной тактики ведения пациентов с такими осложнениями.

Ключевые слова Инородное тело • Верхняя полая вена • Торакоскопическое удаление

Поступила в редакцию: 05.07.18; поступила после доработки: 09.08.18; принята к печати: 17.08.18

SUCCESSFUL THORACOSCOPIC RETRIEVAL OF FOREIGN BODIES FROM THE SUPERIOR VENA CAVA AND RIGHT PLEURAL CAVITY (TEMPORARY PACING ELECTRODES)

K.A. Kozyrin , A.V. Sotnikov, K.V. Bakovsky, Yu.N. Neverova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The clinical case presents a successful thoracoscopic removal of foreign bodies from the superior vena cava and right pleural cavity (temporary pacing electrodes).

Abstract

We report herein, successful thoracoscopic management of a patient who had a foreign body in the superior vena cava. Foreign body in the superior vena cava in this patient was accompanied by thrombosis, thus limiting the use of endovascular extraction. The impacted foreign body was successfully removed by minimally invasive thoracoscopic approach without any major or minor traumas. This clinical case proved that thoracoscopic removal is a safe alternative in this group of patients. Given the low prevalence of this type of complications and excellent postoperative outcome, thoracoscopic removal should be considered as one of the routine management approaches to treat patients with these complications.

Keywords Foreign body • Superior vena cava • Thoracoscopic removal

Список сокращений

ВПВ – верхняя полая вена

ЭКС – электрокардиостимулятор

Для корреспонденции: Козырин Кирилл Александрович, e-mail: kozirin@list.ru, тел. +7(923)612-63-10; адрес: 650002, Кемерово, ул. Сосновый бульвар 6

Corresponding author: Kozyrin Kirill A., phone: e-mail: kozirin@list.ru, tel. +7(923)612-63-10; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

Введение

Инородные тела сердца и крупных магистральных сосудов являются редкими и, в то же время, жизнеугрожающими осложнениями [1]. Чаще всего, такого рода осложнения носят ятрогенный характер. В клинической практике подобные случаи встречаются довольно редко, поэтому не существует определенной стандартной стратегии и операционной техники для пациентов с данной патологией. Развитие новых хирургических методик позволяет применять их и для устранения осложнений такого рода с минимальной инвазивностью. Данное сообщение представляет собой описание успешной торакоскопической экстракции инородного тела из просвета верхней полой вены (ВПВ) и плевральной полости.

Клинический случай

Пациент 68 лет поступил в отделение кардиохирургии. Из анамнеза было известно, что более полутора лет назад пациент перенес маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии и аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии по поводу ишемической болезни сердца. Послеоперационный период протекал без особенностей. Однако, удалить, даже со значительным усилием, предсердные эпикардиальные электроды временного электрокардиостимулятора (ЭКС) (MCE Temporary Pacing Wire Myocardial Adult Quadpolar 250 cm Blue/White, MCE, Netherlands) полностью не удалось, и часть их была оставлена в полости перикарда. Через 10 дней после операции, пациент с нормотермией и адекватными показателями «белой крови» был выписан.

Впоследствии, через год после операции, у пациента развилась симптоматика вторичного позднего послеоперационного сепсиса, стафилококковой этиологии (*Staph. pseudointermedius*) гиперэргический вариант, хроническое течение. Септикопиемия. Дисцит L_{II-III} с формированием натечника на этом уровне. Абсцессы m.psoas с обеих сторон. По данному поводу пациент был обследован в отделении гнойной хирургии по месту жительства, где, в дальнейшем, ему проводилась санация гнойных очагов.

Спустя 1 год и 8 месяцев после коронарного шунтирования повторно госпитализирован в отделение кардиохирургии по поводу рецидивирующей клиники сепсиса. Пациент поступил с лихорадкой 38,0°C, лейкоцитозом до $15 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильным сдвигом и умеренной анемией. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и средостения, по результатам которого выявлена дислокация отрезка эпикардиального электрода временной ЭКС из полости перикарда в просвет ВПВ (экстраперикардиальная часть) с её тромбозом (Рис. 1), причём имелась короткая часть электрода (порядка 1 см), расположенная паравазально. Второй электрод был верифици-

рован в правой плевральной полости, париеетально в проекции 8 межреберья.

Пациент в течение недели получал антибиотикотерапию в виде внутривенных инфузий раствора ванкомицина до достижения нормотермии и регресса клиники сепсиса по лабораторным показателям. Гемодинамика была стабильной. Пациент обсужден на мультидисциплинарном консилиуме (кардиохирург, рентгенхирург, анестезиолог), где было принято решение о срочной операции. Ограничением для применения эндоваскулярных технологий было наличие тромбоза в зоне инородного тела, в связи с чем имелся высокий риск эмболизации.

С учетом особенностей хода операции КШ (открывалась и дренировалась правая плевральная полость), было решено провести торакоскопию справа для оценки спаечного процесса в правой плевральной полости и техническую возможность удаления эпикардиальных электродов временной ЭКС торакоскопически или через миниторакотомию.

В операционной был использован однолёгочный режим вентиляции слева. 10-мм торакопорт для камеры был установлен по передней подмышечной линии в 4-м межреберье. Два 5-мм торакопорта были установлены в 3-м и 5-м межреберьях по средней подмышечной линии. Использовалась инсуффляция CO₂ в правую плевральную полость с давлением порядка 5 мм на весь период операции.

Спаечный процесс имел место быть, однако спайки были рыхлыми, что позволило провести тотальный пневмолиз тупым способом и электрокоагуляцией (Рис. 2).

Один из электродов обнаружен в предполагаемой зоне плевральной полости, в напластованиях фибрина (Рис. 3). Он был извлечён без технических сложностей.



Рисунок 1. МСКТ органов грудной клетки и средостения. Инородное тело ВПВ с тромбозом ВПВ, временной вены (эпикардиальный электрод временной ЭКС)

Figure 1. Chest and mediastinum MSCT. The foreign body in the superior vena cava with SVC and jugular vein thrombosis (temporary pacing epicardial electrode)

Второе инородное тело было запланировано удалить за выступающий паравазально свободный конец. Область его стояния в верхней полой вене была инфильтрирована и выполнена спайками. Выделение верхней полой вены было начато с области ярёмной вены в проксимальном направлении. Последовательно удалось мобилизовать переднюю стенку верхней полой вены, затем боковую стенку аорты, где и был обнаружен инкапсулированный конец электрода. Учитывая наличие тромбоза в ВПВ, а так же небольшой поперечник инородного тела, кисетный шов вокруг перфорационного отверстия не накладывался. Электрод был извлечен тракционно, кровотечения, при этом, не последовало (Рис. 4).

В плевральной полости был оставлен один дренаж. Длительность вмешательства составила 30 минут. С учётом использования миорелаксантов среднего действия при анестезиологическом пособии, пациент был экстубирован на операционном столе (Fast Track). Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан на 5 сутки с нормотермией и без антибиотикотерапии, изменения в общем анализе крови отсутствовали (лейкоциты – $5,1 \times 10^9/\text{л}$). В средне-отдаленном периоде наблюдения (6 месяцев) явления сепсиса не рецидивировали.

Обсуждение

Инородные тела сердца и магистральных сосудов в современной клинической практике встречаются довольно редко [1]. Данные осложнения носят, в большинстве случаев, ятрогенный характер [13]. Чаще всего, это изделия медицинского назначения (части эндоваскулярных проводников, катетеров, операционный материал). Со временем, с улучшением технологий производства, количество подобных сообщений снизилось и, в настоящее время, они носят казуистический характер [5]. В данном случае, речь идет об эпикардиальных

электродах временной ЭКС, которые не вызывают проблем с их удалением, однако в исключительных случаях, например, при технических погрешностях закрытия раны (незапланированная фиксация электрода) или при установке самих электродов (петлеобразование), такие ситуации могут возникнуть.

Исходя из механических характеристик, подобное инородное тело (линейная жесткая структура) можно сравнить по «поведению» со швейной иглой [2, 3]. Данные о миграции таких тел широко описаны в литературе начиная с 70-х годов [7, 10, 11]. В представленном клиническом случае имеет место подтвержденная миграция отрезка временного электрода из полости перикарда в просвет верхней полой вены, а также из полости перикарда в плевральную полость, что и явилось причиной инфекционных осложнений у пациента.

Ряд авторов подчеркивает, что показания к удалению любых инородных тел абсолютные и выжидательная тактика ведения пациента недопустима [8, 9].

По мнению многих авторов, не имеет значения отсутствие клинической картины и срок после

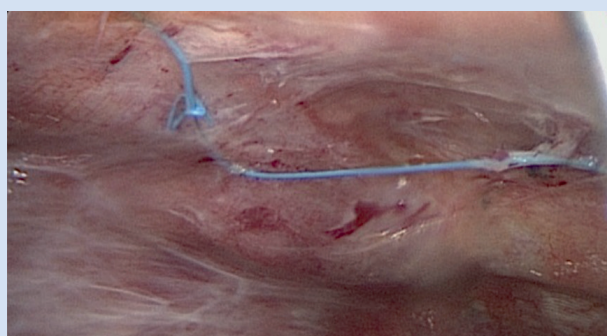


Рисунок 3. Интраоперационная картина. Инородное тело правой плевральной полости (эпикардиальный электрод)
Figure 3. Intraoperative view. Foreign body in the right pleural cavity (epicardial electrode)

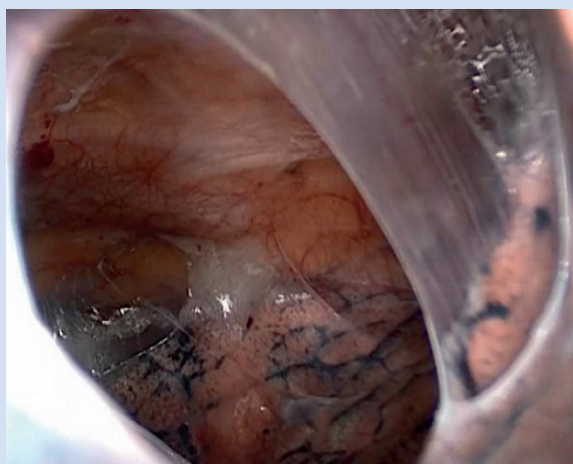


Рисунок 2. Интраоперационная картина. Выраженный спаечный процесс в правой плевральной полости
Figure 2. Intraoperative view. Significant adhesion process in the right pleural cavity

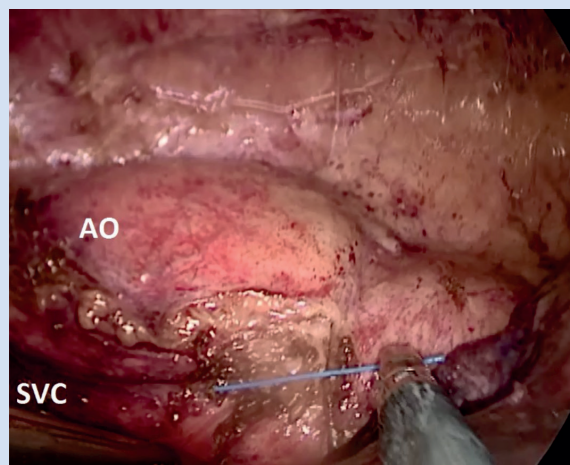


Рисунок 4. Интраоперационная картина. Извлечение инородного тела верхней полой вены (эпикардиальный электрод)

Figure 4. Intraoperative view. Removal of the foreign body from the superior vena cava (epicardial electrode).

Note: Ao – aorta, SVC – superior vena cava

эпизода эмболии. Операцию необходимо выполнять во всех случаях [6].

Довольно широко описаны случаи экстракции инородных тел полостей сердца и магистральных сосудов эндоваскулярными методами, что является наименее инвазивным методом [14, 15]. Однако, наличие тромбоза ВПВ и риск эмболизации исключал возможность эндоваскулярного вмешательства.

Торакоскопия в данном случае может являться альтернативным методом открытому вмешательству. Отличная визуализация, минимальная инвазивность, возможность использования в гибридных операционных (параллельное использование рентгеноскопии в случае рентгенконтрастных инородных тел) делают данный подход довольно привлекательным [4, 16]. Торакоскопическое вмешательство по сравнению со стернотомией обеспечит пациенту более короткий период искусственной вентиляции лёгких, интенсивной терапии, мень-

ший риск раневых осложнений, короткий реабилитационный период, особенно у пожилых больных.

Заключение

Данный случай демонстрирует возможности применения торакоскопического метода удаления инородных тел средостения (ВПВ и плевральной полости).

Конфликт интересов

К.А. Козырин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Сотников заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Баковский заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Н. Неверова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Козырин Кирилл Александрович, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Сотников Антон Валерьевич, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Баковский Кирилл Владиславович, врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Неверова Юлия Николаевна, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

Author Information Form

Kozyrin Kirill A., MD, PhD, cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Sotnikov Anton V., MD, cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Bakovsky Kirill V., MD, cardiovascular surgeon, PhD student at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Neverova Yulia N., MD, cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ККА – написание статьи, редактирование и утверждение окончательной версии;
САВ – написание статьи;
БКВ – написание статьи;
НЮН – написание статьи.

Author Contribution Statement

ККА – manuscript writing, revision and approval of the final manuscript;
SAV – manuscript writing;
BKV – manuscript writing;
NYuN – manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малая медицинская энциклопедия в 6-ти т. Т. 2.: Грудь – Кюммеля болезнь (Инородные тела). Гл.ред. В. И. Покровский. М.: Сов. энциклопедия, 1991. с. 281-286.

2. Локшина К.А., Пыльцов И.М., Смольянинова Н.С. Инородные тела (иглы) сердца. Грудная хирургия. 1966; 8(1):97-8.

3. Крылов Н.Л., Тихонов Ф.И., Антух А.И., Онуфриевич А.А. Удаление швейной иглы из сердца. Хирургия. 1971; 47(2):136.

4. Колкин Я.Г., Ступаченко О.Н., Высоцкий А.Г.,

Ступаченко Д.О. Видеоассистированные торакальные операции в диагностике и лечении внутригрудной патологии. Украинский журнал хирургии. 2012; 4 (19): 118-120.

5. Королев С.В., Гуляева О.Н., Мазанов М.Х., Нелидов Д.В., Ненасева О.Ю., Водясов В.Д. и др. Современные медицинские технологии и проблема ятрогении: уникальное клиническое наблюдение в кардиохирургии. РМЖ. 2000; 17: 694-697.

6. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. Ред. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2008. с. 629-643.

7. LeMaire S.A., Wall M.J., Mattox K.L. Needle embolus causing cardiac puncture and chronic constrictive pericarditis. Ann Thorac Surg. 1998; 65:1786-7.

8. Actis Dato G.M., Aidala E., Zattera G.F. Foreign bodies in the heart: surgical or medical therapy? Ann Thorac Surg. 1999; 68(1):291-2.

9. Golkar R.M., Bryant H.H., Ghahramani A.R., et al. Bullet embolization to the heart: Report of a case and review of the literature on indications for removal of intracardiac foreign bodies. J cardiovasc Surg. 1975; 16:327-330.

10. McCormack P.M., Knapper W.H. Unusual foreign body pathway to the heart. JAMA. 1977; 238(19):2016.

11. Yalcin S., Karnak I., Ciftci A.O., Senocak M.E. An unusual penetrating injury in an infant: straight-pin migration from the back to the stomach. J Pediatr Surg. 2006; 41: 1332-1334.

12. Surov A., Buerke M., John E., Kosling S., Spielmann R.P., Behrmann C. Intravenous port catheter embolization: mechanisms, clinical features, and management. Angiology. 2008;59(1):90-97.

13. Khadim M.F., Leonard D., Moorehead R.A., Hill C. Back to basics: iatrogenic intravenous cannula embolus. Ann R Coll Surg Engl. 2013;95(7):110-11.

14. Narasimhan R.L., Sehgal I.S., Dhooria S., Aggarwal A.N., Behera D., Agarwal R. Removal of Intrapleural Foreign Body by Medical Thoracoscopy: Report of Two Cases and a Systematic Review of the Literature. J Bronchology Interv Pulmonol. 2017 Jul;24(3):244-249.

15. Ranjan A., Dhua A.K., Maddur S., Kandasamy D., Kashyap L. Thoracoscopic removal of an intrapulmonary foreign body in a child. Asian J Endosc Surg. 2016 Aug;9(3):215-7.

16. Khalil M.W., Khan T., Gower S., Loubani M. Removal of a bullet in the pericardial cavity by video-assisted thoracoscopic surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Aug;15(2):297-8.

REFERENCES

1. Malaya medicinskaya ehnciklopediya v 6-ti t. T. 2.: Grud' – Kyummelya bolezni' (Inorodnye tela). Gl.red. V. I. Pokrovskij. Moscow: Sov. ehnciklopediya, 1991. s. 281-286. (In Russian).

2. Lokshina K.A., Pyl'cov I.M., Smol'yaninova N.S. Inorodnye tela (igly) serdca. Grudnaya hirurgiya. 1966; 8(1):97-8. (In Russian).

3. Krylov N.L., Tihonov F.I., Antuh A.I., Onufrievich A.A. Uдалenie shvejnoj igly iz serdca. Hirurgiya. 1971; 47(2):136. (In Russian).

4. Kolkin YA.G., Stupachenko O.N., Vysockij A.G., Stupachenko D.O. Videoassistirovannye torakal'nye operacii v diagnostike i lechenii vnutrigrudnoj patologii. Ukrainskij zhurnal hirurgii. 2012; 4 (19): 118-120. (In Russian).

5. Korolev S.V., Gulyaeva O.N., Mazanov M.H., Nelidov D.V., Nenasheva O.Yu., Vodyasov V.D. i dr. Sovremennye medicinskie tekhnologii i problema yatrogenii: unikal'noe klinicheskoe nablyudenie v kardiohirurgii. RMZH. 2000; 17: 694-697. (In Russian).

6. Rukovodstvo po rentgenendovaskulyarnoj hirurgii serdca i sosudov. Red. Bokeriya L.A., Alekseyan B.G. Moskva: NCSSKH im. A.N. Bakuleva; 2008. s. 629-643. (In Russian).

7. LeMaire S.A., Wall M.J., Mattox K.L. Needle embolus causing cardiac puncture and chronic constrictive pericarditis. Ann Thorac Surg. 1998; 65:1786-7.

8. Actis Dato G.M., Aidala E., Zattera G.F. Foreign bodies in the heart: surgical or medical therapy? Ann Thorac Surg. 1999; 68(1):291-2.

9. Golkar R.M., Bryant H.H., Ghahramani A.R., et al. Bullet

embolization to the heart: Report of a case and review of the literature on indications for removal of intracardiac foreign bodies. J cardiovasc Surg. 1975; 16:327-330.

10. McCormack P.M., Knapper W.H. Unusual foreign body pathway to the heart. JAMA. 1977; 238(19):2016.

11. Yalcin S., Karnak I., Ciftci A.O., Senocak M.E. An unusual penetrating injury in an infant: straight-pin migration from the back to the stomach. J Pediatr Surg. 2006; 41: 1332-1334.

12. Surov A., Buerke M., John E., Kosling S., Spielmann R.P., Behrmann C. Intravenous port catheter embolization: mechanisms, clinical features, and management. Angiology. 2008;59(1):90-97.

13. Khadim M.F., Leonard D., Moorehead R.A., Hill C. Back to basics: iatrogenic intravenous cannula embolus. Ann R Coll Surg Engl. 2013;95(7):110-11.

14. Narasimhan R.L., Sehgal I.S., Dhooria S., Aggarwal A.N., Behera D., Agarwal R. Removal of Intrapleural Foreign Body by Medical Thoracoscopy: Report of Two Cases and a Systematic Review of the Literature. J Bronchology Interv Pulmonol. 2017 Jul;24(3):244-249.

15. Ranjan A., Dhua A.K., Maddur S., Kandasamy D., Kashyap L. Thoracoscopic removal of an intrapulmonary foreign body in a child. Asian J Endosc Surg. 2016 Aug;9(3):215-7.

16. Khalil M.W., Khan T., Gower S., Loubani M. Removal of a bullet in the pericardial cavity by video-assisted thoracoscopic surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Aug;15(2):297-8.

Для цитирования: К.А. Козырин, А.В. Сотников, К.В. Баковский, Ю.Н. Неверова. Успешное торакоскопическое удаление инородных тел верхней полой вены и правой плевральной полости (электроды для временной стимуляции миокарда). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 129-133. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-129-133

To cite: K.A. Kozyrin, A.V. Sotnikov, K.V. Bakovsky, Yu.N. Neverova. Successful thoracoscopic retrieval of foreign bodies from the superior vena cava and right pleural cavity (temporary pacing electrodes). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (3): 129-133. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-129-133



УДК 616.12-089.82

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-134-139

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ВАЛЬВУЛОПЛАСТИКА У ПАЦИЕНТКИ С КРИТИЧЕСКИМ МИТРАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ И МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Р.С. Тарасов¹ ✉, А.В. Протопопов², Н.С. Бокхан¹, О.А. Нагирняк¹,
И.Н. Сизова¹, В.И. Ганюков¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, 3а, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Основные положения

- Представлен уникальный клинический случай эндоваскулярной коррекции критического митрального стеноза ревматического генеза, осложненного декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью и массивным тромбозом левого предсердия у неоперабельной пациентки.
- Сделано заключение о целесообразности выбранной тактики лечения, несмотря на крайне высокий риск осложнений и техническую сложность выполненного по жизненным показаниям вмешательства.

Резюме

Представлен случай эндоваскулярной коррекции критического митрального стеноза ревматического генеза, осложненного декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью и массивным тромбозом левого предсердия. С учетом клинического статуса больной пациентка была признана неоперабельной. Несмотря на крайне высокий риск эндоваскулярного вмешательства, больной по жизненным показаниям с использованием интракардиальной и трансторакальной эхокардиографии выполнена баллонная митральная вальвулопластика. Проведен анализ технических и клинических аспектов вмешательства и его результатов в течение госпитального периода наблюдения и спустя 9 месяцев после операции. Сделано заключение о целесообразности выбранной тактики лечения.

Ключевые слова

Критический стеноз митрального клапана • Баллонная митральная вальвулопластика • Застойная сердечная недостаточность • Массивный тромбоз левого предсердия

Поступила в редакцию: 26.01.18; поступила после доработки: 02.03.18; принята к печати: 15.03.18

ENDOVASCULAR VALVULOPLASTY IN A PATIENT WITH CRITICAL MITRAL STENOSIS AND MASSIVE LEFT ATRIAL THROMBOSIS

R.S. Tarasov¹ ✉, A.V. Protopopov², N.S. Bokhan¹, O.A. Nagirnyak¹, I.N. Sizova¹, V.I. Ganyukov¹

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ²Regional Public Healthcare Institution "Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital", 3a, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Highlights

- A unique clinical case of endovascular repair of critical mitral stenosis of rheumatic genesis complicated by decompensated congestive heart failure and massive left atrial thrombosis in an inoperable patient is presented.
- Despite extremely high risk of complications and the technical complexity of the intervention performed according to the vital signs, the chosen surgical strategy was life-saving for the critically ill patient.

Abstract

We are presenting a case of endovascular repair of critical mitral stenosis of rheumatic genesis complicated by decompensated congestive heart failure and

Для корреспонденции: Тарасов Роман Сергеевич, e-mail: roman.tarasov@mail.ru, тел. +7-923-526-0446; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновский бульвар, 6

Corresponding author: Tarasov Roman S., e-mail: roman.tarasov@mail.ru, tel. +7-923-526-0446; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnovy Blvd.

massive thrombosis of the left atrium. According to the clinical status of the patient, the patient was found to be inoperable. Despite the extremely high risk of endovascular intervention, the patient underwent balloon mitral valvuloplasty using intracardial and transthoracic echocardiography. The analysis of technical and clinical aspects of the intervention and its results during the in-hospital period and a 9-month follow-up was performed. We concluded on the appropriateness of the chosen treatment strategy.

Keywords

Critical mitral valve stenosis • Balloon mitral valvuloplasty • Congestive heart failure • Massive thrombosis of the left atrium

Список сокращений

БВП – баллонная вальвулопластика	ОБВ – общая бедренная вена
ЛП – левое предсердие	СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
МК – митральный клапана	ТСП – транссептальная пункция
МПП – межпредсердная перегородка	ЭхоКГ – эхокардиография
МС – митральный стеноз	

Введение

Ревматический кардит является наиболее частой причиной митрального стеноза (МС). Ревматический процесс приводит к утолщению и кальцификации створок, сращению комиссур и хорд или их комбинации. При уменьшении площади отверстия вследствие ревматического процесса кровотока из левого предсердия в левый желудочек создает градиент давления. Этот диастолический трансмитральный градиент является фундаментальным проявлением МС и приводит к повышению давления в левом предсердии (ЛП), что отражается на кровотоке в легочных венах [1]. МС характеризуется снижением сердечного выброса, развитием легочной гипертензии и прогрессирующим нарастанием симптомов застойной сердечной недостаточности вплоть до отека легких.

Баллонная вальвулопластика (БВП) остается методом выбора для лечения пациентов с тяжелым стенозом митрального клапана (МК) при подходящей анатомии порока [2]. Предиктором успеха эндоваскулярной процедуры является отсутствие грубой деформации клапанного аппарата с сохранением подвижности створок. Тем не менее, митральная вальвулопластика широко используется и при тяжелых структурных изменениях МК. Особую актуальность, в силу своей малой инвазивности, технология БВП МК приобретает у пациентов высокого хирургического риска, в пожилом возрасте, при тяжелой декомпенсации симптомов сердечной недостаточности, а также при беременности [3].

Одним из главных противопоказаний к выполнению БВП МК является тромбоз ЛП, выявляемый по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). Выполнение митральной вальвулопластики при наличии тромбоза ЛП сопровождается высоким риском дислокации тромботических масс с развитием эмбо-

лии сосудов головного мозга и развитием острого нарушения мозгового кровообращения. Нередко назначение антикоагулянтов позволяет достичь лизиса тромба [4–6]. Между тем, в ряде случаев БВП МК может являться жизнеспасующей технологией для пациентов крайне высокого риска и декомпенсацией клинического статуса, когда отсутствует возможность отсрочки вмешательства, связанной с необходимостью назначения антикоагулянтной терапии для лизиса тромба в ЛП, или когда антикоагулянтная терапия не может быть назначена.

В данной статье представлен случай транскатетерного лечения пациентки с критическим МС, осложненным декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью и массивным тромбозом левого предсердия при противопоказаниях к назначению антикоагулянтной терапии и отсрочке операции. До включения в исследование пациентка подписала письменное информированное согласие.

Клинический случай транскатетерной коррекции критического митрального стеноза у пациентки с тромбозом левого предсердия

Пациентка 60 лет поступила в клинику с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности на фоне ревматической болезни сердца с поражением митрального и аортального клапанов, относительной недостаточности трикуспидального клапана, постоянной формы фибрилляции предсердий, кардиального цирроза печени (класс «С» по Чайлд-Пью) с варикозным расширением вен пищевода 2–3 степени, печеночной энцефалопатии 1 степени, гепатоцеллюлярной недостаточности 1–2 степени. Поводом к госпитализации стало прогрессирование недостаточности кровообращения с одышкой при минимальной физической нагрузке, явления сердечной астмы в горизонтальном положении,

нарастание отеков нижних конечностей (функциональный класс IV, NYHA).

При записи электрокардиограммы: ритм синусовый, 100 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, умеренные нарушения процессов реполяризации перегородки, удлиннен интервал QT (0,44 мсек.). По результатам ЭхоКГ имело место снижение сократительной способности левого желудочка с фракцией выброса 43%, дилатация ЛП до 5,5 см с тромбозом, дилатация правого предсердия (6 на 7,8 см), правый желудочек (3,7 см), конечный диастолический и систолический размер левого желудочка – 4,7 и 3,7 см соответственно. Отмечен фиброз створок МК с ограничением подвижности створок. Площадь открытия МК составила 0,3 см². Регургитация на МК не выявлена. Максимальная скорость потока – 274 см/сек., средняя – 168 см/сек. Максимальный градиент на МК 30 мм рт. ст., средний – 15 мм рт. ст. Имел место гемодинамически не значимый аортальный стеноз с максимальным градиентом 26 мм рт. ст. На трехстворчатом клапане выявлена регургитация 2–3 степени. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 72 мм рт. ст. (примерно 60% от системного артериального давления).

С учетом недостаточно оптимальной визуализации ЛП при помощи трансторакальной ЭхоКГ и невозможности выполнения чреспищеводной ЭхоКГ (риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода) пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография сердца, по данным которой сердце увеличено в размерах преимущественно за счет правых отделов. МК двухстворчатый. Размеры фиброзного кольца в двухкамерной проекции 39 мм, в четырехкамерной 31 мм. Отмечен единичный кальцинат 2*1 мм одной из створок МК. По задней стенке левого предсердия визуализируется протяженный, частично кальцинированный тромб размерами около 100*44*65 мм, распространяющийся вплоть до устьев легочных вен. Данных за наличие кальциноза и атеросклероза коронарных артерий получено не было.

На ЭКГ – ритм фибрилляции предсердий с частотой от 68 до 125 в минуту, электрическая ось сердца отклонена вправо, признаки гипертрофии и дилатации правого желудочка.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в динамике отмечается нарастание венозного застоя до второй степени и расширение границ сердца.

С учетом степени декомпенсации сердечной недостаточности с явлениями сердечной астмы и кардиального цирроза печени с варикозным расширением вен пищевода, пациентка признана не толерантной к кардиохирургической операции. Принимая во внимание наличие критического МС с площадью открытия 0,3 см², медикаментозное ле-

чение не могло оказать значимого влияния на прогноз. В силу тяжести состояния, не позволяющей отложить выполнение операции, а также учитывая противопоказания к назначению не прямых антикоагулянтов, несмотря на наличие тромбоза ЛП, было принято решение о выполнении БВП МК по жизненным показаниям.

Операция выполнялась в катетеризационной лаборатории при использовании тотальной внутривенной анестезии и искусственной вентиляции легких. С целью визуализации для транссептальной пункции (ТСП) и выполнения БВП, использовали датчик интракардиальной ЭхоКГ, который был установлен в правое предсердие через общую бедренную вену (ОБВ) слева. Применение интракардиальной ЭхоКГ позволило получить качественную визуализацию межпредсердной перегородки (МПП) и тромба в ЛП (Рис. 1). С использованием в качестве доступа ОБВ справа, была выполнена ТСП, во время которой для профилактики эмболизации церебральных артерий фрагментами тромба осуществлялась наружная компрессия сонных артерий с двух сторон. В полость ЛП установлен проводник, по которому в ЛП проведен катетер с управляемым кончиком. Через этот катетер в левый желудочек и восходящую аорту был установлен гидрофильный проводник длиной 180 см.

По проводнику, установленному через ОБВ справа, МПП, ЛП, левый желудочек, в аорту был заведен баллонный катетер для вальвулопластики диаметром 20 мм и длиной 60 мм. Двукратно выполнена дилатация баллона давлением 4 атмосферы (Рис. 2).

Далее двукратная дилатация МС проведена с использованием баллонного катетера диаметром

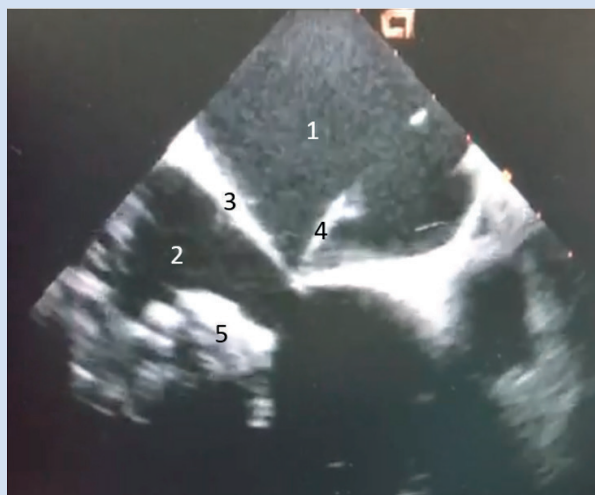


Рисунок. 1. Интраоперационная визуализация при помощи интракардиальной ЭхоКГ

Примечания: 1 – правое предсердие; 2 – левое предсердие; 3 – межпредсердная перегородка; 4 – кончик иглы для транссептальной пункции (упирается в межпредсердную перегородку); 5 – массивный тромб в левом предсердии;

Figure 1. Intracardiac echocardiography intraoperative imaging
Note: 1 - right atrium; 2 - left atrium; 3 - interatrial septum; 4 - the needle for transseptal puncture (targeting on the interatrial septum); 5 - massive thrombus in the left atrium.

25 мм и длиной 60 мм давлением 4 атм. (Рис. 3).

Интраоперационно эффективность БВП была оценена при помощи трансторакальной ЭхоКГ. Отмечено возрастание площади открытия МК с 0,3 см² до 1,3–1,5 см².

После контроля адекватности уровня гипокоагуляции интрадьюсеры из ОБВ справа и слева были удалены. Осуществлен гемостаз мануальной компрессией, наложены давящие повязки. При стабильных показателях гемодинамики пациентка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации, где спустя 4 часа переведена на самостоятельное дыхание и экстубирована. Неврологический дефицит отсутствовал, кардиотоническая поддержка гемодинамики не требовалась.

На следующий день пациентка была переведена

из отделения реанимации в профильное отделение. Трансторакальная ЭхоКГ, выполненная в динамике, позволила установить возрастание фракции выброса левого желудочка с 43 до 64%, СДЛА снизилось с 72 до 60 мм рт. ст. Площадь открытия МК в динамике была стабильной, на уровне 1,5 см².

В послеоперационном периоде на фоне печеночной недостаточности у пациентки отмечалось осложнение в области установки интрадьюсера 12 F в ОБВ слева (для датчика интракардиальной ЭхоКГ) в виде межмышечной гематомы размерами 10 на 15 см со снижением уровня гемоглобина со 141 г/л до 72 г/л (минимально), что потребовало гемотрансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. В динамике уровень гемоглобина достиг 95 г/л.

Спустя 3 недели после операции пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из клиники под наблюдение кардиолога и гастроэнтеролога по месту жительства. С учетом крайне высокого риска геморрагических осложнений на фоне варикозно расширенных вен пищевода и цирроза печени непрямые оральные антикоагулянты не назначались. В качестве антикоагулянтной терапии рекомендованы профилактические дозы низкомолекулярного гепарина.

На протяжении 9 месяцев после операции сохранялся синусовый ритм, пациентка отметила положительную динамику, что выражалось в возрастании толерантности к физической нагрузке, купировании явлений сердечной астмы (пациентка без остановки поднимается до 3–4 этажа – II–III функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA)). Трансторакальная ЭхоКГ, выполненная спустя 9 месяцев после вмешательства, продемонстрировала сохранение фракции выброса левого желудочка на уровне 64%, отмечено дальнейшее снижение СДЛА до 47 мм рт. ст. Площадь открытия МК в динамике была стабильной, на уровне 1,5 см². Максимальная скорость потока снизилась до 226 см/сек., средняя – до 107 см/сек. Максимальный градиент на МК снизился до 20 мм рт. ст., средний – до 6 мм рт. ст. На трехстворчатом клапане выявлена регургитация не выше 2 степени. Сохранился тромб в ЛП размерами 4,9 на 4 см (Рис. 4). Размеры камер сердца и состояние аортального клапана – без значимой динамики в сравнении с предоперационными показателями. Проявления печеночной недостаточности по результатам биохимического анализа крови не прогрессировали.

Заключение

Таким образом, были показаны техническая возможность и клиническая эффективность транскатетерной БВП МК у неоперабельной пациентки, имеющей крайне неблагоприятный прогноз на фоне консервативной терапии. Несмотря на массивный тромбоз ЛП, являющийся противопоказанием к вы-

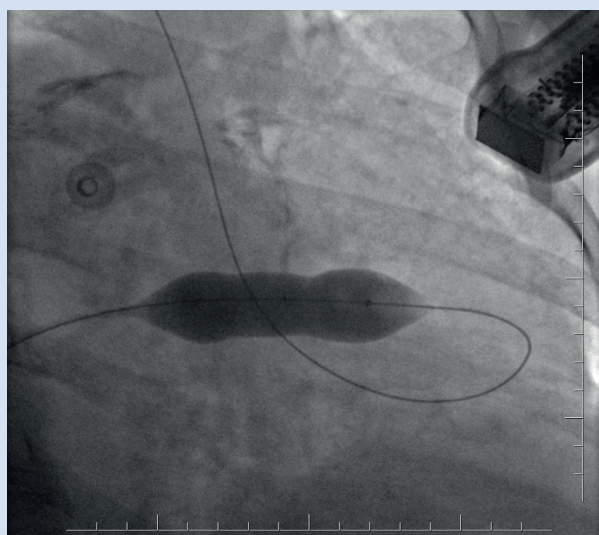


Рисунок 2. Дилатация баллонного катетера для вальвулопластики диаметром 20 мм в митральном клапане

Figure 2. Mitral valve dilation with the valvuloplasty balloon catheter with a 20 mm diameter

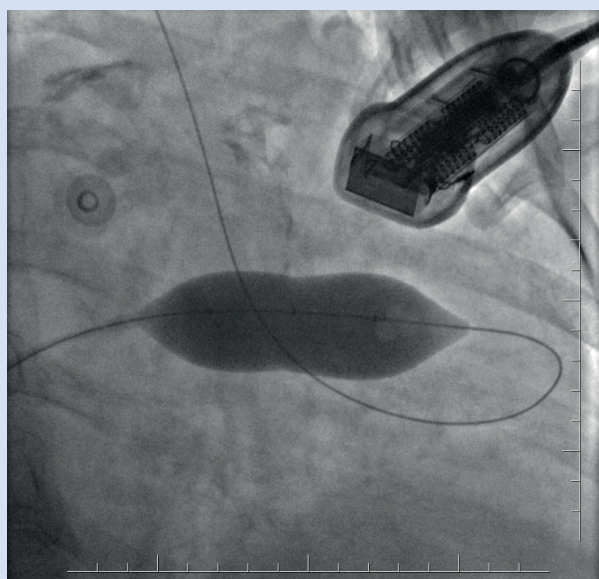


Рисунок 3. Дилатация баллонного катетера для вальвулопластики диаметром 25 мм в митральном клапане

Figure 3. Mitral valve dilation with the valvuloplasty balloon catheter with a 25 mm diameter

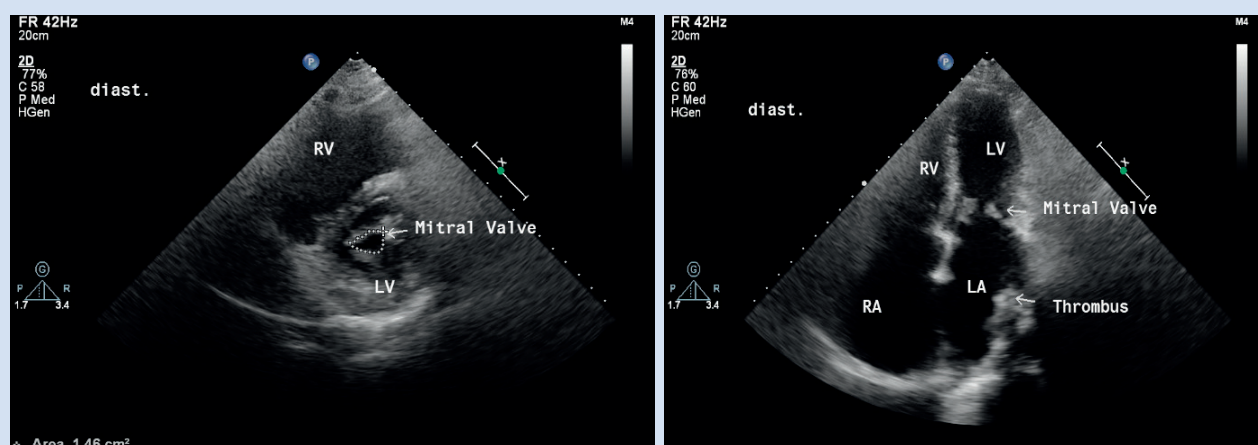


Рисунок 4. Визуализация митрального клапана при помощи трансторакальной ЭхоКГ спустя 9 мес. после баллонной вальвулопластики (измерение площади открытия митрального клапана и четырехкамерная позиция)

Figure 4. Imaging of the mitral valve with transthoracic echocardiography 9 months after balloon valvuloplasty (the measurement of EOA; a four-chamber view)

полнению данного вмешательства, осложнений, связанных с дислокацией тромботических масс не наблюдалось, что было обеспечено качественной визуализацией с использованием интракардиальной ЭхоКГ, аккуратными манипуляциями инструментарием, профилактикой эмболизации церебральных артерий мануальной компрессией во время наиболее опасных этапов митральной вальвулопластики. Стойкое увеличение площади открытия МК с 0,3 до 1,5 позволило улучшить сократительную функцию сердца, уменьшить выраженность легочной гипертензии, стабилизировать состояние пациентки, повысить толерантность к физической нагрузке и качество жизни.

Информация об авторах

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, заведующий кардиохирургическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Протопопов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель регионального сосудистого центра Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация;

Бохан Никита Сергеевич, врач-аритмолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Нагирняк Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Сизова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики, врач ультразву-

Конфликт интересов

Р.С. Тарасов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Протопопов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Бохан заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Нагирняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Сизова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Tarasov Roman S., MD, PhD, Head of the Laboratory of Reconstructive Surgery for Multivessel and Polyvascular Disease, Head of the Department of Cardiac Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Protopopov Alexey V., PhD, Professor, Head of the Regional Vascular Center at the Regional Public Healthcare Institution "Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital", Krasnoyarsk, Russian Federation;

Bohan Nikita S., MD, arrhythmologist at the Department of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Nagirnyak Olga A., MD, PhD, cardiologist at the Department of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Sizova Irina N., MD, PhD, researcher at the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Methods of Diagnostics, cardiac sonographer Federal State Budgetary Institution

ковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация.

“Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Ganyukov Vladimir I., PhD, Head of the Laboratory of Interventional Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

TPC – разработка концепции статьи, написание рукописи статьи, утверждение окончательного варианта;

ПАВ – разработка концепции статьи, подготовка рукописи статьи, утверждение окончательного варианта;

БНС – анализ данных и интерпретация, подготовка рукописи статьи;

НОА – анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи статьи;

СИН – Подготовка рукописи статьи;

ГВИ – разработка концепции статьи.

Authors Contribution Statement

TRS – manuscript concept, manuscript writing, final approval of the manuscript;

PAV – manuscript concept, manuscript writing, final approval of the manuscript;

BNS – data analysis and interpretation, manuscript writing;

NOA – data analysis and interpretation, manuscript writing;

SIN – manuscript writing;

GVI – manuscript concept.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2009.

2. Harb S.C., Griffin B.P. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. // Curr Cardiol Rep. 2017 Aug; 19(8):73. doi: 10.1007/s11886-017-0883-5.

3. Torii S., Romero M.E., Mori H., Harari E., Kolodgie F.D., Finn A.V., Virmani R. The spectrum of mitral valve pathologies: relevance for surgical and structural interventions. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017 Jul;15(7):525-535. doi: 10.1080/14779072.2017.1348230.

4. Jaber W.A., Prior D.L., Thamilarasan M., Grimm R.A., Thomas J.D., Klein A.L., Asher C.R. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. Am Heart J. 2000;140:150–6. DOI: 10.1067/mhj.2000.106648

5. Bonow R.O., Carabello B., de Leon A.C., Edmunds L.H. Jr, Fedderly B.J., Freed M.D. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). J Heart Valve Dis. 1998 Nov;7(6):672-707.

6. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Рогулина Н.В., Стаче А.Н., Кокорин С.Г., Каган Е.С., Барбараш Л.С. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(4):17-25. DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu, diagnostike i lecheniyu klapannyh porokov serdca. M.: Izd-vo NCCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN; 2009. (In Russian)

2. Harb S.C., Griffin B.P. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. // Curr Cardiol Rep. 2017 Aug; 19(8):73. doi: 10.1007/s11886-017-0883-5.

3. Torii S., Romero M.E., Mori H., Harari E., Kolodgie F.D., Finn A.V., Virmani R. The spectrum of mitral valve pathologies: relevance for surgical and structural interventions. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017 Jul;15(7):525-535. doi: 10.1080/14779072.2017.1348230.

4. Jaber W.A., Prior D.L., Thamilarasan M., Grimm R.A., Thomas J.D., Klein A.L., Asher C.R. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. Am Heart

J. 2000;140:150–6. DOI: 10.1067/mhj.2000.106648

5. Bonow R.O., Carabello B., de Leon A.C., Edmunds L.H. Jr, Fedderly B.J., Freed M.D. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). J Heart Valve Dis. 1998 Nov;7(6):672-707.

6. Odarenko YU.N., Rutkovskaya N.V., Rogulina N.V., Stache A.N., Kokorin S.G., Kagan E.S., Barbarash L.S. Analiz 23-letnego opyta ispol'zovaniya ksenoortal'nyh ehpkosiobrabotannyh bioprotezov v hirurgii mitral'nyh porokov serdca. issledovanie faktorov recipienta s pozicij vliyaniya na razvitie kal'cievoj degeneracii. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2015;(4):17-25. (In Russian)

Для цитирования: Р.С. Тарасов, А.В. Протопопов, Н.С. Бохан, О.А. Нагирняк, И.Н. Сизова, В.И. Ганюков. Эндоваскулярная вальвулопластика у пациентки с критическим митральным стенозом и массивным тромбозом левого предсердия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (3): 134-139. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-134-139

To cite: R.S. Tarasov, A.V. Protopopov, N.S. Bokhan, O.A. Nagirnyak, I.N. Sizova, V.I. Ganyukov. Endovascular valvuloplasty in a patient with critical mitral stenosis and massive left atrial thrombosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (3): 134-139. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-134-139



УДК 616.13-089

DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-2-140-144

TRANSRADIAL ULTRA SUPPORT TECHNIQUE: НОВЫЙ МЕТОД ПОДДЕРЖКИ ПРОВОДНИКОВОГО КАТЕТЕРА В ИНТЕРВЕНЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

А.А. Бойков , Е.И. Кретов, В.И. Байструков, А.А. Прохорихин, Д.У. Малаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

- TRUST – независимый и дешевый метод увеличения поддержки проводникового катетера при стентировании сложных атеросклеротических поражений коронарных артерий.
- Данный метод является простым и безопасным в своем исполнении и требует только гидрофильного 0,014-дюймового коронарного проводника.
- Использование данной технологии может существенно снизить объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи пациентам, страдающим ишемической болезнью сердца и нуждающимся в эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Резюме

Оптимальная поддержка проводникового катетера имеет решающее значение при чрескожных коронарных вмешательствах, осложненных неблагоприятной анатомией коронарных артерий, выраженным кальцинозом или наличием хронической тотальной окклюзии. В приведенном клиническом случае мы описали новую технику поддержки проводникового катетера при вмешательстве на хронической окклюзии коронарной артерии через трансрадиальный доступ – «TransRadial Ultra Support Technique».

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Чрескожное коронарное вмешательство • Сложное поражение коронарной артерии • Хроническая окклюзия коронарной артерии • Поддержка проводникового катетера

Поступила в редакцию: 05.07.18; поступила после доработки: 09.08.18; принята к печати: 17.08.18

TRANSRADIAL ULTRA SUPPORT TECHNIQUE: A NOVEL METHOD ENHANCING GUIDE CATHETER SUPPORT IN THE INTERVENTIONAL TREATMENT OF CHRONIC TOTAL OCCLUSION IN CORONARY ARTERIES

А.А. Boykov , E.I. Kretov, V.I. Baystrukov, A.A. Prokhorikhin, D.U. Malaev

Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

- TRUST is an independent and cost-effective method enhancing guide catheter support for stenting complex atherosclerotic coronary lesions.
- This method is simple and safe. It only requires a hydrophilic 0.014-inch guidewire.
- This technique may significantly reduce the expenses on medical care for patients suffering from coronary artery disease and those who need endovascular myocardial revascularization.

Abstract

Adequate guide support is crucial for percutaneous coronary interventions complicated by unfavorable coronary artery anatomy, pronounced calcification, or the presence of chronic total occlusion. A clinical case presents a novel technique for guide support during stenting chronic coronary occlusion via transradial approach originally proposed in the TransRadial Ultra Support Technique trial.

Keywords

Coronary artery disease • Percutaneous coronary intervention • Complex coronary artery lesion • Chronic total occlusion • Guide catheter support

Для корреспонденции: Бойков Андрей Александрович, e-mail: fimarik@gmail.com; адрес: 630055, Россия, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Corresponding author: Boykov Andrey A., e-mail: fimarik@gmail.com; address: Russian Federation, 630055, Novosibirsk, 15, Rechkunovskaya St.

Список сокращений

ПКА	– правая коронарная артерия	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ХОКА	– хроническая окклюзия коронарной артерии	AR	– Amplatz right
		TRUST	– Transradial ultra support technique

Введение

Адекватная резервная поддержка проводникового катетера – важное слагаемое в успехе доставки баллона и/или стента в зону сложных атеросклеротических поражений коронарных артерий [1]. Применение более жестких проводников, использование техники «якорного баллона», глубокая интубация проводникового катетера, а также системы «Mother-Child» могут предложить, в некоторых случаях, надежные варианты для улучшения резервной поддержки [2–5]. Однако, при вмешательствах трансрадиальным доступом, некоторые из этих методов не позволяют обеспечить достаточной поддержки и даже могут быть неприменимы ввиду неподходящего размера проводникового катетера. В данной статье мы описали новую технику резервной поддержки – «TransRadial Ultra Support Technique» (TRUST) и сообщили об успешном примере ее применения, демонстрирующем техническую возможность данного метода и его полезность во время чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) на хронических окклюзиях коронарных артерий (ХОКА).

Клинический случай

Мужчина 74 лет, после предшествующей операции аорто-бифеморального шунтирования был госпитализирован в отделение интервенционной кардиологии для проведения процедуры ЧКВ по поводу стабильной стенокардии напряжения. По данным сцинтиграфии миокарда – дефект перфузии по нижней стенке левого желудочка. По данным коронарографии – ХОКА в средней трети правой коронарной артерии (ПКА) без видимых межсистемных коллатералей (Рис. 1).

В качестве доступа для ЧКВ была выбрана правая лучевая артерия. Проводниковый катетер 6Fr AR-2 коаксиально был установлен в устье ПКА. ХОКА была успешно пенетрирована коронарным проводником Progress 120 (Abbott Vascular, США) (Рис. 2).

Однако доставить баллон 1,25×10 мм в пораженный сегмент для преддилатации не удалось ввиду недостаточной резервной поддержки проводникового катетера. Применение техники «якорного баллона» с использованием гидрофильного коронарного проводника Whisper (Abbott Vascular, США) также не привело к нужному результату. Однако далее, при осторожной попытке продвинуть исполь-

зуемый гидрофильный проводник дистальнее по коронарному руслу, его кончик случайно оказался в полости левого желудочка. Мы приняли решение продвинуть проводник еще дальше в восходящую аорту, тем самым расположив его жесткую часть вдоль тела ХОКА (Рис. 3).

Данный прием позволил нам успешно доставить

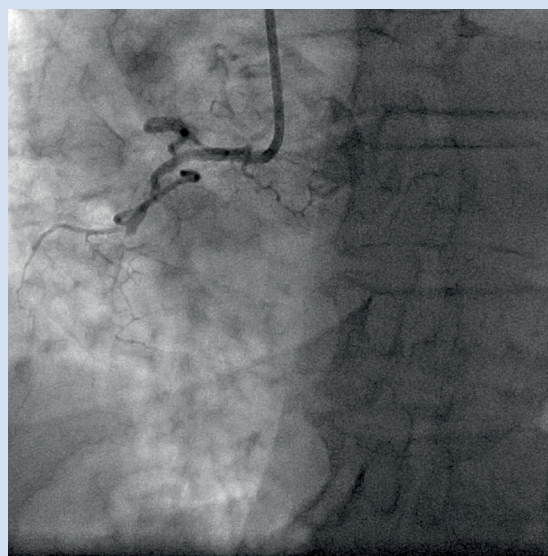


Рисунок 1. Исходная правая коронарограмма. Хроническая тотальная окклюзия в средней трети
Figure. 1. Baseline right coronary angiography. Chronic total occlusion of the middle segment

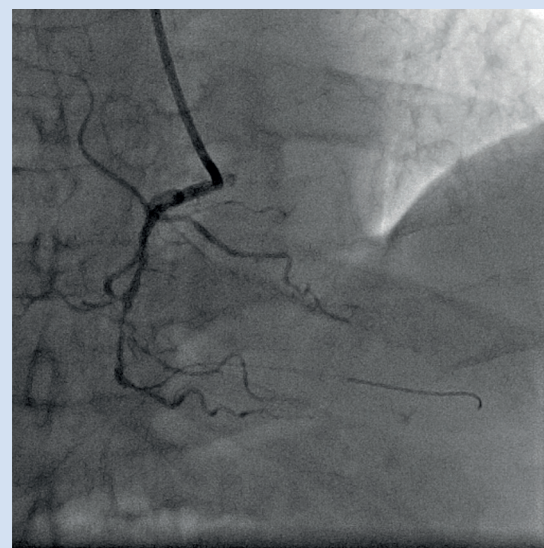


Рисунок 2. Успешная пенетрация окклюзии. Кончик коронарного проводника находится в дистальном сегменте артерии
Figure 2. Successful penetration into the occlusion. The guidewire tip is in the distal arterial segment

последовательно два баллона (1,25×10 мм и 2,0×15 мм) в пораженный сегмент и выполнить его предилатацию (Рис. 4).

Далее на место остаточного стеноза были успешно имплантированы три эверолимус-выделяющих стента Promus Element (Boston Scientific, США) размерами 2,75×28 мм, 3,00×28 мм и 3,00×24 мм (Рис. 5).

При введении коронарного проводника в полость левого желудочка наблюдались преходящие желудочковые аритмии. Важно отметить, что перфорации и диссекции артерии не наблюдалось.

Техника TRUST

Приведенный клинический случай продемон-

стрировал новый метод, который может стать полезным инструментом в арсенале интервенционного кардиолога и надежной альтернативой в случаях невозможности или неэффективности применения других вспомогательных методов поддержки.

Реализация техники TRUST возможна благодаря существованию сосудов Тебезия, соединяющих просвет коронарных артерий с полостями желудочков сердца [6, 7]. После успешного пересечения тела хронической окклюзии гидрофильный коронарный проводник, например, Whisper (Abbott Vascular, USA), может быть плавно продвинут до дистальных отделов эпикардиальной артерии и через сосуды Тебезия выведен в полость левого желудочка. В случае сопротивления никогда не стоит пытаться провести проводник дальше, в противном случае возможны диссекция или перфорация артерии, вызванные деформацией кончика проводника. В такой ситуации следует немного отвести проводник назад и перенаправить его движение в другую дистальную часть артерии. После выведения кончика проводника в полость левого желудочка дальнейшее его движение следует направить в восходящую часть аорты. В результате стальная, более жесткая часть проводника окажется в просвете коронарной артерии, выпрямляя ее изгибы и обеспечивая максимальную поддержку проводникового катетера, благодаря чему существенно упростится доставка баллонов и/или стентов в зону поражения. Наш опыт показал, что данную технику можно успешно применять для всех трех эпикардиальных коронарных артерий (Рис. 6 а, б).

Заключение

Техника TRUST может быть полезным инструментом, существенно повышающим резервную

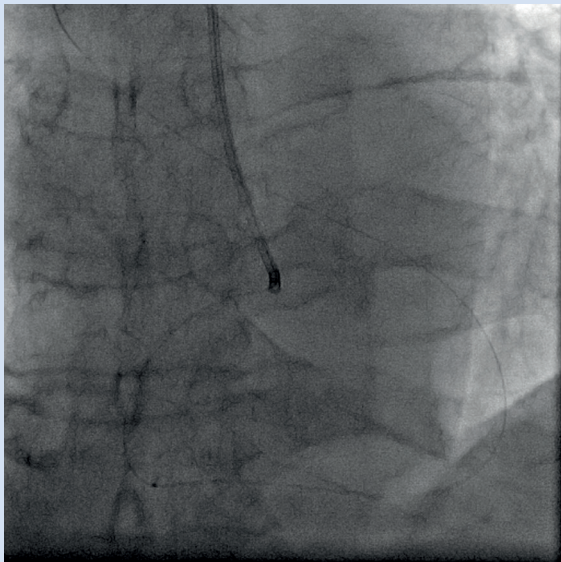


Рисунок 3. Гидрофильный коронарный проводник через полость левого желудочка выведен в восходящую часть аорты
Figure 3. Hydrophilic coronary guidewire is navigated through the left ventricle to the ascending aorta

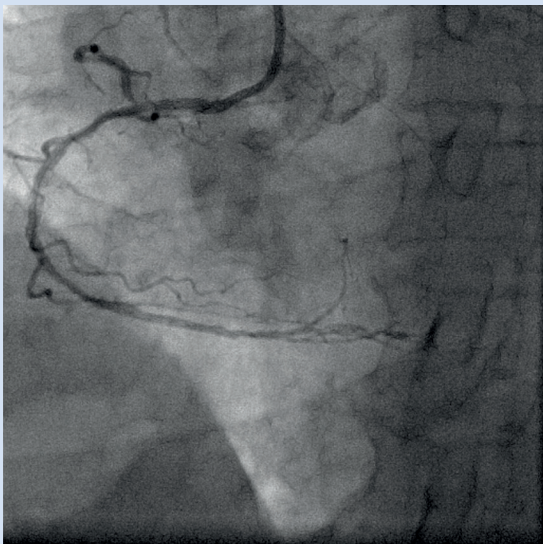


Рисунок 4. Правая коронарограмма после успешной предилатации
Figure 4. Right coronary angiography after successful predilatation

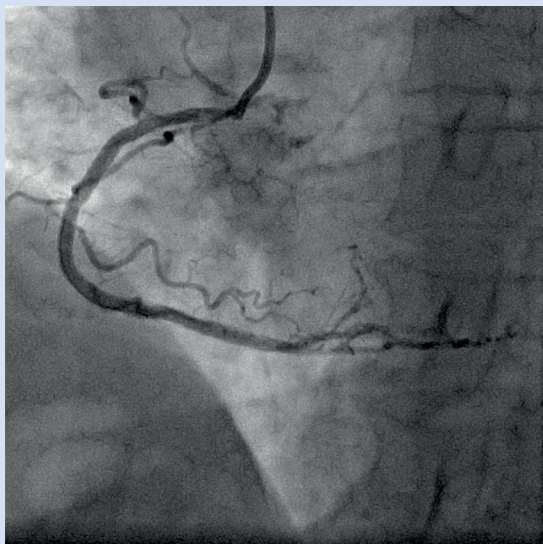


Рисунок 5. Финальный ангиографический результат после имплантации трех стентов с лекарственным покрытием
Figure 5. Angiographic findings after the implantation of three drug-eluting stents

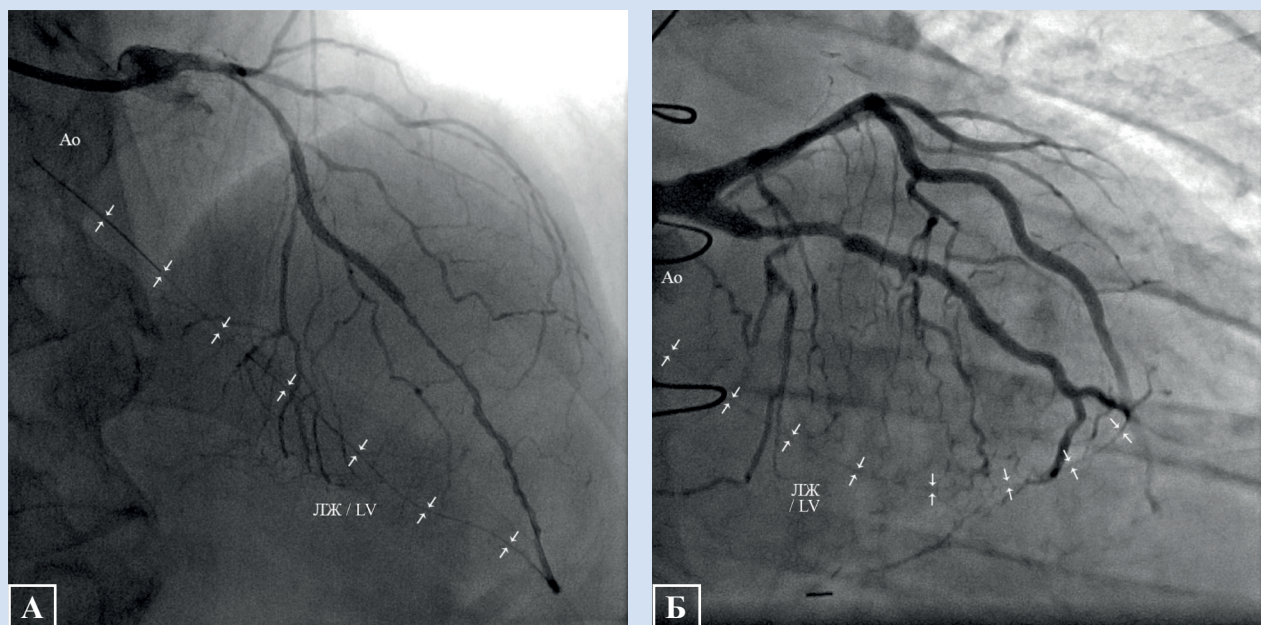


Рисунок 6. Техника TRUST

Примечания: А. Коронарный проводник через дистальный сегмент ПНА выведен в полость ЛЖ и далее в Ao;

Б. Коронарный проводник через дистальный сегмент ОА выведен в полость ЛЖ и далее в Ao; ПНА – передняя нисходящая артерия; ЛЖ – левый желудочек; Ao – аорта; ОА – огибающая артерия;

Figure 6. TRUST approach

Note: A. The coronary guidewire is inserted through the distal segment of the LAD to the LV and directed further into the Ao;

B. The coronary guidewire is inserted through the distal segment of the LCx to the LV and directed further into the Ao; LCx – left circumflex; LV – left ventricle; Ao – aorta; LAD – left anterior descending.

поддержку проводникового катетера и значительно облегчающим вмешательства на сложных поражениях коронарных артерий. Однако для оценки эффективности и безопасности данного метода необходимы дальнейшие клинические исследования.

Конфликт интересов

А.А. Бойков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Кретов заявляет об отсутствии

конфликта интересов. В.И. Байструков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Прохорихин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.У. Малаев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования

Информация об авторах

Бойков Андрей Александрович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Кретов Евгений Иванович, кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ведущий научный сотрудник Центра эндоваскулярной диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Байструков Виталий Игоревич, кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Прохорихин Алексей Андреевич, врач по рентгенэндова-

Author Information Form

Boykov Andrey A., MD, interventional cardiologist, PhD student at the Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Kretov Evgeny I., MD, PhD, interventional cardiologist, leading researcher at the Center of Interventional Cardiology, Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Baystrukov Vitaliy I., MD, PhD, interventional cardiologist at the Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Prokhorikhin Alexey A., MD, interventional cardiologist,

скулярным диагностике и лечению, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация;

Малаев Дастан Урматович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация.

PhD student at the Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation;

Malaev Dastan U., MD, interventional cardiologist, PhD student at the Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

БАА – написание статьи;
КЕИ – корректировка статьи;
БВИ – корректировка статьи;
ПАА – корректировка статьи;
МДУ – сбор и анализ данных.

Authors Contribution Statement

BAA – manuscript writing;
KEI – manuscript critical revision;
BVI – manuscript critical revision;
PAA – manuscript critical revision;
MDU – data collection and analysis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hynes B, Dollard J, Murphy G, et al. Enhancing back-up support during difficult coronary stent delivery: single-center case series of experience with the Heartrail II catheter. *J Invasive Cardiol* 2011;23:E43-46.
2. Burzotta F, Trani C, Mazzari MA, et al. Use of a second buddy wire during percutaneous coronary interventions: a simple solution for some challenging situations. *J Invasive Cardiol* 2005;17:171-74.
3. Hirokami M, Saito S, Muto H. Anchoring technique to improve guiding catheter support in coronary angioplasty of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:366-71.
4. Von Sohsten R, Oz R, Marone G, McCormick DJ. Deep

intubation of 6 French guiding catheters for transradial coronary interventions. *J Invasive Cardiol* 1998;10:198-202.
5. Boukhris M, Azzarelli S, Tomasello S.D, Elhadj Z.I, Marzà F, Galassi A.R. The Guideliner Catheter: A Useful Tool in the Armamentarium of the Interventional Cardiologist *J The Univ Heart Ctr* 2015;10(4):208-14
6. Wearn J. T. et al. The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of the heart // *American Heart Journal*. – 1933. – Т. 9. – №. 2. – С. IN1.
7. Wearn J. T. The role of the Thebesian vessels in the circulation of the heart // *The Journal of experimental medicine*. – 1928. – Т. 47. – №. 2. – С. 293.

Для цитирования: А.А. Бойков, Е.И. Кретов, В.И. Байструков, А.А. Прохорихин, Д.У. Малаев. *Transradial Ultra Support Technique: новый метод поддержки проводникового катетера в интервенционном лечении хронических окклюзий коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018; 7 (3): 140-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-140-144

To cite: A.A. Boykov, E.I. Kretoy, V.I. Baystrukov, A.A. Prokhorikhin, D.U. Malaev. *Transradial Ultra Support Technique: a novel method enhancing guide catheter support in the interventional treatment of chronic total occlusion in coronary arteries. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (3): 140-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-140-144

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит авторов внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Правила по подготовке рукописей в журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» составлены с учетом рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), методических рекомендаций по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, разработанных Ассоциацией научных редакторов и издателей и Министерством образования и науки Российской Федерации. Обращаем внимание авторов, что проведение и описание всех клинических исследований должно соответствовать стандартам CONSORT – (<http://www.consort-statement.org>).

Все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», проходят обязательную проверку в системах антиплагиат (рукописи, представленные на русском языке, проходят проверку в системе Антиплагиат; рукописи, представленные на английском языке, проходят проверку в системе iThenticate).

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» принимает к печати следующие рукописи:

1. Оригинальные исследования – рукописи, которые содержат описания оригинальных данных, вносящих приоритетный вклад в накопление научных знаний. Объем статьи – до 20 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 25 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов.

2. Клинические случаи – краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или описание редкого клинического случая. Объем текста до 5 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 10 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 200 слов.

3. Аналитический обзор – критическое обобщение исследовательской темы. Объем – до 25 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов.

4. Передовая статья – объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 20 источников литературы, с неструктурированным или структурируемым резюме, которое не

должно превышать 250 слов.

5. Письма в редакцию – обсуждение определенной статьи, опубликованной в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Объем не более 500 слов, без резюме.

6. Анонс – информационное сообщение о научно-практических конференциях, конгрессах, научно-исследовательских грантах. Объем до 600 слов, без резюме.

РАЗДЕЛ 1. Сопроводительные документы

1. Сопроводительное письмо должно содержать общую информацию и включать (1) указание, что данная рукопись ранее не была опубликована, (2) рукопись не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (в случае если рукопись подана параллельно в другой журнал, редакция имеет полное право отказать в публикации рукописи авторам), (3) раскрытие конфликта интересов всех авторов, (4) информацию о том, что все авторы прочитали и одобрили рукопись, (5) указание об авторе, ответственном за переписку. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью.

2. Информация о конфликте интересов/финансировании. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть заполнен на каждого автора.

3. Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования. Скан справки / выписки из Локального этического комитета учреждения (учреждений), где выполнялось исследование. Скан информированного согласия пациента при подаче случая из клинической практики.

4. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется). При наличии перекрывающихся публикаций, следует указать их количество и названия (желательно приложить сканы ранее опубликованных статей). Также в сопроводительном письме на имя главного редактора журнала, следует кратко указать по какой причине имеются перекрывающиеся публикации (например, крупное многофазовое исследование и т.д.).

РАЗДЕЛ 2. Электронная подача рукописи

1. Подать статью в журнал может любой из авторов, как правило, это автор, ответственный за переписку. Автору необходимо регистрироваться на сайте, указать полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения – для всех авторов).

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Файл должен содержать: титульный лист рукописи. На титульном листе рукописи в левом верхнем углу указывается индекс универсальной десятичной классификации (УДК).

Далее указывается заглавие публикуемого материала (полное и краткое наименование статьи). В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры. Со следующей строки указываются инициалы и фамилии авторов. Инициалы указывают до фамилий и отделяются пробелом. После фамилий и инициалов необходимо указать полное наименование (наименования) учреждения (уч-

реждений), в котором (которых) выполнена работа с указанием ведомства и полного юридического адреса: страны, индекса, города, улицы, номера дома. Если авторы относятся к разным учреждениям, отметьте это цифровыми индексами в верхнем регистре перед учреждением и после фамилии авторов.

Пример для оформления:

УДК 616.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова²,
Е.В. Гракова¹, А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³,
К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница No 1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

3. Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

4. Если рукопись написана в соавторстве, то всем членам авторской группы необходимо указать вклад каждого автора в написание рукописи. Авторы должны отвечать всем критериям, рекомендованным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), а именно: (1) вносить существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, или получение и анализ данных, или их интерпретацию; (2) принимать активное участие в написании первого варианта статьи или участвовать в переработке ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (<http://journal.kemcardio.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-8>).

РАЗДЕЛ 3. Оформление аннотации.

Аннотация на русском языке

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов), оригинальной, содержательной (т.е. отражать основное содержание статьи и результаты исследований) и компактной (т.е. укладываться в установленные объемы в зависимости от типа рукописи). При написании аннотации необходимо следовать логике описания результатов в статье. В ней необходимо указать, что нового несет в себе научная статья в сравне-

нии с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общепринятых сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала переводную статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурированную аннотацию, содержащую не более 250 слов.

Ключевые слова (не более 7) составляют семантическое ядро статьи и представляют собой перечень основных понятий и категорий, служащих для описания исследуемой проблемы. Они должны отражать дисциплину (область науки, в рамках которой написана статья), тему, цель и объект исследования.

Перевод аннотация на английский язык (для рукописей, поданных на русском языке).

При переводе на английский язык аннотация должна сохранить свою информативность, оригинальность, быть содержательной и компактной, отражать логику описания результатов в статье. При переводе не рекомендуется пропускать словосочетания и предложения. Перевод аннотации должен дублировать текст аннотации на английском языке.

Структурированная аннотация на английском языке

также включает 5 параграфов: **Aim** (Aims – в случае, если в Вашей рукописи заявлено более одной цели), **Methods**, **Results**, **Conclusion**, **Keywords**. Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, перевод аннотация на английский язык должен отражать логику статьи и не противоречить представленной информации.

РАЗДЕЛ 4. Оформление основного файла рукописи.

Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

1. Название статьи.

Название статьи пишется прописными буквами (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА...), в конце точка не ставится.

2. Краткий заголовок статьи.

Краткий заголовок статьи должен состоять из 3-5 слов и отражать основную идею рукописи.

3. Вклад в предметную область.

Вклад в предметную область должен подчеркивать вклад исследования в предметную область, его новизну и уникальность. Состоит из 2-3 предложений.

4. Резюме с ключевыми словами.

Резюме с ключевыми словами должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов.

5. Список сокращений.

При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза). Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире».

6. Текст статьи.

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (*.doc, *.docx), размер кегля 12, шрифт Times New Roman, межстрочный интервал 1,5, поля обычные, выравнивание по ширине. Страницы нумеруют. Перед подачей рукописи удалите из текста статьи двойные пробелы.

Таблицы размещают в месте упоминания в тексте. В тексте обязательно присутствуют ссылки на все таблицы, обозначаемые как «Табл.» с указанием порядкового номера таблицы, например «Табл. 1». Каждая таблица имеет заголовок: слово «Таблица», порядковый номер, название (без точек). Если таблица единственная в статье, ее не нумеруют, в заголовке не используют слово «Таблица». Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокра-

щений, используемых в таблице, дается расшифровка в примечании. Название таблицы и примечание к ней переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Содержание таблицы также переводится на английский и дается через / (например, Показатели / Parameters и т.д.).

Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Проверьте наличие ссылок в тексте на все иллюстрации, обозначаемые как «Рис.» с указанием порядкового номера, например «Рис. 1». Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Название и примечание к рисунку переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Единственную в статье иллюстрацию не нумеруют, при ссылке на нее в тексте используют слово «рисунок» (полностью, курсивом). Если иллюстрация состоит из нескольких рисунков, представленных под а, б, в, г, помимо подписи каждого рисунка под буквенным обозначением необходимо привести общий заголовок иллюстрации.

Обращаем внимание авторов на то, что использование таблиц и рисунков из других статей с оформленным цитированием допустимо только при наличии разрешения на репринт. Разрешение на репринт таблиц и рисунков запрашивается не у автора, а у издателя журнала. Просим Вас своевременно позаботиться о разрешении на репринт. В случае отсутствия такого разрешения, рисунки и таблицы будут рассматриваться как плагиат, и редакция журнала будет вынуждена исключить их из рукописи.

При обработке материала используется система единиц СИ. Без точек пишут: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг. С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используют верхние (кг/м²) или нижние (CH₂DS₂-VASc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, −, ×, /, =, ~) отделяют от символов и чисел: $p = 0,05$. Знак ± пишут слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишут слитно: $p > 0,05$. В тексте рекомендуем заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишут слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывают один раз после чисел: от 50 до 70%; на 50 и 70%. Знак № отделяют от числа: № 3. Знак °C отделяют от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяют от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяют курсивом: *ген PON1*.

7. Благодарности (если таковые имеются).

Участники, не соответствующие критериям, предъявляемым к авторам, должны быть указаны в разделе «Благодарности».

8. Конфликт интересов.

Авторы раскрывают конфликт интересов, связанный с представленным материалом. Конфликт интересов должен быть раскрыт для каждого конкретного автора. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

9. Финансирование.

Указывают источник финансирования. Если исследо-

вание выполнено при поддержке гранта (например, РФФИ, РНФ), приводят номер.

10. Список литературы

Список литературы должен быть представлен на русском и английском языках (обратите внимания, что списки должны быть отдельными). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте www.translit.ru (формат BSI).

Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchyk A.L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76-90. (In Russ)]

2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия:

Трапезникова М.Ф., Филиппев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. Urologia i nefrologia. 1994; 3:42-45. (In Russ)]

3. Статья из англоязычного журнала:

Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. Статья из журнала, имеющего DOI:

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970-974. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

5. Англоязычная монография:

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. Русскоязычная монография:

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М; 2008 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008. (In Russ)].

7. Диссертация (автореферат диссертации):

Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ)].

8. Электронный источник.

Кондратьев В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. Режим доступа: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (дата обращения 23.06.2013) [Kondrat'ev V.B. Global'naya farmatsevticheskaya promyshlennost' [The global pharmaceutical industry]. Available at: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в формировании номеров на 2019 год. Свои работы Вы можете направить через электронную редакцию журнала по адресу <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>.

Подаваемые рукописи необходимо оформить по правилам редакции журнала <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Тематика и график выхода номеров на 2019 г.:

№1. Атеросклероз и коморбидность – тренд современной медицины.

Прием статей в данный тематический номер осуществляется до 21 января 2019 г. Печатный номер будет опубликован 26 марта 2019 г.

№2. Болезни системы кровообращения: персонификация терапии.

Прием статей в данный тематический номер осуществляется до 22 апреля 2019 г. Печатный номер будет опубликован 25 июня 2019 г.

№3. Педиатрические аспекты болезней системы кровообращения.

Прием статей в данный тематический номер осуществляется до 22 июля 2019 г. Печатный номер будет опубликован 24 сентября 2019 г..

№4. Неотложная кардиология.

Прием статей в данный тематический номер осуществляется до 21 октября 2019 г. Печатный номер будет опубликован 17 декабря 2019 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности Вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

По вопросам размещения рекламы обращаться к Сыренковой Валерии Олеговне по телефону (8-3842) 64-16-25 или
e-mail: sirevo@kemcardio.ru

ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 x 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 кв. см	
Научная статья - 1 страница	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956

КПП 420501001

БИК 045004725

Р/с 40703810032350000033

Филиал ПАО «УРАЛСИБ» в г. Кемерово

К/с 30101810400000000725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

Подписано в печать 17.09.2018 г. Формат 62*900/8. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 19,25. Тираж 1000 экз. Заказ № 1020. Цена договорная.

Адрес редакции: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. Тел. 64-16-25.

e-mail: avtor@kemcardio.ru

Адрес типографии ООО «Принт»: 650004, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Сибирская, 35а, оф. 12, тел. (3842) 35-21-19.

